

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Медицинский аспект реабилитации больных ишемической болезнью сердца на санаторном этапе

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Острый коронарный синдром: комплексный подход в тактике ведения пациентов, роль первичной и вторичной профилактики

Эффективность применения Магнерота при проявлениях синдрома сосудистых нарушений и геморрагического синдрома у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана

Некоторые аспекты восстановительного лечения и первичной реабилитации детей с цереброкardiaльным синдромом

Энергетическая составляющая и объемный кровоток гемодинамики в магистральных артериях у больных хронической сердечной недостаточностью пожилого возраста

Комплексная терапия при атерогенной дислипидемии и неалкогольной жировой болезни печени

Влияние липэктомии передней стенки живота на течение метаболического синдрома

Роль полиморфизма гена коннексина 40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла

ОБЗОРЫ

Предупреждение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с факторами риска с позиции доказательной медицины

Предоперационная терапия статинами у пациентов с ишемической болезнью сердца

Особенности кардиопротективного действия зофеноприла во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Перспективы клинического применения новой фиксированной комбинации – препарата Ко-Эксфорж в лечении артериальной гипертензии

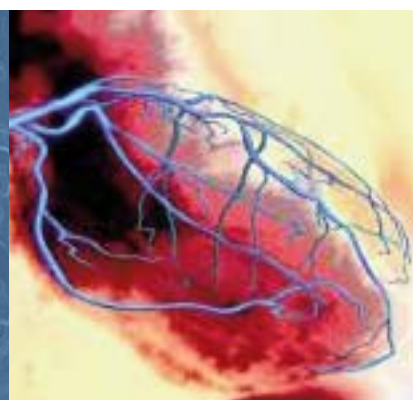
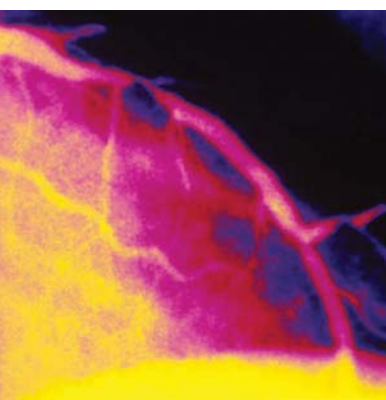
Астенический синдром в кардиологической практике

Существуют ли перспективы применения петлевых диуретиков для лечения артериальной гипертензии?

Хроническое легочное сердце: классификация, клиника, диагностика, лечение. Часть I

ИНФОРМАЦИЯ

Заключение экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Национального Общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) по оптимизации терапии статинами в клинической практике



CardioСоматика
(КардиоСоматика)

№ 1, том 2, 2011

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати.
Reg. номер: ПИ № ФС77-41500
от 4 августа 2010 г.

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

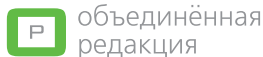
В статьях могут быть указаны коммерческие названия
лекарственных препаратов компаний-рекламодателей.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

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

Все права защищены. 2011 г.



Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hpmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (старший научный редактор),

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



Адрес: 115054, Москва,

Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

В.С. Егорова, Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина

Менеджер по работе с подписчиками:

Самойлина Наталья Евгеньевна

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: samoilina@con-med.ru

Общественная общероссийская организация

All-Russian Public Organization

«Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики»

«Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention»

CardioСоматика (КардиоСоматика)

Kardiosomatika (Cardiosomatics)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Scientific-and-practical peer-reviewed medical journal

Главный редактор

Аронов Д.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Заместитель главного редактора

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

Редакционная коллегия

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

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

Волкова Э.Г. (Челябинск) – д-р мед. наук, проф.

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

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

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

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

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

акад. РАМН

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

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

акад. РАМН

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

акад. РАМН

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

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

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

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

Редакционный Совет

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

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

Волков В.С. (Тверь) – д-р мед. наук, проф.

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

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

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

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

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

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

Кассирский Г.И. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Keenan J. (США) – проф.

Кухарчук В.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАМН

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

Маколкин В.И. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,

чл.-корр. РАМН

Медведева И.В. (Тюмень) – д-р мед. наук, проф.,

член-корр. РАМН

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

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

Симонова Г.И. (Новосибирск) – д-р мед. наук, проф.

Соколов Е.И. (Москва) – д-р мед. наук,

проф., акад. РАМН

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

Tenenbaum A. (Израиль) – проф.

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

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

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

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

Editor-in-Chief

Prof. Aronov D.M., MD (Moscow)

Deputy Editor-in-Chief

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

Editorial Board

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

Prof. Buziashvili Yu.I., MD, Academician

of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Prof. Volkova E.G., MD (Chelyabinsk)

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

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

Prof. Ioseliani D.G., MD (Moscow)

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

Prof. Karpov R.S., MD, Academician

of Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk)

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

Prof. Martynov A.I., MD, Academician

of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Prof. Nikitin Yu.P., MD, Academician

of Russian Academy of Medical Sciences (Novosibirsk)

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

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

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

Prof. Shestakova M.V., MD (Moscow)

Editorial Council

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

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

Prof. Volkov V.S., MD (Tver)

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

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

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

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

Prof. Efremushkin G.G., MD (Barnaul)

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

Prof. Kassirsky G.I., MD (Moscow)

Prof. Keenan J. (USA)

Prof. Kukharchuk V.V., MD, Associate Member
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

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

Prof. Makolkin V.I., MD, Associate Member
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Prof. Medvedeva I.V., MD, Associate Member

of Russian Academy of Medical Sciences (Tyumen)

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

Prof. Repin A.N., MD (Tomsk)

Prof. Simonova G.I., MD (Novosibirsk)

Prof. Sokolov E.I., MD, Academician

of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Prof. Syркиn A.L., MD (Moscow)

Prof. Tenenbaum A. (Israel)

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

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

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

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

Содержание

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Медицинский аспект реабилитации больных ишемической болезнью сердца на санаторном этапе

В.Н.Шестаков, И.А.Зобенко, О.Ф.Мисюра, Н.Б.Перепеч

5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Острый коронарный синдром: комплексный подход в тактике ведения пациентов, роль первичной и вторичной профилактики

И.С.Скопец, Н.Н.Везикова, И.М.Марусенко, А.Н.Мальгин

9

Эффективность применения Магнерота при проявлениях синдрома сосудистых нарушений и геморрагического синдрома у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана

Е.В.Акатова, О.П.Николин, А.И.Мартынов

13

Некоторые аспекты восстановительного лечения и первичной реабилитации детей с цереброкardiaльным синдромом

Е.А.Дегтярева, О.И.Жданова, А.А.Михеева, А.А.Авакян

18

Энергетическая составляющая и объемный кровоток гемодинамики в магистральных артериях у больных хронической сердечной недостаточностью пожилого возраста

Г.Г.Ефремушкин, Т.В.Филиппова, Е.А.Денисова

23

Комплексная терапия при атерогенной дислипидемии и неалкогольной жировой болезни печени

Е.А.Черкашова, Л.А.Звенигородская, Н.Г.Самсонова, Т.В.Нилова, С.Ю.Сильвестрова, С.Г.Хомерики

29

Влияние липэктомии передней стенки живота на течение метаболического синдрома

М.А.Волох, Ю.Ш.Халимов, В.М.Шаповалов, Н.Г.Губочкин

37

Роль полиморфизма гена коннексина 40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла

С.Ю.Никулина, А.А.Чернова, В.А.Шульман, Т.С.Кукушкина, М.И.Воевода, В.Н.Максимов

41

ОБЗОРЫ

Предупреждение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с факторами риска с позиции доказательной медицины

М.Г.Бубнова

44

Предоперационная терапия статинами у пациентов с ишемической болезнью сердца

О.Л.Барбараш, Ю.В.Байракова, Е.М.Кургузова

51

Особенности кардиопротективного действия зофеноприла во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Н.А.Ваулин

55

Перспективы клинического применения новой фиксированной комбинации – препарата Ко-Эксфорж в лечении артериальной гипертензии

М.Г.Бубнова

64

Астенический синдром в кардиологической практике

Ф.Ю.Копылов, Ю.М.Никитина, Е.А.Макух

71

Существуют ли перспективы применения петлевых диуретиков для лечения артериальной гипертензии?

В.В.Фомин

76

Хроническое легочное сердце: классификация, клиника, диагностика, лечение. Часть I

О.В.Полякова, Г.Г.Арабидзе

81

ИНФОРМАЦИЯ

Заключение экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Национального Общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) по оптимизации терапии статинами в клинической практике

86

Правила предоставления рукописей к публикации в журнале «Кардиосоматика» (Кардиосоматика)

89

Информационное письмо

90

Медицинский аспект реабилитации больных ишемической болезнью сердца на санаторном этапе

В.Н.Шестаков¹, И.А.Зобенко¹, О.Ф.Мисюра¹, Н.Б.Перепеч²

¹Центр сердечной медицины «Черная речка»;

²ГОУ ВПО СПбГМА им. И.И.Мечникова

Резюме. В условиях Центра сердечной медицины «Черная речка» был проведен анализ лекарственной терапии на санаторном этапе реабилитации больных с инфарктом миокарда. В период с 2003 по 2009 г. увеличилась доля больных, лечившихся препаратами с доказанным эффектом, на прогноз. Частота назначения статинов увеличилась с 8,3 до 95%. У большинства больных были достигнуты целевые величины артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Приводятся данные об осложнениях после аортокоронарного шунтирования на санаторном этапе кардиологической реабилитации. Выявлены гидроторакс и гидроперикард соответственно у 32 и 21% общего числа больных, нарушение функции дыхания – у 40%, гипохромная анемия – у 50%, нарушение сердечного ритма – у 27%. Подтверждена положительная роль комплексной реабилитации в уменьшении тяжести послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: кардиологическая реабилитация, санаторный этап.

Sanatorium-stage rehabilitation of patients with coronary heart disease: medical aspect

V.N.Shestakov¹, I.A.Zobenko¹, O.F.Misyura¹, N.B.Perepech²

¹Chernaya Rechka Health Medicine Center;

²I.I.Mechnikov Saint Petersburg State Medical Academy, Russian Agency for Health Care

Summary. Analysis of the drug therapy in patients with myocardial infarction at sanatorium stage of rehabilitation was performed at Health Medical Center «Chernaya Rechka». Within the period from 2003 to 2009 the rate of patients treated with drugs with proven effect on prognosis increased. Frequency of statins prescription increased from 8,3 to 95%. In majority of patients target values of blood pressure and heart rate were reached. Data on postoperative complications in patients after aortocoronary bypass at sanatorium stage of cardiac rehabilitation is presented. Hydrothorax and hydropericardium were revealed in 32 and 21% of all patients respectively, breath dysfunction in 40%, hypochromic anemia in 50, heart rate disorders in 27% of patients. The positive role of complex rehabilitation in decreasing of severity of postoperative complications was confirmed.

Key words: cardiac rehabilitation, sanatorium stage.

Сведения об авторах

Шестаков Владимир Николаевич – канд. мед. наук, руководитель центра реабилитации ЗАО «Санаторий «Черная речка». E-mail: info@cardiokurort.ru

Зобенко Ирина Александровна – зам. гл. врача ЗАО «Санаторий «Черная речка». E-mail: tolstova@cardiokurort.ru

Мисюра Ольга Федоровна – гл. врач ЗАО «Санаторий «Черная речка». E-mail: misuraof@mail.ru

Перепеч Никита Борисович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии фак. повышения квалификации и переподготовки специалистов СПбГМА им. И.И.Мечникова

Кардиологическая реабилитация – сложный, многокомпонентный процесс, который включает фармакотерапию, кинезотерапию, диетотерапию, отказ от вредных привычек, контроль модифицируемых факторов риска, изменение образа жизни и медицинское просвещение больного. Эти мероприятия направлены на восстановление физического, психологического и социального статуса, возможное сохранение работоспособности и улучшение качества жизни пациентов.

Медицинский аспект является важнейшим компонентом кардиологической реабилитации, во многом определяющим ее успех. Медикаментозная терапия кардиологических больных должна быть комплексной с применением препаратов всех классов, входящих в рекомендации по лечению соответствующих

нозологических форм и клинических состояний. В процессе лечения необходимо достигать и удерживать целевые уровни основных гемодинамических и биохимических показателей. Несоблюдение этих условий ассоциируется с высоким риском повторных сердечно-сосудистых событий. Немаловажным фактором, влияющим на эффективность лечения, является информационный диалог врача и пациента, в процессе которого больному разъясняются цели применения и особенности действия назначенных лекарственных препаратов.

В настоящее время имеются доказательства положительного влияния на прогноз больных ишемической болезнью сердца (ИБС) 4 классов лекарственных средств: антиагрегантов, β-адреноблокаторов (БАБ), статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего

Таблица 1. Количество больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, прошедших санаторный этап реабилитации в Центре сердечной медицины «Черная речка» в течение года

Показания к реабилитации	2007 г.	2008 г.	2009 г.
ИМ	1439	1325	1368
НС	526	463	310
АКШ	194	231	282
ЧКВ	128	123	97
Протезирование клапанов сердца	75	106	105
Хирургическое лечение аритмий и пр.	137	56	106
Всего больных	2499	2304	2268

Таблица 2. Доля больных с ИМ, получающих препараты с положительным влиянием на прогноз на санаторном этапе реабилитации

Группы препаратов	2003 г.	2007 г.	2009 г.
Антиагреганты, %	81,7	94,5	98,0
в том числе двойная антиагрегантная терапия, %	Не применялась	Нет данных	15,0
Антикоагулянты, %	1,6	2,5	2,0
БАБ, %	75,0	86,0	95,0
Статины, %	8,3	74,0	95,0
ИАПФ, %	83,3	84,5	93,0

фермента (ИАПФ). Согласно современным рекомендациям препараты перечисленных классов должны назначаться всем больным ИБС, не имеющим противопоказаний [1–3]. Данное требование в первую очередь относится к пациентам высокого риска, в частности к больным, перенесшим острые коронарные синдромы – ОКС (инфаркт миокарда – ИМ или эпизод нестабильной стенокардии – НС) и операции (процедуры) реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование – АКШ и чрескожные коронарные вмешательства – ЧКВ). Терапия препаратами с доказанным влиянием на прогноз должна начинаться на стационарном этапе и продолжаться на санаторном и амбулаторно-поликлиническом этапах реабилитации.

Данная работа посвящена анализу лекарственной терапии больных кардиологического профиля на санаторном этапе реабилитации в Центре сердечной медицины «Черная речка».

Ежегодно в Центре сердечной медицины «Черная речка» реабилитируется около 2500 кардиологических больных. Характеристика реабилитационного контингента представлена в *табл. 1*.

Как следует из представленных в *табл. 1* данных, в течение последних 3 лет более 90% кардиологических больных составляли пациенты, перенесшие ИМ, НС, АКШ и ЧКВ. За период с 2007 по 2009 г. более чем на 40% уменьшилось количество больных с НС, но на 30% увеличилось количество больных, перенесших АКШ и протезирование клапанов сердца. Около 60% пациентов, прошедших реабилитацию в 2007–2009 гг., стабильно составляют больные с ИМ.

Характеристика фармакотерапии больных с ИМ на санаторном этапе реабилитации представлена в *табл. 2*.

Данные, отражающие фармакотерапию больных с ИМ, показывают, что за последние годы возросла доля больных, получающих препараты всех 4 классов. Наиболее заметным оказался рост частоты применения статинов – более чем в 11 раз (!) за последние 7 лет и на 22% за последние 3 года. Существенно чаще стали назначаться БАБ (на 11% за последние 3 года). В 2009 г. только 5% больных с ИМ не получали препараты этих классов в связи с противопоказаниями или плохой переносимостью.

По данным Российского регистра ОКС с подъемом сегмента *ST*, опубликованным в 2004 г., при выписке из стационара антиагреганты назначались 64%, БАБ – 54,5%, ИАПФ – 61,1%, статины – 12,3% больных [4]. Таким образом, фармакотерапия больных с ИМ в современной клинической практике (во всяком случае, по данным Центра сердечной медицины «Черная речка») значительно ближе к идеалу, чем в 2004 г.

Следует обратить внимание на то, что в 2009 г. 15% больных с ИМ получали комбинированную антиагрегантную терапию, включающую ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел. В соответствии с национальными рекомендациями комбинированная антиагрегантная терапия показана больным, перенесшим ОКС как без подъема, так и с подъемом сегмента *ST*, только у последней категории больных продолжительность ее применения ограничивается 4 нед после развития ИМ [5]. Основной причиной недостаточной частоты применения данной комбинации лекарственных препаратов следует считать то, что она еще не стала привычной для врачей (прежде всего врачей стационаров). Кроме того, не во всех стационарах, оказывающих помощь больным с ОКС, клопидогрел имеется в достаточном количестве – многим больным этот препарат назначается только в первые несколько дней после госпитализации. В связи с этим значительная часть больных, которым показана комбинированная антиагрегантная терапия, переводятся на санаторный этап реабилитации без соответствующего назначения. Данный дефект фармакотерапии пока не полностью корригируется и в условиях санатория.

Важнейшей целью применения БАБ является снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС). По данным проспективных исследований эффективности БАБ у больных, перенесших ИМ, снижение ЧСС тесно коррелирует с уменьшением смертности [6, 7]. В Российских национальных рекомендациях по лечению ОКС с подъемом и без подъема сегмента *ST* подчеркивается, что целью применения БАБ является достижение ЧСС 50–60 в минуту [5, 8]. При обследовании больных с ИМ, переведенных из стационаров в санаторий, было выяснено, что наряду с высокой частотой назначения БАБ ЧСС менее 60 в минуту бы-

ла достигнута только у 23% больных. Коррекция доз БАБ и перевод многих больных на прием пролонгированных препаратов позволили уже в течение 1-й недели санаторного этапа реабилитации достичь целевой ЧСС у 81% больных.

У большинства больных с артериальной гипертензией во время пребывания в санатории удается достичь и удерживать целевой уровень артериального давления (АД) не более 140/90 мм рт. ст. В половине случаев эффективный контроль АД обеспечивается применением средств, назначаемых для улучшения прогноза в связи с ИБС, – ИАПФ и БАБ.

Несколько сложнее охарактеризовать эффект статистических показателей в отношении достижения целевых значений показателей липидного обмена, так как даже к окончанию санаторного этапа реабилитации большинство больных принимают препараты этого класса недостаточно долго, чтобы оценить их влияние на липидный профиль.

Конечно, трудно рассчитывать на то, что и в дальнейшем, на амбулаторном этапе, столь же значительное число больных, перенесших ОКС, будут привержены медикаментозной терапии. В выполнении рекомендаций врача, адекватном контроле основных физиологических показателей роль самого больного должна быть активной. Важно сформировать у больного осознанное отношение к продолжению терапии. Приверженность лечению во многом определяется степенью информационной поддержки пациента со стороны медперсонала. Санаторный этап реабилитации – это как раз то место и время, когда медико-просветительская работа с больным может быть выполнена в наибольшем объеме.

Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения коронарной патологии во многом зависят от правильно организованных комплексных реабилитационных мероприятий [9].

У больных после АКШ на санаторном этапе выявляется ряд синдромов, влияющих на ход реабилитационного процесса. Степень этого влияния определяется выраженностью и длительностью сохранения неблагоприятных последствий и осложнений кардиохирургического вмешательства. К числу синдромов, затрудняющих проведение реабилитационных мероприятий после АКШ на санаторном этапе, относятся:

- нарушение консолидации (диафрагмы) грудной;
- послеоперационные болевой и воспалительный синдромы;
- боли, связанные со стернотомией;
- обострение остеохондроза в результате торакотомии и длительного вынужденного положения тела во время операции;
- воспалительные изменения в области послеоперационных ран;
- постторакотомный синдром (выпот в плевральные полости);
- постперикардотомный синдром (выпот в полость перикарда);
- послеоперационная миокардиальная дисфункция (артериальная гипотензия, тахикардия, нарушения сердечного ритма);
- посткардиотомный синдром (признаки миокардиальной дисфункции), в случаях кардиотомии при резекции аневризмы или протезировании клапанов;

- респираторный синдром (послеоперационные ателектазы легких, значительный выпот в плевральные полости, дыхательная недостаточность);
- послеоперационная железодефицитная анемия;
- гиперреологический синдром с нарушением микроциркуляции;
- послеоперационный иммунодефицит;
- гиподинамический синдром;
- постфлеботомический синдром (отек конечности);
- послеоперационная гипоксически-ишемическая энцефалопатия;
- психологическая травма (стрессорная реакция);
- послеоперационная депрессия.

Кроме того, сроки восстановления больных после АКШ зависят от выраженности повреждения грудной клетки, перикарда, сосудов, других неизбежных последствий операционной травмы, особенностей анестезиологического пособия и экстракорпорального кровообращения. Дезадаптация кардиореспираторной системы, наиболее выраженная в раннем послеоперационном периоде, может сохраняться до 6 мес и более.

Последствия и осложнения кардиохирургического вмешательства влияют на построение медикаментозной терапии, которая помимо базисных средств лечения ИБС должна включать и дополнительные средства коррекции перечисленных выше синдромов. Наиболее часто больным, перенесшим АКШ, назначают нестероидные противовоспалительные препараты, антиаритмики, диуретики, препараты железа, седативные средства, антидепрессанты и другие лекарственные соединения, предназначенные для симптоматической терапии. Наряду с применением средств и методов лечения, непосредственно направленных на коррекцию неблагоприятных последствий кардиохирургического вмешательства, при проведении реабилитационных мероприятий следует уделять внимание восстановлению нарушенных компенсаторных механизмов; формированию оптимального физического и психологического статуса пациента, предотвращению прогрессирования основного заболевания.

Нами был проведен анализ случайной выборки, состоящей из 100 историй болезни пациентов, перенесших АКШ в 2009 г. В результате были получены следующие данные. Возраст больных составлял от 37 до 79 лет (в среднем – 59 лет). Группа состояла из 86 мужчин и 14 женщин. У всех больных в анамнезе была артериальная гипертензия, 63 пациента в прошлом перенесли один или несколько ИМ, у 3 больных был диагностирован ИМ, связанный с операцией (5-й тип ИМ). Количество шунтов варьировало от 1 до 4 (в среднем 2,9). Маммарокоронарное шунтирование выполнено у 81, аутовенозное АКШ – у 83, аутоартериальное АКШ – у 6 пациентов (в большинстве случаев осуществлялось сочетание различных видов шунтирования). Операция с использованием экстракорпорального кровообращения и кардиopleгии выполнена у 96, операция на работающем сердце – у 4 пациентов. Различные проявления посттравматического синдрома наблюдались со следующей частотой: болевой синдром в грудной клетке, обусловленный стернотомией и мобилизацией внутренней грудной артерии, – 42%; обострение остеохондроза с болями корешкового характера – 17%;

воспалительные изменения в послеоперационных ранах – 22%; постторакальный синдром (гидроторакс) – 32%; постперикардотомный синдром (гидроперикард) – 21%; поственэктомический синдром (лимфатический отек конечности) – 33%.

Распечение грудной клетки приводит к неизбежному нарушению механики дыхания, наиболее существенно проявляющемуся в ранние сроки после операции. Отчетливые нарушения функции внешнего дыхания выявляются у 40% больных. У 1/3 из них имеются рестриктивные изменения со снижением жизненной емкости легких, у 1/3 изменения носят обструктивный характер и у 1/3 определяются смешанные обструктивно-рестриктивные нарушения со снижением максимальной вентиляции легких. После операции АКШ у больных отмечаются прямые корреляционные связи между показателями гемодинамики и функции внешнего дыхания [10].

Активная, продолжительная по срокам дыхательная гимнастика позволяет предупредить и уменьшить выраженность рестриктивных нарушений вентиляции. Особенно важны упражнения с включением диафрагмального дыхания. Препятствием полноценному применению дыхательной гимнастики у больных, перенесших АКШ, на санаторном этапе реабилитации нередко служит рекомендация кардиохирургов длительно носить корсеты для грудной клетки с целью уменьшения риска нарушений консолидации грудины. Для части больных с признаками недостаточной консолидации грудины эта рекомендация, безусловно, оправдана. В то же время ношение корсета усугубляет нарушения вентиляции, что может иметь негативные последствия для функционирования кардиореспираторной системы, в том числе в отдаленном послеоперационном периоде. По нашему опыту, на санаторном этапе реабилитации большинству больных, перенесших АКШ, постоянное ношение корсета не показано.

Кардиохирургическое вмешательство, особенно с использованием экстракорпорального кровообращения, часто приводит к развитию гипохромной анемии. В нашем анализе гипохромная анемия или существенное снижение содержания гемоглобина по сравнению с исходным уровнем, но не достигавшее степени анемии, отмечалось у 50% пациентов. Во многих случаях это требовало назначения корректирующей терапии.

На момент перевода в санаторий желудочковые нарушения ритма фиксировались у 27%, фибрилляция предсердий – у 16% больных. У 96% больных отмечались признаки хронической сердечной недостаточности в виде одышки, склонности к тахикардии, гипотензии, повышенной утомляемости. Несмотря на

это восстановление физической активности у большинства больных после АКШ происходило довольно быстро. Прогрессивное повышение способности больных переносить физическую нагрузку, по-видимому, объясняется тем, что в большинстве случаев симптоматика хронической сердечной недостаточности была обусловлена не снижением сократимости миокарда и систолической дисфункцией, а адаптивно-регуляторными расстройствами, анемией и нарушениями ритма сердца. Комплексное реабилитационное воздействие, включающее медикаментозные и немедикаментозные методы, способствует ослаблению факторов, лежащих в основе циркуляторной гипоксии, устранению расстройств адаптации и восстановлению регуляторных механизмов.

В заключение необходимо отметить, что из всех категорий больных ИБС, направляемых для реабилитации в кардиологический санаторий, наиболее высокая приверженность лечению и наиболее сильная мотивация для продолжения реабилитационных мероприятий на амбулаторно-поликлиническом этапе отмечаются у пациентов, перенесших операцию прямой реваскуляризации миокарда.

Литература

1. *Guidelines on the Management of Stable Angina Pectoris: executive summary: The Task Force of the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J* 2006; 27: 1334–81.
2. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 159–68.
3. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). М., 2008.
4. Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST. *Кардиология*. 2004; 1: 4–13.
5. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации. 2007.
6. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 1999; p. 1730–7.
7. Braunwald E. Expanding indications for beta-blockers in heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1711–2.
8. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Редакция 2003 г.
9. Аретинский В.Б. Система восстановительного лечения после операций аортокоронарного шунтирования и эндоваскулярного протезирования коронарных артерий. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
10. Климко В.В. Оптимизация этапной медицинской реабилитации больных ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009.

— * —

Острый коронарный синдром: комплексный подход в тактике ведения пациентов, роль первичной и вторичной профилактики

И.С.Скопец¹, Н.Н.Везикова¹, И.М.Марусенко¹, А.Н.Малыгин²

¹Петрозаводский государственный университет;

²Региональный сосудистый центр, Республиканская больница им. В.А.Баранова

Резюме. Статья посвящена анализу клинического течения, тактики ведения и отдаленных последствий острого коронарного синдрома на примере группы пациентов, находившихся на лечении в Региональном сосудистом центре. Важным аспектом является не только медикаментозное и инструментальное лечение в острый период, но и адекватное проведение первичной и вторичной профилактики, что будет способствовать улучшению качества жизни пациентов, снижению смертности, экономических затрат, уменьшению клинических и социальных последствий ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, первичная и вторичная профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда, отдаленные последствия.

Acute coronary syndrome: a team approach to the tactics of the patients, the role of primary and secondary prevention

I.S.Skopets¹, N.N.Vezikova¹, I.M.Marushenko¹, A.N.Malygin²

¹Petrozavodsky State University; ²Regional Vascular Center V.A.Baranov Republican Hospital

Summary. The article analyzes the clinical course, tactics and long-term outcomes in patients with acute coronary syndrome treated at the Regional Vascular Center. An important aspect is not only medication and treatment tool in the acute phase, but also an adequate primary and secondary prevention, which can contribute to improving the quality of life for patients, reducing mortality, economic costs as well as clinical and social consequences of coronary heart disease.

Key words: ischemic heart disease, acute coronary syndrome, primary and secondary prevention, cardiovascular disease, myocardial infarction, long-term outcomes.

Сведения об авторах

Скопец Инга Сергеевна – клинический интерн каф. госпитальной терапии медицинского факультета ПГУ. E-mail: ingas@karelia.ru

Везикова Наталья Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии медицинского факультета ПГУ. E-mail: vezikov23@mail.ru

Марусенко Ирина Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии медицинского факультета ПГУ. E-mail: feva@karelia.ru

Малыгин Александр Николаевич – зав. кардиологическим отд. Регионального сосудистого центра, Республиканская больница им. В.А.Баранова. E-mail: chuki@sampo.ru

Патология сердечно-сосудистой системы занимает лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности как в Российской Федерации, так и во всем мире. Ежегодно сердечно-сосудистые заболевания становятся причиной смерти 4,3 млн человек в Европейском регионе (48% всех смертей) и 2,0 млн человек – в 27 субъектах Европейского союза (42%) [2]. Статистика патологии сердечно-сосудистой системы варьирует в различных регионах мира. Например, в государствах Центральной и Восточной Европы смертность выше, чем в других европейских странах [2]. Следует отметить, что наиболее распространенной причиной в этой печальной статистике является ишемическая болезнь сердца (ИБС) – каждая пятая смерть в странах Европы приходится на ее долю [2]. Именно поэтому одной из стратегических задач современного здравоохранения является предупреждение, качественное лечение и адекватная вторичная профилактика этой патологии. На фоне внедрения большого количества программ по совершенствованию оказания медицин-

ской помощи при тех или иных формах ИБС в развитых странах отмечается отчетливая тенденция к снижению смертности при данной патологии, в то время как показатели заболеваемости имеют тенденцию к росту, что, по-видимому, связано с улучшением качества диагностики различных форм патологии. Снижение смертности от ИБС в развитых странах Европы, Северной Америки, Новой Зеландии и Австралии в период с 1989 по 1999 г. составило 39–52%, в то время как в ряде стран (в том числе и странах бывшего СССР) отмечался рост данного показателя [2]. По данным 10-летнего наблюдения центрами MONICA, ежегодно отмечается снижение смертности от ИБС среди мужчин и женщин на 4%, а в Австралии, Финляндии, Швеции – на 7–8% [2].

К сожалению, ситуация в России не столь оптимистична. Самая высокая смертность от ИБС среди мужчин старше 65 лет в Европейском регионе на данный момент наблюдается именно в нашей стране [2]. В Российской Федерации 56,6% смертей среди мужчин и 40,4% – среди женщин в возрасте 35–64 лет

приходится на долю ИБС [1]. Следует отметить, что в структуре стандартизированной по возрасту смертности от ИБС в странах Европы у лиц моложе 65 лет, наша страна занимает 1-е место среди мужчин и 3-е – среди женщин (после Украины и Азербайджана) [2]. Следует отметить, что данная патология имеет огромное социальное и экономическое значение. Так, ежегодные затраты, связанные с ИБС, занимают первое место среди всех заболеваний, для которых проводился сравнительный анализ [2].

Одним из наиболее частых urgentных проявлений ИБС является острый коронарный синдром (ОКС), под которым в настоящее время понимают любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию [10]. Значение ОКС в формировании структуры заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии неоднократно оценивалось в авторитетных исследованиях. Согласно регистру Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes I, который охватывал 25 стран Европы, в 2000–2001 гг. смертность и развитие нефатального инфаркта миокарда в течение 6 мес после развития ОКС составляли 10,2% [10].

Нами проводится работа по оценке клинической значимости и отдаленных последствий перенесенного ОКС. В группу исследуемых пациентов (106 человек) вошли лица не старше 65 лет, поступившие в 2009 г. в Региональный сосудистый центр Республиканской больницы им. В.А.Баранова с диагнозом «острый коронарный синдром». Пациенты наблюдались во время нахождения в стационаре, на амбулаторном этапе в течение 6–12 мес проводился анализ тактики ведения больных, приверженность к лечению, оценивались отдаленные последствия перенесенного ОКС. Большинство пациентов в исследуемой группе составили мужчины, тогда как на долю лиц женского пола пришлось 25%. В возрастной группе от 35 до 50 лет также преобладали мужчины (93,5%), в то время как лица женского пола составили только 6,5%. В более старшей возрастной группе (от 51 до 65) лет мужчины составили 2/3 (66,7%). При поступлении пациентов в стационар проводилась оценка факторов риска. Удалось установить, что ведущими факторами риска в исследуемой группе были следующие: возраст (93%), наличие артериальной гипертензии (91%) и дислипидемия (91%). У 59% поступивших больных имелась отягощенная по сердечно-сосудистой патологии наследственность, такой же процент составили курильщики. Каждый пятый пациент (22%) страдал ожирением. Следует отметить, что большинство пациентов, поступивших в стационар с диагнозом «острый коронарный синдром», имели сочетание 2 или нескольких факторов риска, большая часть из которых является корригуруемыми, что свидетельствует о неадекватности проведения первичной и вторичной (в случае наличия анамнеза ИБС до поступления) профилактики сердечно-сосудистой патологии. Среди наиболее значимых ассоциированных и коморбидных состояний следует отметить артериальную гипертензию (91%), стенокардию напряжения (51%) и хроническую сердечную недостаточность (28%), 16% пациентов имели к моменту поступления сахарный диабет. Четверть пациентов в анамнезе уже имели перенесенный инфаркт миокарда.

При анализе стационарного этапа ведения установлено, что 59% больных трактовались при поступлении как пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, у 41% больных диагностирован ОКС с подъемом сегмента ST.

В ходе работы особое внимание уделялось оценке тактики ведения пациентов как в стационаре, так и на амбулаторном этапе. Известно, что проведение процедур реваскуляризации в последующем является предиктором низкого риска развития осложнений у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. В исследуемой нами группе пациентов, перенесших ОКС с подъемом сегмента ST, в 41% случаев не проводились процедуры реваскуляризации по экстренным показаниям. Основными причинами консервативной тактики ведения было позднее обращение пациента за медицинской помощью или информированный отказ от вмешательства. У 33% пациентов, перенесших ОКС с подъемом сегмента ST, проводился системный тромболизис, 19% перенесли экстренное чрескожное коронарное вмешательство, у 6% пациентов тромболитическая терапия оказалась неэффективной, в связи с чем выполнялось спасительное чрескожное коронарное вмешательство. В отдаленном периоде процедуры реваскуляризации были выполнены еще у 29% пациентов исследуемой группы: в 11% случаев проводилось чрескожное коронарное вмешательство, 18% пациентов перенесли операцию коронарного шунтирования.

Медикаментозная терапия в стационаре проводилась согласно имеющимся рекомендациям. Следует отметить, что лечение статинами не получали 2 пациента, у одного из которых не сложилось диагностическое представление об ИБС и отсутствовала дислипидемия, во втором случае имелось значительное повышение уровня трансаминаз. Аспирин не был назначен в 5,7% случаев. Причинами были наличие язвенного анамнеза с указанием на перенесенное гастродуоденальное кровотечение или перфорацию, индивидуальная непереносимость или отсутствие диагностического представления об ишемической болезни сердца. β -Адреноблокаторы не получали 4,7% пациентов. Основной причиной отказа от назначения препаратов данной группы были обструктивные заболевания легких, у одного пациента имелась тенденция к выраженной брадикардии, удлинение скорректированного интервала Q–T. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента не были назначены в 8,9% случаев. Наиболее частым противопоказанием к назначению препаратов данной группы была тенденция к гипотонии, в одном случае имелся выраженный двусторонний стеноз почечных артерий (до 80%) по данным ангиографии. Следует отметить, что на стационарном этапе проводилась адекватная терапия прогностически значимыми классами препаратов. Назначение препаратов было нечастым и объяснялось наличием у пациентов противопоказаний.

В последующем мы провели оценку приверженности пациентов к медикаментозному лечению в отдаленном периоде. Удалось установить, что все рекомендованные ЛП в течение года принимают только 81% пациентов, перенесших ОКС, не принимают статины 16% пациентов. Известно, что снижение уровня общего холестерина плазмы на 10% или уровня холестерина липопротеидов низкой плотности на

1 ммоль/л коррелирует со снижением риска коронарных событий на 20–25% [2]. Установлено, что снижение уровня общего холестерина на 1% приводит к уменьшению коронарных случаев на 2% [1]. В исследуемой нами группе среди пациентов, получающих статины, лишь у 4% (!) проводилась оценка показателей липидного спектра в динамике с целью подбора адекватной дозы, в то время как у 13% при осмотре в поликлинике липидный спектр не определялся вовсе. В группе пациентов, принимающих статины, нормализация липидного спектра достигнута у 16% больных. В группе пациентов, не принимающих статины, отмечен рост показателей липидного спектра в 6% случаев. Данными многоцентровых плацебо-контролируемых исследований подтвержден высокий профилактический эффект статинов: доказано снижение риска коронарных событий, в том числе повторного инфаркта миокарда, на 24–51%.

Терапию аспирином не получали 19% пациентов, отказавшихся от приема рекомендованных препаратов. Известно, что по результатам метаанализа Antiplatelet Trialists Collaboration выявлено снижение риска реинфаркта и случаев внезапной смерти после перенесенного инфаркта миокарда на 25% при приеме ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–325 мг/сут [10]. Пациенты, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство, только в 75% случаев получали комбинированную дезагрегантную терапию аспирином и клопидогрелем. В исследовании CLARITY TIMI 28 была показана эффективность комбинированной дезагрегантной терапии клопидогрелем и аспирином у пациентов, перенесших реперфузионные вмешательства [10]. В исследуемой нами группе пациентов прием клопидогреля больные прекращали самостоятельно, мотивируя отказ от дальнейшего приема препарата чаще всего финансовыми трудностями.

Терапию β-адреноблокаторами на амбулаторном этапе получали 81% пациентов. Однако лишь у 18,9% наблюдаемых пациентов была достигнута целевая частота сердечных сокращений (по данным электрокардиографии). Следует отметить, что результаты нескольких клинических исследований и процедур метаанализа показали, что применение β-блокаторов у лиц, перенесших инфаркт миокарда, снижает на 20–25% риск реинфаркта и смертность [10].

Повторная госпитализация по причине ИБС в течение года потребовалась 31% пациентов. 5,7% больных в течение 1 года после диагностированного ОКС перенесли острый инфаркт миокарда, причем один случай оказался фатальным.

Следует отметить, что летальность в течение времени наблюдения в исследуемой группе составила 5,7%, что сопоставимо с литературными данными, согласно которым, в течение первого года после перенесенного ОКС умирают около 4% пациентов [3]. В исследуемой нами группе средний возраст среди умерших больных составил 56 лет, 2/3 (3,7%) пациентов составили мужчины. Следует также отметить, что ни одному пациенту из группы умерших за время наблюдения при поступлении в стационар не проводились процедуры реваскуляризации по экстренным показаниям.

Медикаментозная терапия на амбулаторном этапе имеет ряд недостатков. Каждый пятый пациент, перенесший ОКС, в течение 1-го года наблюдения имеет

низкую приверженность к лечению. Установлено, что пациентам, принимающим рекомендованные препараты, не всегда проводятся должная оценка эффективности их действия и коррекция дозы в случае необходимости. Кроме того, установлено, что 8% пациентов по личным мотивам после выписки из стационара ни разу не обращались в поликлинику.

За время наблюдения мы проследили клинические последствия перенесенного ОКС. Среди наиболее значимых клинических последствий следует отметить увеличение функционального класса (ФК) стенокардии напряжения: I ФК – с 3,7 до 5,7%; II ФК – с 25,5 до 33%; III ФК – с 8,5 до 18%; IV ФК – с 0 до 1,9%. Кроме того, наблюдалась тенденция к увеличению числа пациентов с хронической сердечной недостаточностью (с 28,3 до 53,8%), а также прогрессия исходно имевшейся хронической сердечной недостаточности (I ФК – с 1,9 до 6,6%, II ФК – с 18,9 до 32,1%, III ФК – с 3,7 до 10,4%).

Известно, что патология системы кровообращения занимает 1-е место среди причин, вызвавших впервые установление группы инвалидности по статистическим данным (ГИС РОССТАТ) [19]. На ее долю приходится 386 тыс. случаев из 934 тыс. человек, впервые признанных инвалидами в 2009 г. В исследуемой нами группе пациентов выявлено, что на 20% возросло число больных, имеющих группу инвалидности. Среди пациентов, ранее имевших инвалидность (51%), у 17% группа инвалидности была усилена. Таким образом, ОКС имеет значимые социальные и экономические последствия.

В заключение хочется отметить, что актуальность и значимость сердечно-сосудистой патологии в целом и одной из наиболее важных ее форм, ИБС, не требует доказательств. К сожалению, сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности, унося ежегодно жизни более 2 млн россиян. В настоящее время проводится большое количество исследований, направленных на разработку методов лечения и профилактики этой патологии. Большое внимание уделяется не только медикаментозной терапии ИБС и внедрению методик реваскуляризации миокарда, но и проведению эффективной первичной и вторичной профилактики. Сейчас стало ясно, что развитие сердечно-сосудистых заболеваний можно предотвратить, а при наличии анамнеза ИБС возможно достижение высокого уровня жизни пациентов, предотвращение развития инфаркта миокарда и смерти. Девять из десяти случаев ИБС у молодых людей могли не произойти при проведении адекватной первичной профилактики [2]. В настоящий момент в ряде европейских стран, Северной Америке, Новой Зеландии отмечено существенное снижение смертности от сердечно-сосудистой патологии, что связано с улучшением оказания медицинской помощи в острую фазу заболевания и усовершенствованием методов выявления и коррекции модифицируемых факторов риска. К сожалению, ситуация в Российской Федерации пока обратная – наша страна занимает лидирующие позиции в структуре смертности от ИБС среди стран Европейского региона. В настоящее время проводится совершенствование системы здравоохранения, направленное на улучшение оказания своевременной и адекватной помощи в остром периоде заболева-

ния. Безусловно, это одно из перспективных направлений, которое дает хорошие результаты по снижению в первую очередь госпитальной летальности у пациентов с ОКС. Так, в 60-е годы в мире госпитальная летальность составляла в наиболее квалифицированных стационарах 20–25%, а к концу 80-х снизилась до 10–15%; в настоящее время, согласно итальянскому регистру BLITZ, она составляет 7,5% среди пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом ST, и 5,2% – для ОКС без подъема сегмента ST [10]. Однако это лишь одно из направлений по улучшению ситуации. Другой не менее важной задачей является проведение адекватной профилактики ИБС, как первичной, так и вторичной. При анализе состояния пациентов, проходивших лечение по поводу ОКС на базе Регионального сосудистого центра Республиканской больницы им. В.А.Баранова, удалось установить, что при поступлении большинство из них имело сочетание двух или нескольких преимущественно корригируемых факторов риска, что свидетельствует о недостаточной первичной профилактике на амбулаторном этапе. При оценке ситуации в отдаленном периоде выявлено, что приверженность пациентов к медикаментозному лечению составляет лишь 81%, а в группе пациентов, принимающих рекомендованные липопротеиды, зачастую не проводится адекватный контроль эффективности препарата, коррекция дозы в случае необходимости. Кроме того, не проводится адекватная физическая реабилитация и психологическая коррекция. В целом уровень как первичной, так и вторичной профилактики остается, к сожалению, невысоким. Нужно понимать, что без коррекции поведения, питания, массы тела, отказа от вредных привычек, проведения физических тренировок и психологической реабилитации не удастся достигнуть хороших результатов по снижению сердечно-сосудистой смертности. Профилактическое направление в кардиологии должно интенсивно развиваться не только в теории, но и в реальной клинической практике. Только тогда можно будет добиться положительного результата, уменьшая с каждым годом демографические, социальные и экономические последствия ИБС.

Список использованной литературы

1. *Болезни сердца: Руководство для врачей.* Под ред. Р.Г.Оганова, И.Г.Фоминой. М.: Литтерра. 2006.

2. *Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов.* Под ред. АДКэмма, Т.Ф.Люшера, П.В.Серриуса. Пер. с англ. Под ред. Е.В.Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. *Внутренние болезни по Тинсли Р.Харрисону.* Под ред. Э.Фаучи и др. В 7 т. Пер. с англ. М.: Практика – Мак-Гроу Хилл (совместн. изд.), 2005.
4. *Диагностика и лечение в кардиологии: Уч. пособ. для студентов мед. вузов.* Под ред. М.Х.Кроуфода. Пер. с англ. Под общ. ред. акад. РАМН Р.Г.Оганова. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
5. *Маслов Л.Н. Опыт применения первичной коронарной ангиопластики в лечении больных острым инфарктом миокарда.* Т. 14. Под ред. Л.Н.Маслова, А.Л.Крылова. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2008; 1: 131–41.
6. *Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств.* 2-е изд., перераб. и доп. М.: БИНОМ. СПб: Невский диалект, 2002.
7. *Моисеев В.С., Сумароков А.В. Болезни сердца: руководство для врачей.* М.: Универсум паблшинг, 2001.
8. *Перепеч Н.Б. Острые коронарные синдромы.* СПб: ИНКАРТ, 2004.
9. *Поздняков Ю.М., Красницкий В.В. Практическая кардиология.* 3-е изд., испр. и доп. М.: БИНОМ, 2007.
10. *Руководство по кардиологии.* Под ред. К.Коваленко. МОРИОН, 2008.
11. *Руксин В.В. Неотложная кардиология: Руководство для врачей.* 6-е изд., перераб. и доп. СПб: Невский диалект. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. ГЭОТАР-Медиа, 2007.
12. *Савченко А.П. Клиническая эффективность эндоваскулярных технологий при лечении ишемической болезни сердца.* Т. 3 (XV). Под ред. А.П.Савченко, Б.А.Руденко. *Кардиологический вестник.* 2008; 1: 5–11.
13. *Сейдов В.Г. и др. Сравнение отдаленных результатов эндоваскулярного лечения и коронарного шунтирования в течение 5 лет наблюдения.* Т. 13. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2007; 1: 42–7.
14. *Цединова Е.А. и др. Оценка эффективности хирургического и консервативного методов лечения больных инфарктом миокарда, получавших тромболитическую терапию.* *Российский кардиологический журнал.* 2007; 1: 27–30.
15. *Шевченко О.П., Мишнев О.Д., Шевченко А.О., Трусов О.А. и др. Ишемическая болезнь сердца.* М., 2005.
16. *Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии.* 2008. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://scardio.ru/recommendations/approved000E1/default.asp>
17. *Национальные рекомендации по лечению ОКС без стойкого подъема ST на ЭКГ.* 2006. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://scardio.ru/recommendations/approved000F8/default.asp>
18. *Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ.* 2007. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://scardio.ru/recommendations/approved000ED/default.asp>
19. *Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс].* Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/portal/OSI_N/ZDRAV#
20. *Clinical trials in cardiovascular diseases: a companion to Braunwald's heart disease.* Ed. by Charles H.Hennekens. 1999; 1: 472.

*

Эффективность применения препарата «Магнерот®» при проявлениях синдрома сосудистых нарушений и геморрагического синдрома у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана

Е.В.Акатова, О.П.Николин, А.И.Мартынов

Московский государственный медико-стоматологический университет

Резюме. Цель. Провести оценку эффективности плацебо-контролируемого применения препарата «Магнерот®» при проявлениях синдрома сосудистых нарушений и геморрагического синдрома у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана (ПМК).

Материалы и методы. В ходе простого слепого плацебо-контролируемого исследования наблюдали 74 пациентов (31,7% мужчин и 68,3% женщины) с идиопатическим ПМК. Пациентов рандомизировали на две группы – основную (получающие Магнерот®) и контроля (плацебо). Средний возраст больных в основной группе составил 30,8±0,4 года. Группа плацебо-контроля была сопоставима по возрасту (средний возраст 31,1±0,2 года) и полу. Среди обследованных лиц обеих групп преобладали женщины. Пациенты основной группы получали таблетки Магнерот®, содержащие 500 мг оротата Mg (32,8 мг элементарного Mg), в дозе 3000 мг/сут (196,8 мг элементарного Mg) в течение 6 мес. Всем пациентам проведено комплексное обследование в начале исследования и через полгода наблюдения.

Результаты. Клинически значимое уменьшение выраженности синдрома сосудистых нарушений отмечено у 71,3% больных с ПМК. В группе наблюдения частота сосудистых нарушений практически не изменилась. Достоверно уменьшилась после терапии тяжесть сосудистых нарушений. Так, если до лечения легкая, средняя и тяжелая степени были диагностированы у 30,2, 55,9 и 13,9% пациентов соответственно, то после лечения в 16,3% случаев сосудистые нарушения отсутствовали, в 2,5 раза увеличилось число пациентов с легкой степенью тяжести, а тяжелая степень не выявлена. Клинически значимая эффективность терапии на тяжесть геморрагического синдрома отмечена у 81,4% больных (75% мужчин и 89,5% женщин), а эффективность терапии, которая очень часто соответствует клинически значимому улучшению, – у 2,3%.

Заключение. Эффект терапии препаратом «Магнерот®» проявляется в достоверном уменьшении частоты и степени тяжести сосудистых нарушений, геморрагического синдрома, уменьшении тяжести клинической картины в целом.

Ключевые слова: дисплазии соединительной ткани, синдром сосудистых нарушений, геморрагический синдром, Магнерот®.

Efficiency of Magnerot® use in the manifestations of vascular disorders and hemorrhagic syndrome in patients with idiopathic mitral valve prolapse

E.V.Akatova, O.P.Nikolin, A.I.Martynov

Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary. Aim. To evaluate the efficiency of placebo-controlled magnerot use on vascular and hemorrhagic manifestations in patients with idiopathic mitral valve prolapse (MVP).

Subjects and methods. Seventy-four patients (31,7% males and 68,3% women) with idiopathic MVP were examined during a single-blind placebo-controlled study. They were randomized into 2 groups: 1) magnerot (a study group) and 2) placebo (a control group). The mean age of the study group patients was 30,8±0,4 years. The placebo group was matched by age (mean age 31,1±0,2) and gender. There was a female preponderance among the examinees in both groups. The study group patients received Magnerot® tablets containing 500 mg of Mg orotate (32,8 Mg of elementary Mg) in a daily dose of 3000 mg (196,8 mg of elementary Mg) for 6 months. All the patients underwent comprehensive examination before and 6 months after the study.

Results. A clinical significant reduction in the degree of vascular disorders was noted in 71,3% of the patients with MVP. The incidence of vascular disorders remained virtually unchanged in the study group. Vascular disorders were significantly alleviated after the therapy. If before the therapy, mild, moderate, and severe vascular disorders were diagnosed in 30,2, 55,9, and 13,9% of cases, respectively; whereas after the therapy these were absent in 16,3% of cases; the patients with mild vascular disorders increased by 2,5-fold and their severe form was undetected. The clinical effect of the therapy on the severity of hemorrhagic syndrome was observed in 81,4% of patients (75% males and 89,5% females) and the therapeutic efficiency that very frequently corresponded to clinical improvement was seen in 2,3%.

Conclusion. The effect of magnerot therapy is shown to significantly reduce the incidence and degree of vascular disorders and hemorrhagic syndrome and their clinical picture as a whole.

Key words: connective tissue dysplasia, vascular disorders, hemorrhagic syndrome, Magnerot®.

Сведения об авторах

Акатова Евгения Владимировна – канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной терапии №1 МГМСУ. E-mail: akev@list.ru

Мартынов Анатолий Иванович – акад. РАМН, проф. каф. госпитальной терапии №1 МГМСУ

Николин Олеся Петровна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии №1 МГМСУ

Наиболее распространенным проявлением синдрома дисплазии соединительной ткани (ДСТ) является пролапс митрального клапана (ПМК) сердца. Большинство исследователей считают, что ПМК является изолированным синдромом, состоящим из симптомокомплекса кардиальных и экстракардиальных проявлений [1–3]. Частота ПМК в популяции колеблется в зависимости от метода обследования, используемых критериев диагностики и обследуемого контингента от 1,8 до 38%. У пациентов с ПМК имеется комплекс симптомов, преимущественно обусловленный сосудистой дисфункцией: липотимии (комплекс ощущений, предшествующих потере сознания), синкопы, мигрень, головокружения, изменение окраски конечностей [4–6]. Частота липотимий и синкопов при ПМК варьирует от 4,0 до 33,4%. Среди причин подобных состояний выделяют ортостатическую гипотензию, выявляемую у 13,9% лиц с ПМК. Некоторые авторы объясняют феномен ортостатической гипотензии в этом случае снижением объема циркулирующей крови, что приводит к уменьшению конечного диастолического объема левого желудочка и снижению сердечного выброса [4]. Ведущую роль в патогенезе синкопальных состояний у больных с ПМК отводят нарушениям сердечного ритма в виде пароксизмальной над- и желудочковой тахикардии, экстрасистолии. Однако R.Winkle и соавт. сообщают о синкопальных состояниях у лиц с нормальными цифрами артериального давления и редкими желудочковыми экстрасистолами. Аналогичные сведения приводятся в работе A.Santos, который лишь у 1 из 20 больных с ПМК подтвердил аритмогенное происхождение синкопальных состояний.

Частота мигренозных головных болей у лиц с ПМК колеблется от 11,8 до 51,0%, что значительно превышает популяционную (3–10%). Патогенез мигрени сложен и окончательно не установлен [6]. Доказано, что у этих больных имеется особая форма сосудистой дисфункции, проявляющаяся генерализованными нарушениями вазомоторной иннервации, преимущественно в виде неустойчивости тонуса церебральных и периферических сосудов. В последние годы выявлена взаимосвязь мигрени и пониженного уровня ионов Mg [7–9]. Так, H.Coghlan и соавт. обнаружили большую частоту мигрени и мышечных судорог у больных с дефицитом Mg [9].

У лиц с ПМК в 68,8% случаев отмечены также сосудистые нарушения в конечностях в виде изменения цвета кожных покровов – бледность, мраморный рисунок, синюшность, и нарушений по типу феномена Рейно – побледнение, похолодание и онемение пальцев кистей и стоп.

Ряд исследователей сообщают о наличии геморрагического синдрома у пациентов с ПМК. При этом отмечены повторные носовые кровотечения, петехиально-пятнистые кровоизлияния в кожу, длительные и обильные менструальные кровотечения, повышенная кровоточивость десен и длительные кровотечения при порезах [10, 11]. По мнению З.С.Баркагана, геморрагический синдром является одним из

проявлений мезенхимальных дисплазий и, следовательно, может рассматриваться в рамках синдрома ДСТ [12]. В диссертационной работе Г.А.Сухановой приводятся данные о нарушениях в различных звеньях системы гемостаза у больных с ПМК: изменения агрегационной функции тромбоцитов, снижение активности фактора Виллебранда в плазме крови, нарушения конечного этапа свертывания крови [11].

Целью данного исследования была оценка эффективности плацебо-контролируемого применения препарата «Магнерот®» на проявление синдрома сосудистых нарушений и на геморрагический синдром у больных с идиопатическим ПМК.

Материалы и методы

В ходе простого слепого плацебо-контролируемого исследования наблюдали 74 пациентов с идиопатическим ПМК. Среди них было 31,7% мужчин и 68,3% женщин. Наблюдаемые лица были рандомизированы на две группы – основную (получающие Магнерот®) и плацебо-контроля. Средний возраст больных в основной группе составил $30,8 \pm 0,4$ года. Группа плацебо-контроля была сопоставима по возрасту (средний возраст $31,1 \pm 0,2$ года) и полу. Среди обследованных лиц обеих групп преобладали женщины. Пациенты основной группы получали таблетки Магнерот®, содержащие 500 мг оротата Mg ($32,8$ мг элементарного Mg), в дозе 3000 мг/сут ($196,8$ мг элементарного Mg) в течение 6 мес. Лицам обеих групп проведено комплексное обследование в начале и через полгода наблюдения.

У всех пациентов с идиопатическим ПМК после тщательного клинко-инструментального обследования были исключены органические заболевания внутренних органов, такие как ишемическая болезнь сердца, некоронарогенные заболевания сердца (миокардит, миокардиодистрофия, кардиомиопатия), заболевания щитовидной железы. Пациентам обеих групп проведено комплексное обследование в начале исследования и через 10 нед наблюдения. Исследование проводилось в ГКБ №40 (гл. врач – д-р мед. наук, проф. А.Я.Самохин), являющейся клинической базой кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета МГМСУ.

Для выявления синдрома сосудистых нарушений использовали данные анамнеза и объективного обследования.

1. Липотимии.
2. Синкопальные состояния (ортостатического и вазовагального типа). Ортостатический тип обморока диагностировали при развитии синкопального состояния при перемене горизонтального положения на вертикальное. Вазовагальный тип обморока предполагали при развитии потери сознания у лиц с повышенной эмоциональной лабильностью под влиянием определенных факторов (психоэмоционального – вид крови, испуг, волнение; физического – пребывание на жаре, в душном помещении, усталость и др.) [4].

3. Мигрень диагностировали в тех случаях, когда, по анамнестическим данным, у пациента имелось не менее 5 эпизодов приступообразной головной боли, соответствующих следующим критериям: продолжительность болей от 4 до 72 ч; наличие хотя бы 2 из следующих характеристик головной боли: односторонняя локализация, пульсирующий характер, средняя или высокая интенсивность, снижающая активность больного; усиление головной боли при монотонной физической работе и ходьбе; присутствие хотя бы одного из следующих сопутствующих симптомов: тошноты, рвоты, свето- и звукобоязни; наследственный характер головной боли [5].
4. Утренние или ночные головные боли проявлялись локализацией в затылочной области, носили тупой или распирающий характер и возникали ночью и/или утром сразу после пробуждения.
5. Головная боль напряжения определялась при наличии легкой или умеренной интенсивности двусторонней боли с преимущественной локализацией в лобной и затылочной областях, не усиливающейся при физической нагрузке и не сопровождающейся тошнотой или рвотой [5].
6. Изменение окраски кистей и стоп (бледность, гиперемия, цианоз, мраморный рисунок кожных покровов) выявляли при общем осмотре и по анамнезу.
7. Синдром Рейно – побледнение и похолодание пальцев рук и ног, сопровождающиеся болью на первом этапе, присоединением синюшности и усилением боли на втором, покраснением конечностей и стиханием боли на третьем [1].
8. Идиопатические периферические пастозность и/или отечность.

Для оценки тяжести синдрома сосудистых нарушений каждому симптому было присвоено определенное количество баллов: синкопальные состояния без или с липотимией – 2 балла, липотимия без синкопов – 1 балл, мигрень без или с наличием утренних головных болей – 2 балла, утренние головные боли при отсутствии мигрени – 1 балл, синдром Рейно без

или с дополнительными изменениями окраски и состояния кожных покровов – 2 балла, изменение окраски и состояния кожных покровов без синдрома Рейно – 1 балл, головная боль напряжения, головокружения, идиопатическая отечность или пастозность – по 1 баллу. В зависимости от количества баллов мы выделили 3 степени тяжести этого синдрома: 1–3 балла – легкая степень, 4–6 баллов – средняя и при сумме баллов 7–9 – тяжелая степень.

Геморрагический синдром диагностировали при наличии в анамнезе склонности к легкому образованию синяков, носовых кровотечений, длительных (более 7 дней) и/или обильных менструаций у женщин, кровоточивости десен. При наличии одного симптома констатировали минималь-

ную, 2 – среднюю и 3–4 симптомов – максимальную степень тяжести синдрома [11].

Результаты и обсуждение

У больных с ПМК после фармакотерапии отмечено достоверное уменьшение всех анализируемых клинических симптомов, при этом на фоне терапии препаратом «Магнерот®» более значительно по сравнению с плацебо уменьшились частота и степень тяжести сосудистых нарушений (табл. 1).

Клинически значимое уменьшение выраженности синдрома сосудистых нарушений отмечено у 71,3% больных с ПМК. В группе наблюдения частота сосудистых нарушений практически не изменилась. Синкопальные состояния были представлены обмороками с нейрогенным и ортостатическим

Таблица 1. Динамика частоты сосудистых нарушений (в %) у больных с ПМК на фоне терапии препаратом «Магнерот®» и в группе наблюдения

Симптом	Группа лечения (n=43)		Группа наблюдения (n=41)	
	до лечения	после лечения	исходные значения	через 6 мес
Сосудистые нарушения в конечностях:				
• синдром Рейно	87,4	43,5*	87,8	87,8
• изменение окраски кистей и стоп	83,7	34,9**	85,3	82,9
• идиопатические (пастозность/отеки)	27,9	7,08*	26,8	26,8
Мигрень	27,6	6,9*	24,2	26,8
Утренняя головная боль	46,0	4,6**	48,8	46,3
Головная боль напряжения	71,3	23,0**	75,6	73,2
Липотимия	62,1	13,8**	61,0	61,0
Синкопы	27,6	4,6*	24,2	21,9
Головокружения	73,6	43,7**	75,6	75,6

Примечание. Различия достоверны при сравнении результатов до и после лечения: * $p<0,01$, ** $p<0,001$.

Таблица 2. Динамика частоты сосудистых нарушений (в %) у пациентов с ПМК в зависимости от половой принадлежности на фоне терапии Магнеротом

Симптом	До лечения		После лечения	
	мужчины (n=24)	женщины (n=19)	мужчины (n=24)	женщины (n=19)
Сосудистые нарушения в конечностях:				
• изменение окраски кистей и стоп	87,5	94,7	33,3**	57,9**
• идиопатические (пастозность/отеки)	74,2	78,9	33,3**	36,8**
Мигрень	12,5	57,9*	4,2	21,0**
Утренняя головная боль	29,7	42,1	4,2**	10,5**
Головная боль напряжения	75,0	68,4*	29,2**	5,3***
Липотимия	58,3	68,4	24,6**	26,3*
Синкопы	20,8	36,8	4,8	5,3*
Головокружения	62,5	94,7*	25,0**	68,4*

Примечание. Различия достоверны при сравнении результатов у мужчин и женщин: * $p<0,05$; до и после лечения: ** $p<0,05$; до и после лечения у мужчин и у женщин: *** $p<0,05$.

Таблица 3. Динамика частоты симптомов геморрагического синдрома (%) у больных с ПМК на фоне терапии Магнеротом и в группе плацебо-контроля

Симптом	Группа лечения (n=43)		Группа плацебо-контроля (n=41)	
	до лечения	после лечения	исходные значения	через 6 мес
Носовые кровотечения	30,2	23,9*	29,3	26,8
Склонность к возникновению синяков	44,2	34,9	43,9	43,9
Кровоточивость десен	74,4	0,08***	75,6	75,6
Длительные и/или обильные менструации	20,9	2,3**	19,5	19,5

Примечание. Различия достоверны при сравнении результатов до и после лечения: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$.

механизмом, причем последние диагностированы в 3 раза реже. После лечения ортостатические синкопы не выявлены, а нейрогенные отмечены у 1 обследуемого.

Достоверно уменьшилась после терапии тяжесть сосудистых нарушений. Так, если до лечения легкая, средняя и тяжелая степени были диагностированы у 30,2, 55,9 и 13,9% лиц соответственно, то после лечения в 16,3% случаев сосудистые нарушения отсутствовали, в 2,5 раза увеличилось число лиц с легкой степенью тяжести, а тяжелая степень не выявлена.

Были выявлены некоторые особенности сосудистых нарушений у больных в зависимости от половой принадлежности (табл. 2).

До лечения у женщин идиопатические отеки и/или пастозность, утренняя головная боль и головокружения были диагностированы достоверно чаще, чем у мужчин. После лечения у женщин отмечено достоверное уменьшение частоты всех симптомов сосуди-

стых нарушений, кроме головокружений, у мужчин – сосудистых нарушений в конечностях, изменения окраски кожи кистей и стоп, утренней головной боли и головной боли напряжения, липотимий и головокружений. В группе плацебо-контроля частота сосудистых нарушений практически не изменилась.

Клинически значимая эффективность терапии на тяжесть сосудистых нарушений выявлена у 72,1% пациентов (70,8% мужчин и 73,7% женщин), эффективность, которая часто соответствует клинически значимой, – у 7,0% (только у 3 женщин), клиническое улучшение отсутствовало у 20,9% (у 29,2% мужчин и у 10,5% женщин).

У наблюдаемых пациентов имелись выраженные проявления геморрагического синдрома: носовые кровотечения, склонность к возникновению синяков, кровоточивость десен, длительные и/или обильные менструации. Необходимо отметить, что до лечения легкая степень достоверно чаще была диаг-

ностроена у мужчин по сравнению с женщинами (41,7 и 10,5% соответственно), средняя степень отмечена практически одинаково часто у мужчин (58,3%) и женщин (57,9%), а тяжелая степень выявлена лишь у женщин (31,6%).

Изучая влияние препарата «Магнерот®» на течение геморрагического синдрома, необходимо отметить, что у пациентов достоверно снизилась частота всех его проявлений (табл. 3). В группе плацебо-контроля частота указанных симптомов через 6 мес практически не изменилась.

После лечения установлено достоверное уменьшение тяжести геморрагического синдрома. Так, число лиц без геморрагических нарушений увеличилось более чем в 7 раз, со средней степенью тяжести уменьшилось в 12 раз, а тяжелая степень не выявлена. Клинически значимая эффективность терапии на тяжесть геморрагического синдрома отмечена у 81,4% больных (75% мужчин и 89,5% женщин), а эффективность терапии, которая очень часто соответствует клинически значимому улучшению, – у 2,3%. Отмечено достоверное уменьшение частоты обильных и/или длительных менструаций – с 20,9 до 2,3%, носовых кровотечений – с 30,2 до 13,9%, исчезновение кровоточивости десен – с 74,4% (33 человека) до 0%. Однако склонность к легкому образованию синяков практически не изменилась. Установлена положительная корреляционная взаимосвязь клинически значимого уменьшения тяжести геморрагических расстройств после лечения и исходной тяжести сосудистых и геморрагических нарушений.

Заключение

Эффект терапии препаратом «Магнерот®» проявляется в достоверном уменьшении частоты и степени тяжести сосудистых нарушений, геморрагического синдрома, уменьшении тяжести клинической картины в целом. Степень тяжести сосудистых нарушений у женщин была более выраженной как до, так и после лечения. При этом клинически значимая эффективность лечения была достаточно высокой – 72,1%. В группе плацебо-контроля не было зафиксиро-

вано достоверной динамики сосудистых изменений. У пациентов основной группы после терапии препаратом «Магнерот®» наблюдали достоверное уменьшение частоты большинства клинических проявлений и степени тяжести геморрагического синдрома. У женщин выявлена более значительная по сравнению с мужчинами степень тяжести геморрагического синдрома как до, так и после лечения. Клинически значимое уменьшение тяжести геморрагического синдрома выявлено у 81,4% больных, в равной степени у лиц обоего пола. У пациентов, не получавших терапии препаратами магния, через 6 мес не обнаружено изменений в проявлениях этого синдрома.

Литература

1. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Недоступ А.В. Вегетативные нарушения при пролапсе митрального клапана. Кардиология. 2001; 35 (2): 55–8.
2. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Пролапс митрального клапана. Ч. 1. Фенотипические особенности и клинические проявления. Кардиология. 1998; 36 (1): 72–80.
3. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Степура О.Б. Допплерэхокардиографическое исследование при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Метод. пособие. М., 1996; с. 26–32.
4. Ерохина Л.Г., Стаховская Л.В., Сасси Е.М. Синкопальные состояния при пролабировании митрального клапана. Сов. мед. 1987; 4: 11–4, 128.
5. Колосова О.А., Осипова В.В. Классификация головной боли. Неврол. и психиат. 1996; 3: 8–11.
6. Степура О.Б., Мельник О.О., Шехтер А.Б. и др. Результаты применения магниево-оротовой кислоты «Магнерот®» при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана. Рос. мед. вестн. 1999; 2: 64–9.
7. Барышникова Г.А. Дефицит магния и его коррекция при сердечно-сосудистых заболеваниях. Клини. вестн. 1994; 1: 28–31.
8. Святков И.С., Шилов А.М. Магний – природный антагонист кальция. Клини. мед. 1996; 3: 54–6.
9. Coghlan HC, Rude RK. Clinical manifestations of magnesium deficiency. Miner Electrolyte Metab 1993; 19 (4–5): 314.
10. Верткин А.Л., Вилковский Ф.А., Городецкий В.В. и др. Применение магния и оротовой кислоты в кардиологии. Метод. рекомендации, 1996.
11. Суханова Г.А. Выявление и коррекция нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях. Дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1993; с. 235.
12. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1998.

Некоторые аспекты восстановительного лечения и первичной реабилитации детей с цереброкardiaльным синдромом

Е.А.Дегтярева^{1,3}, О.И.Жданова¹, А.А.Михеева², А.А.Авакян³

¹Российский Университет Дружбы Народов, Москва;

²Детская инфекционная клиническая больница №6 УЗ САО, Москва;

³Российский государственный медицинский университет, Москва

Резюме. На основании объективных критериев подтверждены эффективность и безопасность раннего использования парентеральных сукцинатсодержащих препаратов у недоношенных новорожденных с постгипоксическими повреждениями миокарда на фоне церебральной ишемии I–II степени. Плановое назначение сукцинатсодержащих препаратов кардиоцитопротективного действия новорожденным с постгипоксическими повреждениями миокарда позволяет раньше начать реабилитационные и восстановительные мероприятия.

Ключевые слова: цитофлавин, миокард, ишемия-гипоксия, новорожденные дети.

Some aspects of remedial treatment and primary rehabilitation of children with cerebrocardial syndrome

E.A.Degtyareva^{1,3}, O.I.Zhdanova¹, A.A.Mikheeva², A.A.Avakyan³

¹Peoples Friendship University of Russia, Moscow;

²Russian State Medical University, Moscow;

³Children Infectious Clinical Hospital №6, Moscow

Summary. Efficacy and safety of early use of succinate-emitting parenteral drugs in preterm infants with I–II degree of myocard posthypoxic damage against the background of cerebral ischemia is confirmed on the basis of objective criteria. Scheduled administration of succinate-emitting cardiocytoprotectors to infants with myocard posthypoxic damage offers the possibility of rehabilitation and restoration in earlier time periods.

Key words: cytoflavin, myocard, ischemia, hypoxia, newborn infants.

Сведения об авторах

Дегтярева Елена Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. детских болезней РУДН, гл. врач ДИКБ №6 УЗ САО, Москва

Жданова Ольга Ивановна – канд. мед. наук, ассистент каф. детских болезней РУДН

Михеева Анна Анатольевна – канд. мед. наук, гл. внештатный педиатр УЗ САО, Москва

Авакян Александр Арменович – ассистент каф. детских болезней лечебного факультета РГМУ, зав. отделением для ВИЧ-инфицированных новорожденных и недоношенных детей. E-mail: dib6@yandex.ru

Введение

Повреждение миокарда гипоксического генеза у новорожденных обозначают в литературе различными терминами: «синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы новорожденных», «транзиторная ишемия миокарда новорожденных», «постгипоксическая дистрофия миокарда», «постгипоксическая цереброваскулярная кардиопатия», «цереброкardiaльный синдром» [1–7]. Клинически данное состояние сопровождается транзиторной депрессией сократимости, увеличением размеров сердца, проявлениями сердечной недостаточности, повышением специфических ферментов миокардиального повреждения [8–10]. В ряде аутопсийных исследований установлено, что гипоксические изменения у новорожденных имеют морфологический субстрат, идентичный обнаруживаемому при коронарной патологии взрослых (переваскулярный отек и некрозы). В силу неспецифичности клинических и электрокардиографических характеристик (электрической нестабильности миокарда, изменений реполяризации признаков энергетического и/или ионного дефицита)

дифференциальная диагностика постгипоксических повреждений миокарда у новорожденных чрезвычайно сложна. Кроме того, особенности строения миокарда новорожденных с относительным уменьшением количества миофибрилл со снижением функций кальциевых каналов; уменьшением количества митохондрий, понижением активности ферментов митохондрий, участвующих в метаболизме свободных жирных кислот (карнитиновая недостаточность); увеличение объема стромы сердца с низким содержанием эластических волокон являются предпосылками быстрого развития дезадаптивного ремоделирования сердца [3, 7]. Развитие сферичности сопровождается быстрой декомпенсацией кровообращения, инициацией системного и миокардиального синтеза провоспалительных цитокинов с кардиодепрессивными эффектами.

К механизмам кардиодепрессивного эффекта ФНО-α относятся:

- угнетение фосфорилирования тропонина I, подавление поступления ионов кальция и его внутриклеточного транспорта;

- ингибирование пируват дегидрогеназы, ключевого фермента взаимодействия жирового и белкового обменов, с дефицитом синтеза АТФ и развитием энергетической недостаточности кардиомиоцитов, снижением их сократимости;
- активация NO-синтазы, повышающей уровень эндогенного внутриклеточного оксида азота с последующим апоптозом кардиомиоцитов [11, 12].

Таким образом, оптимизация терапии постгипоксических повреждений миокарда и ЦНС в неонатальном периоде – важнейшее реабилитационное мероприятие, диктующее необходимость включения в терапию средств с антигипоксическим и антиоксидантными свойствами. Роль последних в цитопротекции, антиоксидантной защите, стимуляции клеточного роста, торможении процессов апоптоза, генной экспрессии и трансмембранной передаче регуляторных сигналов установлена в исследованиях последних лет. Следует подчеркнуть, что механизмы постгипоксического повреждения миокарда идентичны инфекционным, дисметаболическим, стресс-индуцированным, поскольку инициированы прямыми и опосредованными цитотоксическими воздействиями [13–19].

Необходимо также отметить, что перечень парентеральных кардиоцитопротекторов в педиатрии строго ограничен. Применение у детей даже хорошо известных цитопротекторов и макроэргов (Мексидол, L-карнитин, Неотон), жизненно необходимых в ситуациях интенсивной терапии сердечной недостаточности, является off label [20, 21, 23], т.е. назначением препарата не в полном соответствии с инструкцией по его применению. Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что более половины препаратов, используемых в педиатрии, не проходили клинических испытаний на детях, их применение базируется на экстраполяции данных «взрослой популяции» и остается общемировой медицинской проблемой [22, 24, 25]. Так, в исследованиях S.Conroy и соавт. (1999 г.), а также C.Pandolfini и C.Bonati (2005 г.) было установлено, что частота off label-назначений наиболее высока в неонатологической практике и составляет 80–90% в интенсивной терапии новорожденных [24, 25].

В России недостаток «детских» лекарств составляет более 80%, и педиатры вынуждены применять препараты, предназначенные для взрослых, в аннотациях которых нет противопоказаний для детей [22]. Результатом подобного применения может стать использование противопоказанного препарата; назначение лекарственных средств по новым, незарегистрированным показаниям; применение препарата в дозах, отличных от указанных в инструкции к нему; использование у детей в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по применению; выбор неоговоренного в инструкции пути введения.

В 2009 г. под руководством акад. РАМН проф. Н.Н.Володина было завершено многоцентровое двойное слепое рандомизированное исследование парентеральной формы сукцинатсодержащего препарата Цитофлавин (ООО научно-технологическая фармацевтическая фирма «Полисан», Санкт-Петербург) у недоношенных новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС различной степени тяжести.

На базе нашей клиники в дополнение к общему протоколу проводилось изучение состояния сердечно-сосудистой системы на фоне терапии с учетом документированной в исследованиях последних лет роли сукцинатсодержащих препаратов в цитопротекции и антиоксидантной защите. Интерес к препарату Цитофлавин был продиктован установленной ролью гипоксии в инициации каскада патологических процессов, ведущих к развитию энергетического дефицита кардиомиоцитов, депрессии сократимости и прогрессированию сердечной недостаточности, а также необходимостью назначения в тяжелых случаях эффективных метаболических парентеральных средств, особенно у недоношенных новорожденных с церебральной гипоксией-ишемией 1–2-й степени.

Целью исследования стала оценка кардиопротективного эффекта парентерального применения Цитофлавина у недоношенных новорожденных с церебральной гипоксией-ишемией 1–2-й степени, не нуждавшихся в проведении ИВЛ в остром периоде постнатальной адаптации в первые 5 дней пребывания в стационаре 2-го этапа выхаживания.

Пациенты и методы

В течение 2007–2009 гг. на базе отделения для недоношенных детей детской инфекционной клинической больницы №6 г. Москвы (гл. врач – д-р мед. наук, проф. Е.А.Дегтярева) обследованы 60 новорожденных недоношенных детей со сроками гестации 28–36 нед с диагнозом церебральной ишемии 1–2-й степени при рождении, с оценкой по шкале Апгар 5–8 баллов на 1-й минуте и не менее 7 баллов на 5-й минуте, т.е. без показаний для кардиореспираторной реанимации. При поступлении на 2-й этап на 3–5-е сутки жизни из различных родильных домов г. Москвы дети были рандомизированы методом конвертов на 2 группы с целью оценки кардиоцитопротективного эффекта Цитофлавина. Детей с генерализованными формами инфекционного процесса в исследование не включали. Локальные формы врожденной инфекции отмечались у части детей основной и контрольной групп.

Для исключения врожденных пороков сердца, в том числе дуктусзависимых, кроме эхокардиографии всем детям проводили измерение артериального давления (АД) и пульсоксиметрию с помощью переносного кардиомонитора Riester Ri-vital (Германия). Этот прибор был разработан для мобильного и быстрого снятия показателей АД, ЧСС, SpO₂ неинвазивным методом, что имеет важное значение при обследовании новорожденных и особенно недоношенных детей. Кардиомонитор может работать в специальном режиме для новорожденных, снабжен манжетами с липучками VELCRO разных размеров (для новорожденных, младенцев и детей) и проводит одновременное измерение ряда жизненно важных показателей в течение нескольких секунд.

В исследовании оценивались электролитный баланс, данные ЭЭГ и нейросонографии, в динамике оценивалось состояние сердечно-сосудистой системы по данным рентгенографии грудной клетки с измерением кардиоторакального индекса (КТИ), по данным ЭКГ, ЭХО-кардиографии и биохимическим уровням маркеров повреждения миокарда тропонина I, КФК, КФК-МВ, ЛДГ, ЛДГ 1,2 в сыворотке крови. После получения письменного информированного

Рис. 1. Динамика уровня ЛДГ 1 и 2 в крови (Ед/л) у детей основной и контрольной групп.

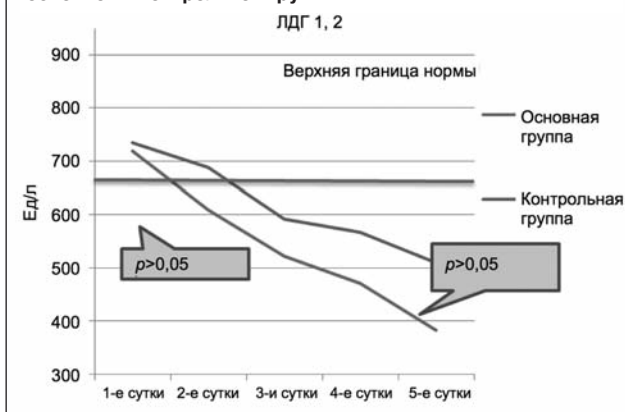
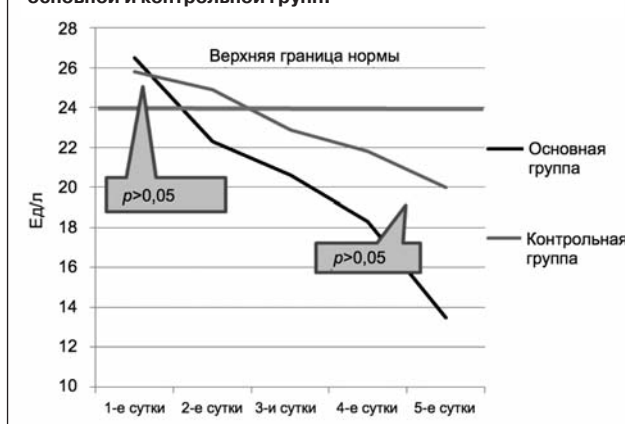


Рис. 2. Динамика уровня КФК-МВ в крови (Ед/л) у детей основной и контрольной групп.



согласия родителей 1-й (основной) группе новорожденных ($n=30$) в течение 2–12 ч после поступления в отделение на фоне базисной терапии был начат курс Цитофлавина из расчета 2 мл/кг/сут и скоростью в/в инфузии 4 мл/ч курсом 5 дней. Во 2-й (сравнительной) группе ($n=30$) проводили только курс базовой терапии. Расчетную суточную дозу разводили в соотношении 1:5. При необходимости препарат вводили параллельно с использованием базисных растворов, применяемых для коррекции водно-электролитного баланса и ОЦК, а также растворов для парентерального питания. Длительность катamnестического наблюдения за пациентами составляла 6 мес.

Результаты и обсуждение

При поступлении в стационар у 23 (38%) недоношенных обеих групп наблюдался синдром персистирующей фетальной циркуляции, соответственно у 13 детей (45%) основной группы и 10 (35%) контрольной. Синдром транзиторной легочной гипертензии наблюдался у 13 (21%) недоношенных обеих групп, соответственно у 8 (26%) детей основной и у 5 (16,6%) детей контрольной группы. Транзиторная дисфункция миокарда с умеренным увеличением КТИ до 0,6, снижением фракции выброса (ФВ ЛЖ) до 45%, приглушением тонов сердца, умеренной декомпенсацией кровообращения (НК 1–2А степени) наблюдалась у 5 (8,3%) детей обеих групп, соответственно у 3 (10%) основной и у 2 (6,6%) контрольной.

Изначальное умеренное повышение кардиоспецифических ферментов ЛДГ 1 и 2 и КФК-МВ у детей

Рис. 3. Динамика нормализации реполяризационных изменений ЭКГ (увеличение доли детей с изоэлектричным сегментом ST и положительным зубцом T в левых и правых грудных отведениях ЭКГ (от числа детей в группе)).

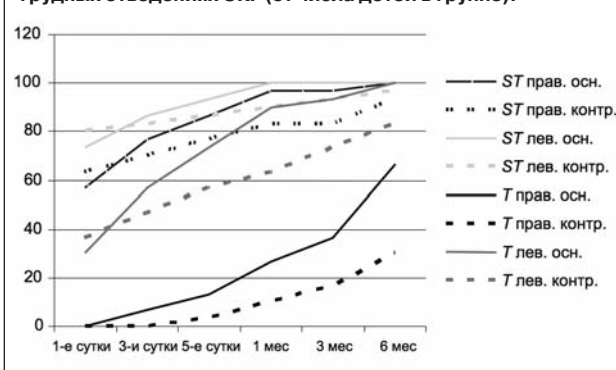
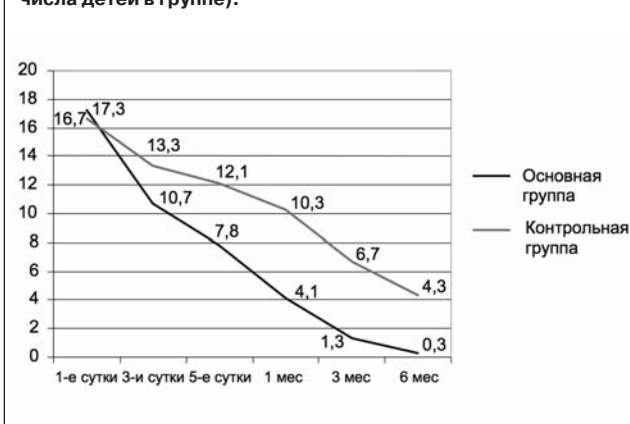


Рис. 4. Динамика ликвидации низковольтной ЭКГ (% от числа детей в группе).



обеих групп было обусловлено преобладанием анаэробного гликолиза и замедленным переходом на зрелый постнатальный путь метаболизма у детей с гипоксией. Умеренный характер гиперферментемии, отрицательные значения тропонина I (высокоспецифического маркера миокардиального повреждения), транзиторный характер миокардиальной дисфункции позволили исключить врожденные миокардиты у всех (100%) пациентов обеих групп (рис. 1, 2). В первые 5 сут пребывания в стационаре у детей основной группы с транзиторной миокардиальной дисфункцией по данным эхокардиографии была отмечена более быстрая положительная динамика насосной и сократительной функций миокарда, сопровождавшаяся уменьшением КТИ при рентгенографии.

Достоверно более быстрым, чем в контрольной группе, стало снижение уровня биохимических маркеров общего и миокардиального повреждений (ЛДГ; ЛДГ 1 и 2; КФК; КФК-МВ).

В 1-е сутки наблюдения в стационаре (среднем на 3–5-й день жизни) у всех пациентов отмечался синусовый ритм со средней частотой 145 в минуту, правограмма со средней величиной угла α от $+95^\circ$ до $+158^\circ$, интервал P–Q составлял 0,08–0,10 с. Длительность комплекса QRS составляла 0,04–0,06 с.

Патологические изменения комплекса QRS в виде низковольтной ЭКГ, отражающей снижение сократимости миокарда в зоне ишемии, в 1-е сутки наблюдались в целом более чем у половины детей обеих групп. Инфарктоподобные изменения с появлением патологического зубца Q продолжительностью бо-

лее 0,03 миллисекунд и амплитудой более 1/4 зубца *R* в этом отведении (Finley и соавт., 1979 г.) не менее чем в 2 грудных отведениях у недоношенных детей с гипоксическо-ишемическим поражением ЦНС 1–2-й степени были выявлены в 2 случаях в основной (6,6%) и в 1 случае в контрольной группе (3,3%), то есть реже, чем в наблюдениях проф. А.В.Прахова, указавшего 11,4% [4].

Электрокардиографически гипоксические изменения реполяризации в раннем неонатальном периоде (в 1-е сутки пребывания в стационаре) характеризовались очаговыми ишемическими изменениями реполяризации по ЭКГ в виде изоэлектричных, инвертированных, низкоамплитудных (сглаженных) зубцов *T* в сочетании с горизонтальной (или выпуклой в сторону смещения) депрессией и/или подъемом сегмента *i* от изолинии более чем на 1 мм в стандартных и усиленных однополусных отведениях и более чем на 1,5 мм в правых и левых грудных отведениях ЭКГ. Эти изменения наблюдались в обеих группах с одинаковой частотой и не различались по характеру. При индивидуальном анализе частота реполяризационных изменений (снижения *ST* и снижения амплитуды *T*) была тем чаще, чем выше была степень недоношенности при идентичной степени перенесенной гипоксии.

Количество пациентов с ишемической *ST*-депрессией и подъемом сегмента *ST* в правых грудных отведениях составило суммарно 43,2% в основной и 36,6% в контрольной группах ($p>0,05$) и в левых грудных отведениях соответственно 26,6 и 19,9% ($p>0,05$). Количество пациентов с изоэлектричным зубцом *T* и/или его ишемической инверсией в правых грудных отведениях составило суммарно 100 в основной и 99,9% в контрольной группах ($p>0,05$), а в левых грудных отведениях соответственно 69,9 и 63,3% ($p>0,05$).

С 3-го дня терапии по данным электрокардиографии отчетливо уменьшались признаки электрической нестабильности миокарда, энергетического дефицита, изменения реполяризации. К 5-м суткам терапии темпы положительных электрокардиографических изменений в основной группе были более быстрыми и выраженными, чем в группе сравнения, где

при изначально сходных электрокардиографических данных к 5-м суткам терапии суммарное число пациентов с сохраняющимися *ST*-депрессией и подъемом в правых и левых грудных отведениях превысило таковое в основной группе не менее чем в 2 раза (соответственно 36,6 и 19,9%, $p<0,05$; и 13,3 и 6,6%, $p<0,05$).

Число пациентов с положительным и изоэлектричным зубцом *T* в правых грудных отведениях было в 3 раза выше, чем в контрольной группе, а количество детей с ишемической инверсией зубца *T* уменьшилось до 33,3%, в то время как в контрольной группе сохранялось в 80% наблюдений. Зубец *T* в левых грудных отведениях в основной группе, изначально положительный лишь в 30% на фоне лечения Цитофлавином, к 5-му дню терапии становился положительным у 73,3%, а число наблюдений с инверсией *T* уменьшилось в 4 раза (с 26,6 до 6,66%) (см. таблицу).

У детей группы сравнения с идентичной тяжестью и нозологическими формами патологии, не получавших в комплексной терапии инфузий Цитофлавина, изменения реполяризации по ЭКГ и декомпенсация кровообращения (в 3,3% требовавшая терапии гликозидами) сохранялась достоверно дольше, до 2 мес ($p<0,05$).

При катamnестическом наблюдении в динамике с 1 до 6 мес наблюдения практически у всех детей основной группы отмечена дальнейшая положительная динамика конечной части желудочкового комплекса, отражающая нормализацию метаболизма миокарда. В контрольной группе положительная динамика реполяризации отставала по темпам и выраженности (рис. 3).

Относительное снижение общего вольтажа ЭКГ сохранялось к 5-м суткам в обеих группах детей. К 1-му месяцу отмечалось постепенное увеличение общего вольтажа ЭКГ в обеих группах, однако нормализация данного параметра в основной группе проходила более быстрыми темпами (рис. 4).

При внутривенных инфузиях Цитофлавина у новорожденных отсутствовали побочные и аллергические реакции, включая тахикардию и гипертермию как в первые 5 сут пребывания в стационаре, так и при катamnестическом наблюдении в течение 6 мес.

Характеристика электрокардиографических изменений у детей основной и контрольной групп при поступлении в стационар			
	Основная группа, n=30	Контрольная группа, n=30	p
Сегмент ST правых отведений			
Изоэлектричный	17 (56,6%)	19 (63,3%)	(df=1)=0,28, p=0,59
Подъем	5 (16,66%)	4 (13,3%)	(df=1)=0,13, p=0,71
Депрессия	8 (26,6%)	7 (23,3%)	(df=1)=0,09, p=0,76
Сегмент ST левых отведений			
Изоэлектричный	22 (73,3%)	24 (80,0%)	(df=1)=0,37, p=0,54
Подъем	2 (6,66%)	1 (3,33%)	(df=1)=0,35, p=0,55
Депрессия	6 (20%)	5 (16,6%)	(df=1)=0,11, p=0,73
Зубец T правых отведений			
Положительный	0	0	–
Изоэлектричный	3 (10%)	5 (16,6%)	(df=1)=0,58, p=0,44
Отрицательный	27 (90%)	25 (83,3%)	(df=1)=0,58, p=0,44
Зубец T левых отведений			
Положительный	9 (30%)	11 (36,6%)	(df=1)=0,30, p=0,58
Изоэлектричный	13 (43,3%)	13 (43,3%)	(df=1)=0,00, p=1,00
Отрицательный	8 (26,6%)	6 (20,0%)	(df=1)=0,37, p=0,54
Низковольтная ЭКГ	17 (56,6%)	15 (50%)	(df=1)=0,27, p=0,60

По результатам нашего исследования показаниями к парентеральному использованию Цитофлавина у новорожденных с внутриутробной инфекцией в сочетании с гипоксическим поражением ЦНС средней степени тяжести являются выраженные изменения реполяризации по ЭКГ; тенденция к кардиомегалии (КТИ более 0,55); снижение насосной и сократительной функций миокарда (ФВ ЛЖ ≤ 50%); НК 1–2А степени повышение уровня тропонина, повышение уровня ЛДГ 1,2 и КФК – МВ более чем на 50% даже при нормальном уровне тропонина.

Выводы

1. На основании объективных критериев подтверждены эффективность и безопасность раннего использования парентеральных сукцинатсодержащих препаратов у недоношенных новорожденных с постгипоксическими повреждениями миокарда на фоне церебральной ишемии 1–2-й степени.
2. Плановое назначение сукцинатсодержащих препаратов кардиоцитопротективного действия новорожденным с постгипоксическими повреждениями миокарда позволяет начать реабилитационные и восстановительные мероприятия в более ранние сроки.
3. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения цитопротективного действия сукцинатсодержащих препаратов при гипоксическом поражении других органов и систем у новорожденных с перспективой включения данных препаратов в комплексную раннюю и дальнейшую реабилитацию новорожденных и недоношенных детей.

Литература

1. Rowe RD, Hoffman T. Transient myocardial ischemia of the newborn infant-form of severe cardiorespiratory distress in full term infants. *J Pediatr* 1972; 81: 234–50.
2. Eques J. Myocardial infarction in relation to perinatal hypoxia. *J. Eques, V. Flores, M. Mendivil. AN Esp. Pediatr* 1983; 19 (4): 263–267.
3. Таболин ВА, Котлукова Н.П., Симонова Л.В. и др. Актуальные проблемы перинатальной кардиологии. *Педиатрия*. 2000; 5: 13–22.

4. Прахов А.В., Альбицкая Ж.В., Гиринович Ю.Д. Функциональное состояние сердца у новорожденных детей с различными вариантами сочетанной перинатальной патологии. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2004; 3: 60–3.
5. Кравцова Л.А., Школьников М.А., Балан П.В. и др. Сравнительный анализ влияния гипоксии на характеристики ЭКГ у детей первых месяцев жизни и экспериментальных животных. *Вестн. аритмологии*. 2000; 18: 45–8.
6. Козлова Л.В., Короид О.А. Состояние вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем в раннем постнатальном периоде у детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2000; 6: 56.
7. Симонова Л.В., Котлукова Н.П., Ерофеева М.Е. и др. Постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2000; 3: 17–21.
8. Costa S, Zecca E, de Rossa et al. Serum troponin T useful of myocardial damage in newborn infants with perinatal asphyxia. *Acta Paediatrica* 2007; 96: 181–4.
9. Clark SG, Newland P, Yoxall CW et al. Concentration of cardiac troponin T in neonates with and without respiratory distress. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: 348–52.
10. Muller JC, Thielsen B et al. Value of myocardial hypoxia markers (CK and its MB-fraction, troponin T, Q-T interval) and serum creatinine for the retrospective diagnosis of perinatal asphyxia. *Biology neonate*. 1998; 73: 367–74.
11. McTiernan CF, Feldman AM. The role of tumor necrosis factor alpha in the pathophysiology of congestive heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2 (3): 189–97.
12. Sharma R, Coats AJ, Anker SD. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1. *Int J Cardiol* 2000; 72 (2): 175–86.
13. Виноградов В.М., Урюпов О.Ю. Гипоксия как фармакологическая проблема. *Фармакология и токсикология*. 1985; 3: 9–20.
14. Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы. *Кардиология*. 1999; 29 (3): 4–10.
15. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия повреждений миокарда, обусловленная ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. *Укр. кардиол. журн*. 2000; 4: 86–92.
16. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. Пособие для врачей. СПб, 2005; с. 36.
17. Визир В.А., Волошина И.Н., Волошин Н.А., Мазур И.А. и др. Метаболические кардиомиопротекторы: фармакологические свойства и применение в клинической практике. Метод. рекомендации. Запорожье, 2006; с. 34.
18. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы в норме и при патологических состояниях. Пособие для врачей. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: РКНПК МЗ РФ, 2001; с. 78.

19. Галенко-Ярошевский ПА, Чекман И.С., Горчакова НА. Очерки метаболической фармакологии. М.: Медицина, 2001; с. 250.
 20. Bajcetic M, Jelisavcic M, Mitrovic J et al. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology Eur J Clin Pharmacol 2005; 61 (10): 775–9.
 21. Маркова ИВ, Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. СПб.: Сотис, 1993.
 22. Баранов АА, Таточенко В.К., Намазова Л.С., Самсыгина ГА и др. Рациональная фармакотерапия в педиатрии и Российский национальный педиатрический формуляр лекарственных

средств. Педиатрическая фармакология. 2006; 2 (3).
 23. Каганов Б, Сичинава И. Фармакотерапия в педиатрии. Мед. вестн. 2000; (17): 156.
 24. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P et al, for the European Network for Drug Investigation in Children. Survey of unlicensed and off label drug use in pediatric wards in European countries. BMJ 2000; 320: 79–82.
 25. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. Eur J Pediatr 2005; 164: 552–8.

Энергетическая составляющая и объемный кровоток гемодинамики в магистральных артериях у больных хронической сердечной недостаточностью пожилого возраста

Г.Г.Ефремушкин, Т.В.Филиппова, Е.А.Денисова

ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул

Резюме. Актуальность. Нет четких представлений о величине минутного объема крови (МОК) в отдельные фазы кровотока и суммарном его значении в отдельных магистральных артериях. Остается малоизученной энергетическая составляющая различных фаз кровотока и пульсовой волны (ПВ) у лиц пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Цель. Изучить перераспределение объемного кровотока и его энергетической составляющей в магистральных артериях у больных ХСН пожилого возраста.

Материалы и методы. Обследованы 56 (48,2%) больных с ХСН 1-й и 2-й степени, из них 5 (8,9%) женщин в возрасте от 63 до 87 (76,6±0,9) лет. Обследование больных проводилось с применением доплеровского сканирования общей сонной (ОСА), плечевой (ПА) и бедренной (БА) артерий, в которых определялись диаметр артерий, объемная скорость кровотока (Q , см³/с), минутный объем крови (МОК, см³/мин) и удельная кинетическая энергия (h_v , см²/с²) потока крови в сосудах и ПВ.

Результаты. У больных ХСН пожилого возраста Q (см³/с) и МОК (см³/мин) в ОСА и ПА уже при ХСН 1-й степени значительно превышали их значения у здоровых и еще больше увеличивались при ХСН 2-й степени во все фазы кровотока. В БА эти показатели оставались в пределах значений у здоровых лиц. Суммарный МОК в 3 парах изучаемых артерий у больных ХСН 1-й степени возрастал по сравнению со здоровыми в 1,5 раза, ХСН 2-й степени – в 2,1 раза. При ХСН в ОСА объем крови в быструю фазу увеличивался, но h_v кровотока не нарастала. При этом в ОСА h_v ПВ снижалась более чем в 2 раза по сравнению со здоровыми людьми. Таким образом, h_v движущейся крови по магистральным сосудам положительно связана с МОК, а h_v ПВ – со скоростью распространения последней. Благодаря этому в ОСА при увеличении МОК одновременно уменьшается энергетическая составляющая Q , см³/с и ПВ, что, по-видимому, снижает возможность повреждающего влияния увеличенного объема крови на сосуды головного мозга.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, магистральные артерии, удельная кинетическая энергия объемного кровотока и пульсовой волны.

Hemodynamics energy component and the blood flow volume in the main arteries of aged patients with chronic heart failure

G.G.Efremushkin, T.V.Filippova, E.A.Denisova

State Educational Institution of Higher Professional Educational Institution «Altai State Medical University», Barnaul

Summary. Background. There is no clear understanding of the value of minute volume of blood in distinct phases of blood flow and the total of its value in some of the main arteries. Energy component of the different phases of blood flow and pulse wave (PW) in elderly patients with chronic heart failure (CHF) remains poorly understood. Purpose. To study the redistribution of the blood flow volume and its energy component in the main arteries in aged patients with CHF.

Materials and methods. In total 56 (48,2%) patients with CHF of I–II degree, of which 5 (8,9%) women aged between 63 and 87 (on average 76,6±0,9) years were included into the study. Patients were examined with the use of doppler scanning of the common carotid (CCA), brachial (BA) and femoral (FA) arteries, in which the diameter of the arteries, volumetric blood flow rate (Q , cm³/s), minute volume of blood (cm³/min), specific kinetic energy (h_v , cm²/s²) blood flow and PW were determined.

Results. In elderly patients with CHF Q (cm^3/s), and minute blood volume (m^3/min) in the CCA, and the PA are already in CHF of I degree much higher than their values in healthy subjects and further increased in CHF of II degree in all phases of blood flow. In BA these indices remained within the values of those in healthy individuals. Total minute volume of blood in 3 pairs of studied arteries in patients with CHF of I degree increased compared with healthy in 1,5 times and in patients with CHF of II degree in 2,1 times. In CHF blood volume in the CCA in the phase of rapid was increased, but h_v of blood flow is not increased. In the CCA h_v PW decreased more than 2 times in comparison with healthy people. Thus, h_v of blood moving through the main vessels positively associated with the minute volume of blood and h_v PW with extension velocity of the latter. Therefore in the CCA as the minute blood volume increases at the same time the energy component of Q , cm^3/s and PW decrease that apparently reduces the possibility of damaging effect of an increased blood volume on the brain vessels.

Key words: Chronic heart failure, main arteries, the specific kinetic energy of the volume blood flow and pulse wave.

Сведения об авторах

Ефремушкин Герман Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. E-mail: rector @ agmu.ru

Филиппова Татьяна Васильевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. E-mail: tanyafile09@rambler.ru

Денисова Елена Анатольевна – асс. каф. внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов ГОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

При хронической сердечной недостаточности (ХСН) объем циркулирующей крови увеличен [1], но нет представления об объеме протекающей крови в магистральных артериальных сосудах (общая сонная – ОСА, плечевая – ПА и бедренная – БА артерии). Как распределяется кровоток в магистральных артериях, чем он отличается от такового у здоровых лиц? Нет четких представлений о величине минутного объема крови (МОК) в отдельных фазах кровотока и суммарном его значении в отдельных магистральных артериях. Эти вопросы еще более актуальны по отношению к больным пожилого возраста, так как они имеют более выраженное нарушение функции эндотелия, усугубляющееся активацией свободнорадикального стресса по сравнению с больными средних возрастных групп [2].

До настоящего времени остается малоизученной энергетическая составляющая как различных фаз кровотока, так и пульсовой волны (ПВ), а это может дать представление о соотношении объемной скорости кровотока и его кинетической энергии в отдельных магистральных артериях, что расширит представление не только о перераспределении объемной скорости кровотока, но и его энергетической составляющей.

Цель исследования. Изучить перераспределение объемного кровотока и его энергетической составляющей в магистральных артериях у больных ХСН пожилого возраста.

Материалы и методы

Обследовано 56 больных с ХСН, из них 5 женщин, в возрасте от 63 до 87 ($76,5 \pm 0,9$) лет. С ХСН 1-й степени зарегистрировано 29 больных, ХСН 2-й степени – 27; диагностика сердечной недостаточности проводилась в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) [3]. У всех больных диагностирована артериальная гипертензия (АГ) с учетом рекомендаций ВНОК и Российско-

го медицинского общества по артериальной гипертензии «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» (третий пересмотр) [4]. Преобладали больные АГ со II (43,5%) и III (52,5%) стадиями заболевания со средним значением артериального давления (АД) $150,2 \pm 1,5/88,7 \pm 1,2$ мм рт. ст. Нарушения ритма в виде постоянной и пароксизмальной (вне приступа) формы фибрилляции предсердий зарегистрированы у 13% больных, единичные предсердные и желудочковые экстрасистолы – у 16,5%, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе – у 15%. Нами не проводилось обследование больных в зависимости от функционального класса ХСН с учетом непостоянства этого признака и возможного влияния на его величину факторов, напрямую не связанных с функцией сердечно-сосудистой системы. В контрольной группе обследованы 22 здоровых мужчины в возрасте 19–36 ($27,4 \pm 0,9$) лет без симптомов ХСН.

Обследование больных и лиц контрольной группы проводилось с использованием метода доплерографии ОСА, ПА и БА на аппарате «Vivid-7» (USA) линейным датчиком с физированной решеткой с частотой 7,0 МГц (разрешающая способность – 0,01 мм). Определялись: толщина комплекса интима-медиа (КИМ), диаметр артерий (ДА), максимальная систолическая (пиковая) скорость – реальная максимальная линейная скорость кровотока вдоль оси сосуда ($V_{\max}$), средняя по времени максимальная скорость кровотока ($V_{\text{Тамax}}$), минимальная диастолическая линейная скорость кровотока вдоль сосуда ($V_{\min}$), объемный расход крови, протекающий через данное сечение сосуда за 1 с (Q , cm^3/s) в каждую фазу кровотока, суммарный (за все фазы) объем крови за 1 мин в каждом сосуде (МОК, $\text{cm}^3/\text{мин}$) и удельная кинетическая энергия, выраженная через скорость потока крови в данном сечении сосуда (h_v , cm^2/s^2) и скорость ПВ [5].

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы Microsoft Excel 2000. Статистически значимыми считали различия между показателями при уровне $p < 0,05$ [6].

Таблица 1. Объемная скорость кровотока (Q см³/с) в магистральных артериях в зависимости от стадии ХСН ($M \pm m$)

Артерия	Стадии ХСН, здоровые	Фазы кровотока		
		$V_{\max}$	$V_{\text{тамax}}$	$V_{\min}$
ОСА	Здоровые	6,7±0,5	2,7±0,2	0,8±0,06
	I	10,9±0,5***	4,0±0,2***	1,2±0,1***
	II	14,4±1,0***00	7,1±0,4***000	2,7±0,3***000
ПА	Здоровые	2,3±0,2	1,0±0,1	0,2±0,02
	I	3,1±0,3*	1,3±0,2	0,15±0,02
	II	4,7±,4***00	1,8±0,2***0	0,24±0,05
БА	Здоровые	5,5±0,4	3,0±0,12	0,4±0,02
	I	6,6±0,9	3,2±0,13	0,47±0,02*
	II	5,8±0,3	2,7±0,12	0,36±0,02 ⁰⁰⁰

Примечание. * <0,05; ** 0,01; *** <0,001 – по сравнению со здоровыми, ⁰ <0,05; ⁰⁰ <0,01; ⁰⁰⁰ <0,001 – по сравнению с ХСН 1-й степени.

Таблица 2. МОК в магистральных артериях у больных ХСН пожилого и старческого возраста

Магистральные артерии	Стадии ХСН	МОК, см ³ /мин		
		$V_{\max}$	$V_{\text{тамax}}$	$V_{\min}$
ОСА	I	109,54±7,8	113,63±8,1	32,88±2,3
	II	153,52±8,2***	212,38±10,3***	73,93±5,3***
ПА	I	28,74±2,1	33,84±2,4	4,45±0,3
	II	45,78±3,3***	50,06±3,8***	7,13±0,5***
БА	I	72,3±5,2	93,27±6,7	11,52±1,3
	II	67,17±4,8	85,00±6,4	8,81±0,7

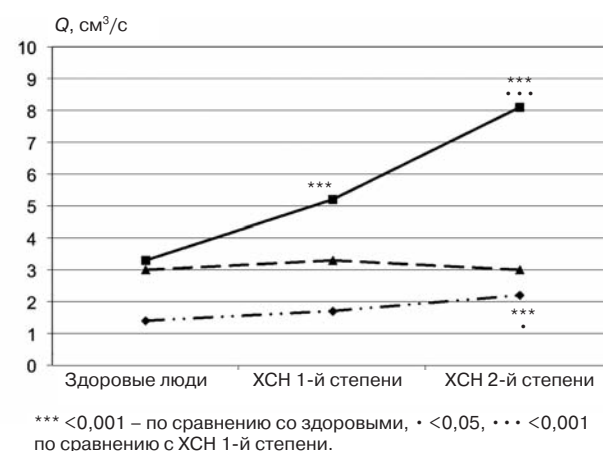
Примечание. *** <0,001 – различие статистически значимо по сравнению со значением ХСН 1-й степени.

Результаты

У больных ХСН рассмотрена объемная скорость кровотока (см³/с) относительно ее величины у здоровых лиц (табл. 1). В фазу $V_{\max}$ в ОСА у больных ХСН 1-й степени Q была увеличена по сравнению со здоровыми на 62,7% ($p < 0,001$), ХСН 2-й степени – на 115% ($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми и на 32,1% ($p < 0,01$) – по сравнению с ХСН 1-й степени. В ПА Q нарастала аналогично таковому в ОСА – у больных ХСН 1-й степени она была увеличена по сравнению со здоровыми на 36,1% ($p < 0,05$), ХСН 2-й степени – на 104% ($p < 0,001$) и на 50,2% ($p < 0,01$) по сравнению с ХСН 1-й степени. В БА в фазу $V_{\max}$ Q не менялась по сравнению со здоровыми и не различалась в зависимости от выраженности ХСН.

В фазу $V_{\text{тамax}}$ в ОСА Q была больше по сравнению со здоровыми у больных ХСН 1-й степени на 49,3% ($p < 0,001$), ХСН 2-й степени – на 163% ($p < 0,001$) и, в то же время, Q ХСН 2-й степени была больше, чем в ХСН 1-й степени на 76% ($p < 0,001$). В ПА при ХСН 1-ой степени наметилась только тенденция к увеличению Q по сравнению со здоровыми, ХСН 2-й степени Q была больше, чем у последних, на 80% ($p < 0,001$), а по сравнению с ХСН 1-й степени – на 39% ($p < 0,05$). В БА в фазу $V_{\text{тамax}}$ показатели Q у больных ХСН 1-й и 2-й степени не отличались от здоровых, а у ХСН 2-й степени Q была даже меньше, чем у ХСН 1-й степени на 14,1% ($p < 0,05$).

В фазу кровотока $V_{\min}$ в ОСА у больных ХСН 1-й и 2-й степени Q была увеличена по сравнению со здоровыми на 50% ($p < 0,001$) и 237% ($p < 0,001$) соответственно, а Q ХСН 2-й степени была больше, чем при ХСН I степени на 125% ($p < 0,001$). В ПА в фазу $V_{\min}$ Q у больных ХСН не менялась по сравнению со здоровыми, а в БА – увеличивалась по сравнению со здоровыми при ХСН 1-й степени на 17,5% ($p < 0,05$) и уменьшалась при ХСН 2-й степени по сравнению с ХСН 1-й

Рис. 1. Средняя объемная скорость всех фаз (суммарная) кровотока (Q , см³/с) в магистральных артериях в зависимости от степени ХСН.

*** <0,001 – по сравнению со здоровыми, • <0,05, ... <0,001 по сравнению с ХСН 1-й степени.

степени на 23,4% ($p < 0,001$). Среднее значение суммарной объемной скорости кровотока (Q_s) в магистральных артериях представлена на рис. 1. В ОСА уже при ХСН 1-й степени Q увеличивается по сравнению со здоровыми на 58% ($p < 0,001$), а при ХСН 2-й степени – на 138% ($p < 0,001$). При ХСН 2-й степени Q_s была увеличена по сравнению с ХСН 1-й степени на 50% ($p < 0,001$). В отличие от этого в ПА Q_s увеличивалась по сравнению со здоровыми только у больных с ХСН 2-й степени (на 83%, $p < 0,001$). В БА Q_s при ХСН 1-й и 2-й степени не отличалась от здоровых. Таким образом, Q_s в первую очередь увеличивается в ОСА, только при ХСН 2-й степени, в меньшей степени в ПА и не изменяется по сравнению со здоровыми в БА.

В табл. 2 представлены показатели МОК в магистральных артериях в различные фазы кровотока. В ОСА МОК при ХСН 2-й степени был больше таково-

Таблица 3. Удельная кинетическая энергия (h_v , $\text{см}^2/\text{с}^2$) потока крови в магистральных артериях у больных ХСН пожилого и старческого возраста

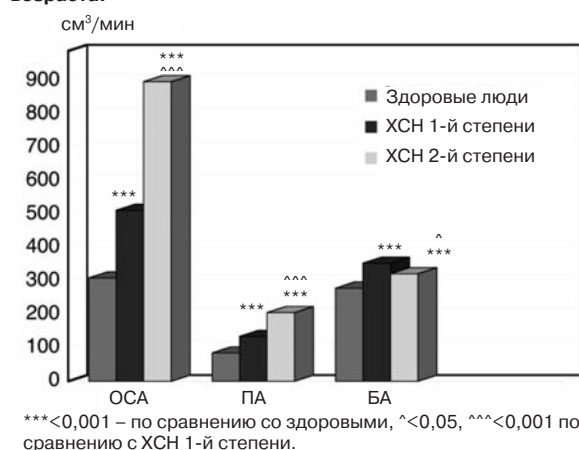
Скоростные фазы кровотока	ОСА		ПА		БА	
	ХСН 1-й степени	ХСН 2-й степени	ХСН 1-й степени	ХСН 2-й степени	ХСН 1-й степени	ХСН 2-й степени
$V_{\max}$	45,9±0,6	43,7±0,8*	16,7±1,0	31,8±0,6***	14,3±1,0	18,9±1,2**
$V_{\text{таmax}}$	6,28±0,15	10,7±0,5***	2,82±0,3	4,5±0,3***	3,34±0,1	4,22±0,15***
$V_{\min}$	0,06±0,01	1,54±0,4***	0,037±0,005	0,086±0,006***	0,07±0,02	0,07±0,03

Примечание. * $<0,05$; ** $<0,01$; *** $<0,001$ – по сравнению с ХСН 1-й степени.

Таблица 4. Удельная кинетическая энергия ПВ в магистральных артериях у больных ХСН пожилого возраста

Магистральные артерии	Удельная кинетическая энергия, h_v , $\text{м}^2/\text{с}^2$		
	Здоровые	ХСН I степени	ХСН II степени
ОСА	0,104±0,009	0,041±0,003***	0,051±0,004*** ^
ПА	1,326±0,11	2,153±0,17***	1,835±0,14**
БА	2,153±2,1	3,262±0,26***	2,791±0,22*

Примечание. * $<0,05$; ** $<0,01$; *** $<0,001$ – по сравнению со здоровыми; ^ $<0,05$ – по сравнению со значением ХСН 1-й степени.

Рис. 2. Суммарный (все фазы) минутный объем кровотока ($\text{см}^3/\text{мин}$) в трех парах магистральных артерий при различных степенях ХСН у больных пожилого и старческого возраста.

го при ХСН 1-й степени во все фазы, но в большей степени в $V_{\text{таmax}}$ (на 86,9%, $p<0,001$) и $V_{\min}$ (на 125%, $p<0,001$). В ПА МОК во все фазы был больше при ХСН 2-й степени и существенно не различался по фазам. В БА во все фазы МОК существенно не отличался от здоровых и даже наметилась общая тенденция к его снижению. Суммарный МОК (все фазы) (МОК_Σ) в ОСА у больных ХСН 2-й степени был больше по сравнению с ХСН 1-й степени в 1,7 раза ($p<0,001$) (рис. 2). То же самое отмечено и в ПА, где МОК при ХСН 2-й степени был больше по сравнению с ХСН 1-й степени во все фазы на 48–60% ($p<0,001$), а МОК_Σ увеличился в 1,5 раза ($p<0,001$). В БА МОК_Σ у больных ХСН 2-й степени был меньше по сравнению с ХСН 1-й степени на 9,1% ($p<0,05$).

Соотношение величины МОК в ПА и ОСА было одинаково вне зависимости от стадии ХСН. В БА величина МОК_Σ при ХСН 1-й степени была меньше, чем в ОСА в 1,4 раза ($p<0,001$), при ХСН 2-й степени – в 2,7 раза ($p<0,001$). Если в БА МОК_Σ при ХСН 2-й степени имел тенденцию к уменьшению по сравнению с ХСН 1-й степени, то в ПА он увеличивался и менялось его соотношение с МОК_Σ в БА: При ХСН 1-й степени в БА он был больше, чем в ПА в 2,6 раза, при ХСН 2-й степени – в 1,6 раза ($p<0,001$).

Таким образом, МОК_Σ в 3 парах магистральных артерий у здоровых лиц составлял 673,5 $\text{см}^3/\text{мин}$, у больных ХСН 1-й степени – 1000,3 $\text{см}^3/\text{мин}$ (увеличение в 1,5 раза), ХСН 2-й степени – 1407,6 $\text{см}^3/\text{мин}$ (увеличение в 2,1 раза).

В фазу $V_{\max}$ у больных ХСН 2-й степени в ПА и БА увеличивалась по сравнению с ХСН 1-й степени, h_v потока крови ($p<0,05$ – $<0,001$) (табл. 3). Нарастание h_v по сравнению с ХСН 1-й степени отмечено у больных ХСН 2-й степени в ПА – на 90,4% ($p<0,001$) и БА – на 32,2% ($p<0,001$). В ОСА, наоборот, h_v при ХСН 2-й степени уменьшилась на 4,8% ($p<0,05$). В фазу $V_{\text{таmax}}$ у больных ХСН 2-й степени h_v была больше, чем ХСН 1-й степени во всех магистральных артериях: в ОСА – на 70,4% ($p<0,001$), ПА – на 59,6% ($p<0,001$), БА – на 26,3% ($p<0,001$). В фазу $V_{\min}$ (см. табл. 3) во всех магистральных сосудах величина h_v была незначительна (от 0,037 до 0,07 $\text{см}^2/\text{с}^2$), но при ХСН 2-й степени она нарастала по сравнению с ХСН 1-й степени в ОСА на 2467% ($p<0,001$), в ПА – на 132% ($p<0,001$) и лишь в БА при уменьшении Q величина h_v у больных ХСН 2-й степени не изменилась по сравнению с ХСН 1-й степени.

Сравнение h_v ПВ у больных ХСН и здоровых лиц (табл. 4) показало, что в ОСА h_v у больных с ХСН 1-й степени и ХСН 2-й степени меньше, чем у здоровых в 2,5–2,0 раза ($p<0,001$) соответственно. В ПА h_v при ХСН I степени была в 1,6 раз больше ($p<0,001$), чем у здоровых, а при ХСН 2-й степени – в 1,4 раза ($p<0,01$). В БА при ХСН 1-й и 2-й степени h_v была больше в 1,5 и 1,3 раза ($p<0,001$ и $<0,05$) соответственно. У здоровых в ПА h_v ПВ была увеличена по сравнению с ОСА в 13 раз, в БА – в 21 раз ($p<0,001$); у больных ХСН 1-й степени – в 52 и 80 раз ($p<0,001$), с ХСН 2-й степени – в 36 и 55 раз ($p<0,01$) соответственно. В БА у здоровых и больных ХСН h_v ПВ была в 1,5 раза больше, чем в ПА.

Обсуждение

У больных ХСН объемная скорость кровотока в ОСА и ПА уже в 1-й степени значительно превышала ее значение у здоровых и еще больше нарастала при ХСН II степени как в основные фазы кровотока ($V_{\max}$ и $V_{\text{таmax}}$), так и в фазу $V_{\min}$. Наряду с нарастанием объема крови при ХСН в ОСА и ПА он не менялся по сравнению со здоровыми лицами в БА. То есть увеличенный объем крови предназначался для кровоснаб-

жения преимущественно головного мозга. Увеличение объемной скорости кровотока в ПА, по-видимому, происходило содружественно с ОСА при нарастании объема крови в начальном отделе аорты за счет перераспределения и уменьшения его в процентном отношении в БА. Это подтвердило и среднее значение суммарной объемной скорости кровотока: в ОСА она нарастает с ХСН 1-й степени, а в ПА – с ХСН 2-й степени. То есть в первую очередь Q_{Σ} увеличивается в ОСА и только при ХСН II степени, в меньшей степени – в ПА, при неизменном значении по сравнению со здоровыми – в БА. Изучение МОК_Σ подтвердило, что он нарастает в ОСА с увеличением стадии ХСН и в основном в фазу $V_{\text{тамак}}$, синхронно это повторяется и в ПА. В то же время в БА у больных ХСН 2-й степени МОК_Σ был меньше, чем при ХСН 1-й степени, т.е. наблюдалось еще большее перераспределение кровотока в пользу ОСА. Суммарный МОК_Σ в 3 парах магистральных артерий у больных ХСН 1-й степени возрастал по сравнению со здоровыми в 1,5 раза, ХСН 2-й степени – в 2,1 раза, что согласуется с данными об увеличении объема циркулирующей крови у больных ХСН [1]. И это связано не с поддержанием нормального АД [7], а скорее всего с увеличением перфузии головного мозга [8]. В отличие от Q удельная кинетическая энергия h_v при ХСН 2-й степени в фазу V_{max} увеличивалась в ПА и БА, а в ОСА уменьшалась. То есть объем крови в ОСА в быструю фазу увеличивался, но энергетическая составляющая движения крови не нарастала, а даже уменьшалась, что свидетельствует о снижении энергетического воздействия на стенку сосуда (ОСА) при большом обеспечении объемом крови.

Характеристика h_v в различные фазы кровотока показала, что у больных ХСН 2-й степени она нарастает с увеличением МОК, который зависит как от величины систолического объема, так и частоты сердечных сокращений, то есть, увеличение h_v крови в магистральных сосудах связано с повышением функции сердца. Но рассмотренная выше удельная кинетическая энергия связана с переменной скоростью механического перемещения крови по магистральным сосудам, которая колеблется в пределах от 1,0 до 40 см³/с и большей является в ОСА, а меньшей в ПА и БА. В то же время скорость ПВ, наоборот, нарастает от ОСА к БА, она больше, чем скорость механического перемещения крови у здоровых в ОСА в 2,5 раза, в ПА – в 10 раз, в БА – в 15 раз.

Следовательно, от сердца идет энергетический импульс, сопровождаемый конформативными изменениями артериального сосуда – ПВ, скорость которой у больных в 3–12–20 раз превышает скорость текущей крови в артерии, так как скорость движения энергетического потенциала ПВ выше, чем скорость текущей крови. С ПВ как энергетической составляющей мы имеем дело при пальпации пульса и измерении АД тонометром. Возникновение энергетического импульса в результате сокращения левого желудочка можно сравнить с возникновением энергии, полученной от извержения вулкана или землетрясения, и последующим ее быстрым (в течение несколь-

ких часов) перемещением без движения водных масс на тысячи километров с образованием стоячей волны с громадным энергетическим потенциалом у шельфа и береговой линии. Таким образом, скорость прохождения ПВ скорее зависит от силы сокращения левого желудочка, объема крови, выбрасываемого в аорту, и скорости распространения нервного импульса по периартериальным вегетативным нервным сплетениям. Возможно также влияние модуля упругости артериальной стенки.

С позиций энергетической составляющей ПВ можно рассматривать и синдром Хилла [9, 10], при котором у здоровых людей на артериях нижних конечностей регистрируется систолическое АД выше, чем на верхних, на 20–40 мм рт. ст. Однако это «нормальное» различие имеет место только при непрямом измерении АД. При прямом внутриартериальном измерении никаких различий нет! [11]. Считается, что механизм синдрома Хилла не совсем ясен, но, возможно, играет роль высокий ударный объем, который вызывает наличие обычной ПВ АД и волны, «откатывающей» от периферии. Однако из-за особенностей «откатывающей» волны это наложение происходит почему-то только в нижних конечностях. С нашей точки зрения, различие в величине систолического АД на верхних и нижних конечностях можно объяснить просто, если учесть, что удельная кинетическая энергия ПВ на БА даже у здоровых людей больше, чем на ПА в 1,5 раза. А так как измеряемое систолическое АД методом Короткова отражает энергетическую составляющую ПВ, то величина его закономерно должна быть больше на БА по сравнению с ПА.

Литература

1. Anand I, Ferrari R, Kalra G et al. Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation* 1989; 80: 299–305.
2. Сукманова ИА, Яхонтов ДА. Значение оксидативного стресса и дисфункции эндотелия при диастолической ХСН у пациентов разных возрастных групп. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 4 (78): 22–6.
3. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Сердечная недостаточность.* 2009; 2 (52): 64–106.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Кардиоваскул. тер. и профилакти.* (Прил. 1). М, 2008; 4: 3–32.
5. Ефремушкин ГГ. Терминологические аспекты оценки артериального давления. *Кардиоваскул. тер. и профилакти.* 2008; 7 (2): 83–6.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика. 1999.
7. Напалков ДА. Патогенез и возможности современного лечения отека при хронической сердечной недостаточности. *Лечащий врач.* 2009; 7: 24–8.
8. Титов ВН. Основы патогенетической классификации форм артериальной гипертензии. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 2 (76): 79–95.
9. Hill R, Rowlands RA. *Heart* 3 (219): 1911–12.
10. *Lekszykon zespolow I objawow chorobowych, pod redakcja M. Fejgina.* Warszawa 1965.
11. Сальваторе М. Секреты клинической диагностики М.: Бинум, 2006.

Комплексная терапия при атерогенной дислипидемии и неалкогольной жировой болезни печени

Е.А.Черкашова, Л.А.Звенигородская, Н.Г.Самсонова, Т.В.Нилова, С.Ю.Сильвестрова, С.Г.Хомерики
Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Резюме. Одним из основных компонентов метаболического синдрома является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В настоящее время НАЖБП признана одним из основных факторов сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку синтез холестерина (ХС) осуществляется главным образом в печени. В связи с этим подбор гиполипидемической терапии, обладающей известным гепатотоксическим действием, является сложной задачей. В патогенезе НАЖБП немаловажную роль играет нарушение микрофлоры толстой кишки и как следствие – повышение содержания продуктов жизнедеятельности микроорганизмов (короткоцепочечные жирные кислоты, эндотоксин, оксид азота), что необходимо также учитывать в лечении атерогенной дислипидемии. У больных с НАЖБП и атерогенной дислипидемией назначение комбинированной терапии статином и пробиотиком является более эффективным в снижении уровня ХС и продуктов метаболизма кишечной микрофлоры по сравнению с монотерапией.

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

Expediency of using probiotics in the treatment of atherogenic dyslipidemia

E.A.Cherkashova, L.A.Zvenigorodskaya, N.G.Samsonova, T.V.Nilova, S.Yu.Silvestrova, S.G.Khomeriki
Central Research Institute of Gerontology, Moscow

Summary. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the major components of the metabolic syndrome. NAFLD is now recognized as one of the major cardiovascular risk factors since cholesterol synthesis takes place in the liver. In this connection, to choose hypolipidemic therapy that has well-known hepatotoxic effects is an intricate problem. Of great importance in the pathogenesis of NAFLD is the impaired colonic microflora and hence elevated levels of microbial waste products (short-chain fatty acids, endotoxin, nitric oxide), which should be also kept in mind when treating atherogenic dyslipidemia. Statin + probiotic combination therapy used in patients with NAFLD and atherogenic dyslipidemia is more effective than monotherapy in reducing the levels of cholesterol and intestinal microflora metabolism products.

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

Сведения об авторах

Черкашова Елизавета Андреевна – мл. науч. сотр. отд. по изучению метаболического синдрома. E-mail: cherry-liza@mail.ru, gastroenter@rambler.ru

Звенигородская Лариса Арсентьевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. по изучению метаболического синдрома

Самсонова Наталья Геннадьевна – ст. науч. сотр. отд. по изучению метаболического синдрома

Нилова Тамара Васильевна – канд. мед. наук, сотр. лаб. ЦНИИГ

Сильвестрова Светлана Юрьевна – канд. мед. наук, сотр. лаб. ЦНИИГ

Хомерики Сергей Германович – д-р мед. наук, проф., зав. отд.-нием патоморфологии

Введение

Исследования последних лет, основанные на современных достижениях клинической медицины, доказали, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) играет важную роль в формировании факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Связано это с тем, что синтез холестерина (ХС) осуществляется главным образом в печени. С одной стороны, нарушение функционального состояния печени является одним из наиболее важных факторов развития дислипидемии (ДЛП), так как изменения липидного метаболизма начинаются на уровне гепатоцита, с другой стороны – печень является органом-мишенью при атерогенной дислипидемии (рис. 1). Поэтому возникают сложности в

назначении гиполипидемических препаратов, в частности статинов, которые сами по себе обладают известным гепатотоксическим эффектом, и увеличение их дозы может привести к развитию лекарственного гепатита на фоне НАЖБП. В случаях нераспознанного стеатогепатита побочное действие лекарственных препаратов может быть связано с нарушением метаболизма препарата в печени.

В последнее время была доказана патогенетическая связь состояния кишечного биоценоза не только с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и с такими заболеваниями, как атеросклероз и артериальная гипертензия, мочекаменная болезнь и пиелонефрит, желчнокаменная болезнь и гепатиты, бронхиальная астма и экзема [1–8]. Наибо-

Рис. 1. Строение и функции гепатоцита.

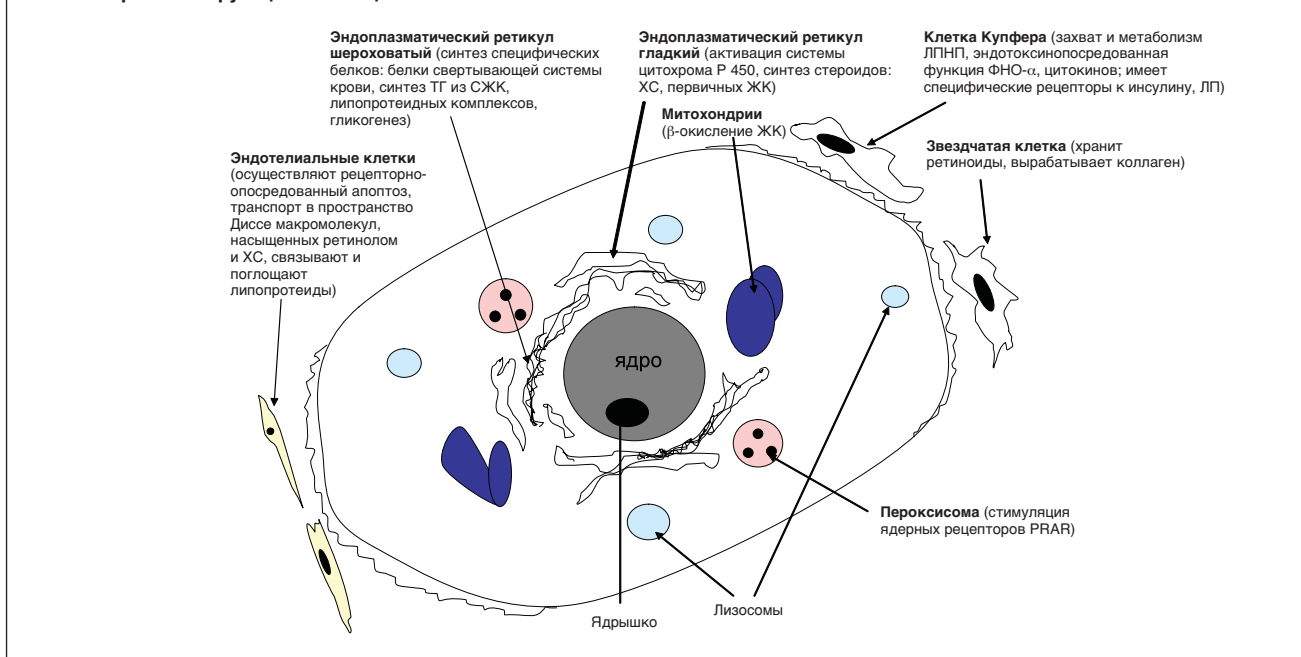
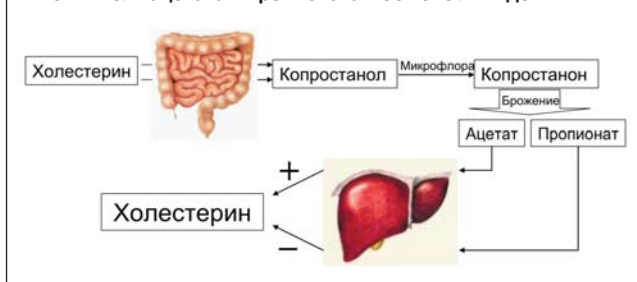


Рис. 2. Роль ацетата и пропионата в обмене липидов.

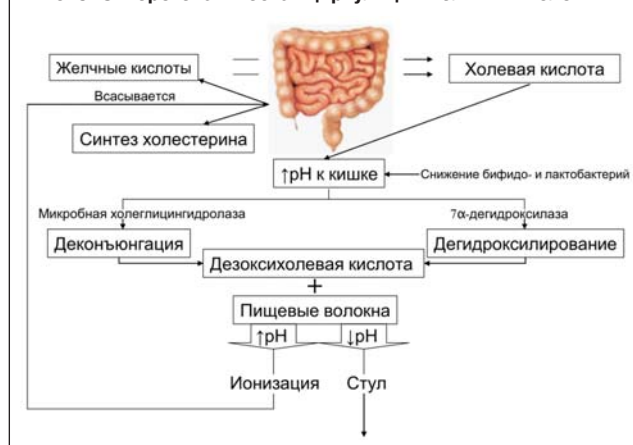


лее важными и изученными функциями кишечной микрофлоры являются обеспечение антиинфекционной защиты, стимуляция иммунных функций макроорганизма, обеспечение всасывания минералов и воды, синтез витаминов группы В и К, регуляция липидного и азотистого обменов, регуляция кишечной моторики [9]. По своей роли в поддержании гомеостаза кишечная микрофлора не уступает любому другому жизненно важному органу. Все это позволяет выделить ее как самостоятельный орган. До настоящего времени уделяется необоснованно мало внимания значению микробной экологии пищеварительного тракта в реализации физиологических функций и патологических нарушений при дислипидемии. В этой связи формирование и прогрессирование дислипидемии необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи с микробиотой пищеварительного тракта.

С 1935 г. существует гипотеза о том, что кишечная микрофлора участвует в холестериновом обмене. С тех пор накоплено много доказательств того, что резидентная и транзитная микрофлора хозяина, синтезируя, трансформируя или разрушая экзогенные и эндогенные стеринны, активно участвует в стеринном метаболизме. В 2001 г. Карнейро Де Мура предложил теорию о нарушении микробного сообщества в толстой кишке как одном из путей реализации нарушений липидного метаболизма [10].

Микроорганизмы, обитающие в кишке, метаболизируют ХС, поступивший в толстую кишку, в копро-

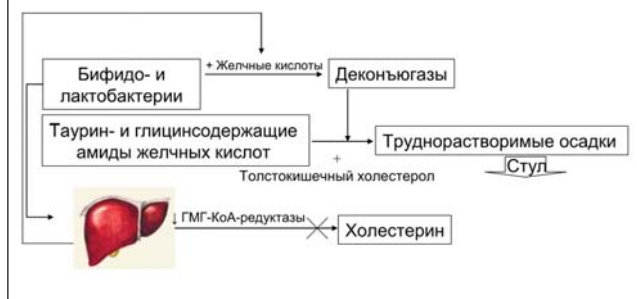
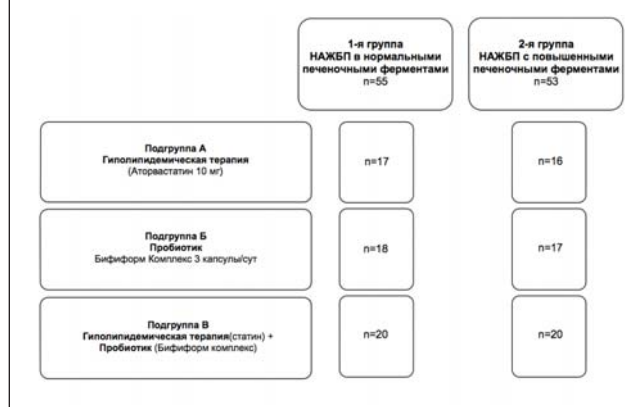
Рис. 3. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот.



станол и далее – в копростанол (рис. 2).

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 (рис. 3).

Невсосавшаяся в дистальных отделах подвздошной кишки конъюгированная холевая кислота в толстой кишке подвергается деконъюгации микробной холеглицингидролазой и дегидроксилированию при участии 7α-дегидроксилазы. Этот процесс стимулируется при повышении значений рН в кишке. Образовавшаяся дезоксихолевая кислота связывается с пищевыми волокнами и выводится из организма. При повышении значений рН дезоксихолевая кислота ионизируется и хорошо всасывается в толстой кишке, а при снижении – выводится. Всасывание дезоксихолевой кислоты обеспечивает не только пополнение пула желчных кислот в организме, но также является важным фактором, стимулирующим синтез ХС. Повышение значений рН в толстой кишке, которое может

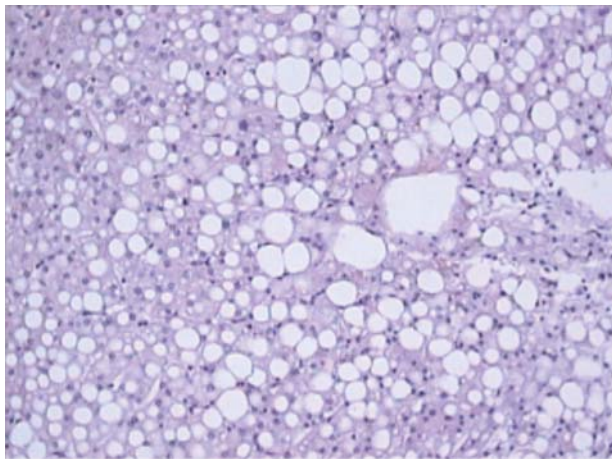
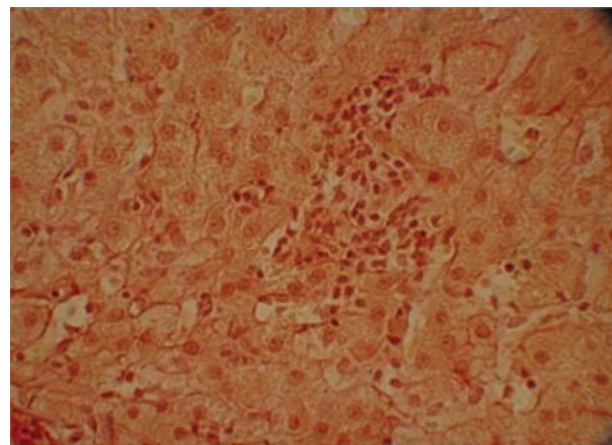
Рис. 4. Роль кишечной микрофлоры в регуляции липидного обмена.**Рис. 5. Дизайн исследования.**

быть связано с различными причинами, приводит к повышению активности ферментов, приводящих к синтезу дезоксихолевой кислоты, к повышению ее растворимости и всасывания и как следствие – повышению в крови уровня желчных кислот, ХС и триглицеридов (ТГ). Одной из причин повышения рН может быть недостаток пребиотических компонентов в питании, нарушающих рост нормальной микрофлоры, в том числе бифидо- и лактобактерий [4, 11, 12].

Также установлено, что покоящиеся и растущие клетки бифидобактерий в присутствии солей желчных кислот секретируют деконъюгаты, которые превращают таурин- и глицинсодержащие амиды желчных кислот в труднорастворимые осадки, связывающие толстокишечный холестерин и обеспечивающие экскрецию его с каловыми массами, уменьшают выход ХС из печеночных клеток за счет ингибирования активности ГМГ-КоА-редуктазы, оказывают влияние на количество рецепторов для липопротеидов низкой плотности у форменных элементов крови (рис. 4).

Аналогичные свойства отмечаются у лактобацилл и некоторых других кишечных микроорганизмов [13–15]. Стоит еще раз подчеркнуть, что трансформация ХС в экскретируемые формы происходит в присутствии желчных кислот, выход которых имеет свойство уменьшаться при паренхиматозных заболеваниях печени.

Надо отметить, что в патогенезе атерогенной дислипидемии немаловажную роль играют продукты метаболизма кишечной микрофлоры, в частности короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), эндотоксин, оксид азота [16–19]. КЖК – основной продукт микробной ферментации углеводов, жиров и белков. КЖК – монокарбоновые кислоты с длиной цепи до 8 атомов углерода. К ним относятся уксусная, пропио-

Рис. 6. Жировая дистрофия гепатоцитов (x300).**Рис. 7. Внутريدольковая лимфоцитарная инфильтрация (x500).**

новая, 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 образования аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов [9]. Образование разветвленных КЖК – изомасляной и изовалериановой – происходит при метаболизме белков из валина и лейцина соответственно.

Благодаря выработке жирных кислот 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 [20].

Также доказано их участие в энергообеспечении эпителиальных тканей, в процессах роста и дифференцировки колоноцитов, поставки субстратов глюконеогенеза, поддержании ионного и газового обмена, активации местного и системного иммунитета и многом другом [21].

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 которых они синтезируют сами.

В настоящее время наиболее распространенными препаратами в лечении дислипидемии являются статины. Традиционно статины считают безопасными препаратами, учитывая опыт применения у большого числа пациентов. 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 дислипидемии также приводит к изменениям функционального состояния печени. Таким образом, терапия статинами должна применяться не только с учетом индивидуальной переносимости препаратов, но и с учетом стадии НАЖБП.

Для предотвращения проявления гепатотоксического эффекта статинов у больных с НАЖБП целесообразно проводить курсы гепатопротективной терапии эссенциальными фосфолипидами (эссливер, эслидин, фосфоглив, фосфосил) и препаратами урсодезоксихолевой кислоты (урсосан, урсофальк). Препаратом выбора среди гепатопротекторов группы эссенциальных фосфолипидов в настоящее время является Эслидин. Входящий в его состав метионин – незаменимая аминокислота, которая является источником подвижных метильных групп. Метионин необходим для синтеза холина. Увеличение содержания холина способствует увеличению синтеза эндогенных фосфолипидов и уменьшению отложения нейтрального жира в печени. При атеросклерозе метионин снижает концентрацию ХС и повышает концентрацию фосфолипидов в крови. Метионин и эссенциальные фосфолипиды усиливают действие друг друга. Метионин также участвует в обмене серосодержащих аминокислот, в синтезе эпинефрина, креатинина и других биологически активных соединений, преобразует действие гормонов, витаминов (В₁₂, аскорбиновой, фолиевой кислот), ферментов, белков, участвует в реакциях переметилирования, дезаминирования, декарбоксилирования. Таким образом, Эслидин восстанавливает функцию печени, повышает ее дезинтоксикационную способность, а также нормализует жировой, углеводный и белковый обмены веществ в организме.

Однако, учитывая участие кишечной микрофлоры в патогенезе атерогенной дислипидемии, необходимо также корректировать дисбиоз. Препаратами выбора в настоящее время являются Бифи-

Рис. 8. Диффузный перигепатоцеллюлярный фиброз (x500).

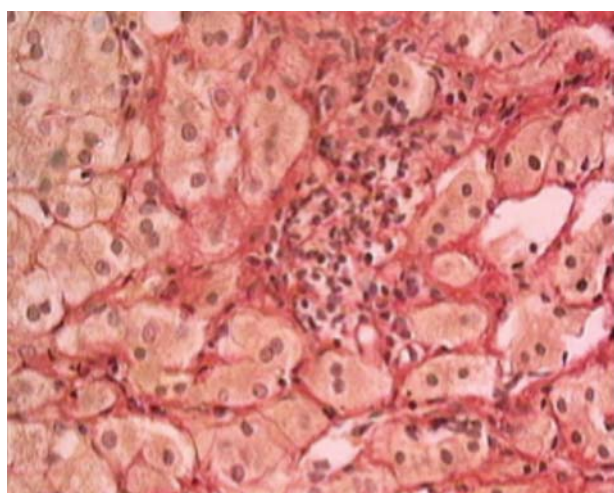


Рис. 9. Деструкция мелких желчных протоков и пролиферация клеток эпителия (x500).

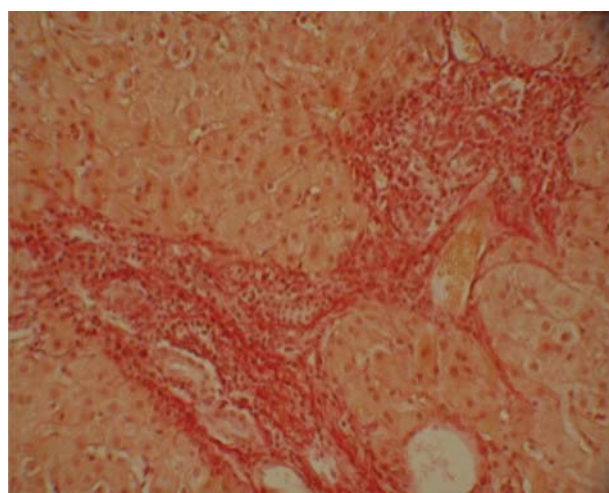
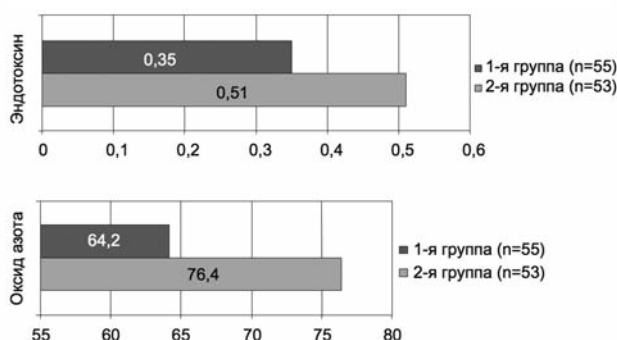


Рис. 10. Изменение эндотоксина и оксида азота в крови у больных с НАЖБП и атерогенной дислипидемией.



форм комплекс, бактистатин, линекс и другие пре- и пробиотики. Бифиформ комплекс содержит комбинацию условно-патогенных лакто- и бифидобактерий, а также инулина, способствующего ускорению, стабилизации и усилению пролиферации этих бактерий в ЖКТ. Повышение содержания этой флоры проявляет антагонистические свойства в отношении остальных условно-патогенных и патогенных бактерий, вирусов и грибов, уменьшая их рост, инвазию в эритроциты, прохождение через кишечную стенку путем создания в своем биотопе неблагоприятной для посторонней микрофлоры рН среды, выработки бактерицинов, а также лишения конкурирующих микроорганизмов мест адгезии. Благодаря своим пребиотическим свойствам инулин также способствует протеолизу эндотоксинов, аллергенов и антигенов. Бактистатин – комплексный препарат, сочетающий свойства энтеросорбента и пробиотика.

Итак, кишечная микрофлора выполняет многочисленные функции, жизненно необходимые для макроорганизма. Участие ее в метаболизме липидов позволило сформулировать цель исследования – оценить состояние кишечной микрофлоры, качественный и количественный состав продуктов, характеризующих метаболическую активность микроорганизмов, а также определить роль коррекции дисбиоза в лечении больных с атерогенной дислипидемией и НАЖБП.

Материалы и методы

Проведены клинические наблюдения за 108 больными, из них 72 (66,7%) женщины и 36 (33,3%) мужчин в возрасте от 35 до 70 лет (средний возраст – $53,0 \pm 9,32$ года) с различными типами дислипидемии (по Фредриксону, 1967 г). Больные находились на амбулаторном и стационарном обследовании и лечении в отделении сочетанных заболеваний органов пищеварения Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии.

В исследование включались больные с морбидным ожирением (объем талии/бедер более 0,9; индекс массы тела более 30 кг/м^2), дислипидемией, отсутствием органического заболевания толстой кишки (исключались после проведения колоно- и/или ирригоскопии), а также до начала исследования всем больным исключался прием гиполлипидемических препаратов, кишечных антисептиков, пре- и пробиотиков в течение 3 мес. Критерии исключения больных: возраст старше 70 лет, органические заболевания толстого кишечника, вторичное ожирение (установленные генетические дефекты, церебральное ожирение), опухоли головного мозга, травма основания черепа и последствия хирургических операций, синдром пустого турецкого седла, травмы черепа, воспалительные заболевания (энцефалит и др.), эндокринное ожирение (гипофизарное, гипотиреоидное, надпочечниковое), ожирение на фоне психических заболеваний и/или приема нейролептиков, наличие гепатита другой этиологии (вирусной, алиментарной), отказ больного от исследования.

У всех обследуемых больных, кроме тщательного сбора анамнеза и клинического обследования, проводили оценку биохимических показателей крови: липидного спектра – общий ХС, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ТГ; показателей функции печени – аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), g-глутамилтранспептидаза (ГГТП); исследование КЖК в кале методом газожидкостного хроматографического анализа, определение степени выраженности дисбиоза кишечника по классификации Р.В.Эпштейн-Литвак, Ф.Л.Вильшанской (1977 г.), а также проводилось определение уровня эндотоксина и ок-

Рис. 11. Динамика липидного спектра и печеночных ферментов на фоне терапии atorvastатином.

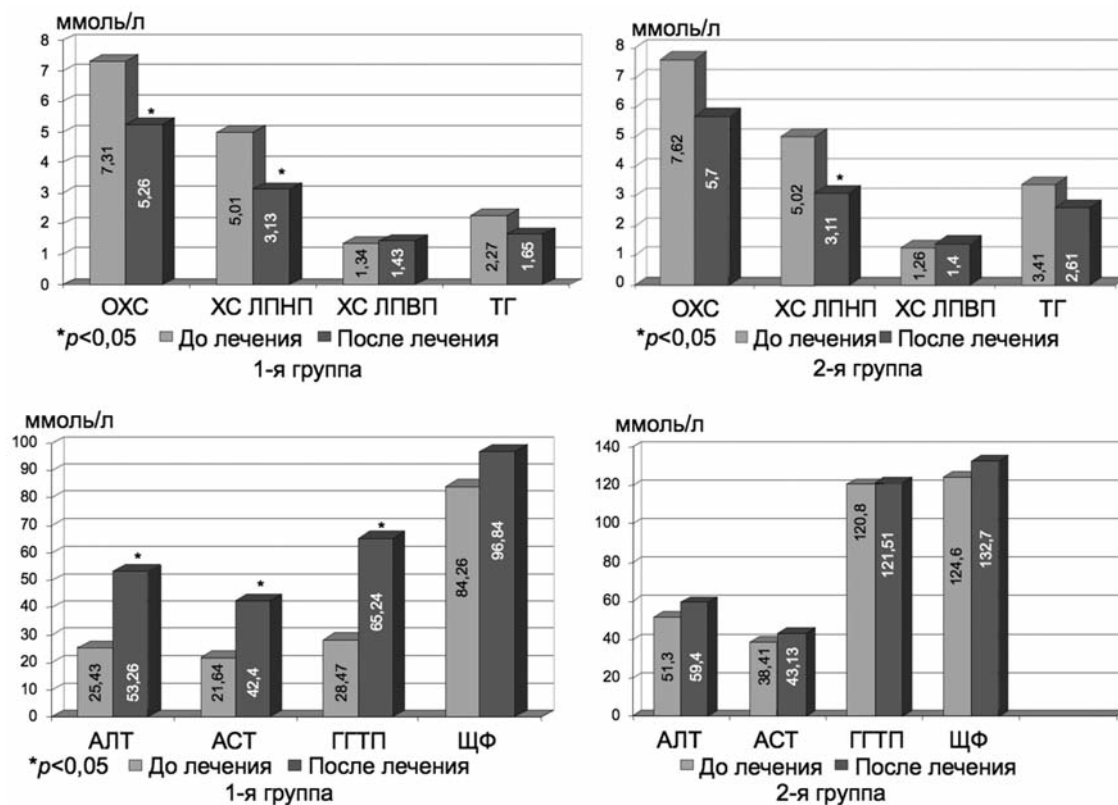
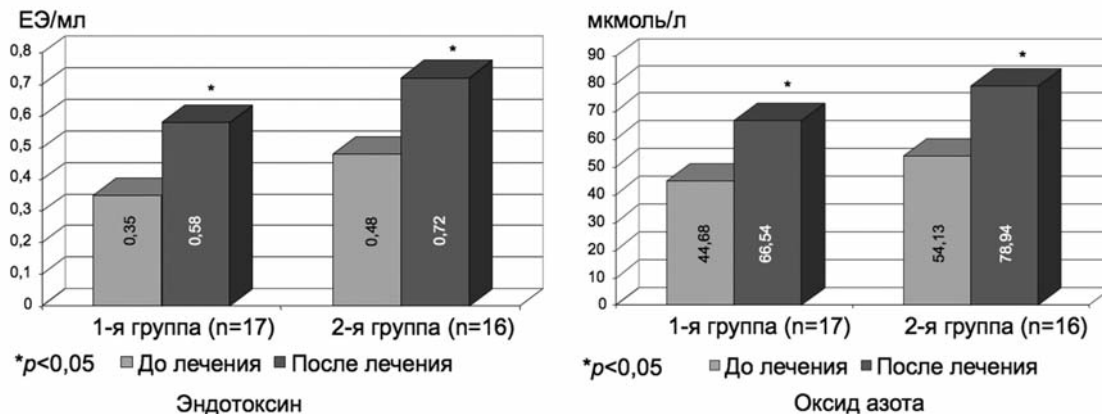


Рис. 12. Динамика эндотоксина и оксида азота у больных НАЖБП на фоне терапии atorvastатином.



сида азота в сыворотке крови (по методу В.А.Метельской, 2005 г.). Указанные исследования проводились до и после лечения. Кроме этого, проводилось серологическое исследование маркеров вирусных гепатитов (В, С) иммуноферментным методом, а также исследование крови на AMA-M2 и ANA. Также 34 больным провели пункционную биопсию печени с изучением гистологической картины.

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от стадии НАЖБП (рис. 5):

1-я группа – НАЖБП в стадии стеатоза;

2-я группа – НАЖБП в стадии стеатогепатита.

По проводимой терапии больные были разделены на 3 подгруппы:

а) больные, получавшие гиполипидемическую терапию (статины 10 мг);

б) больные, получавшие пробиотик;

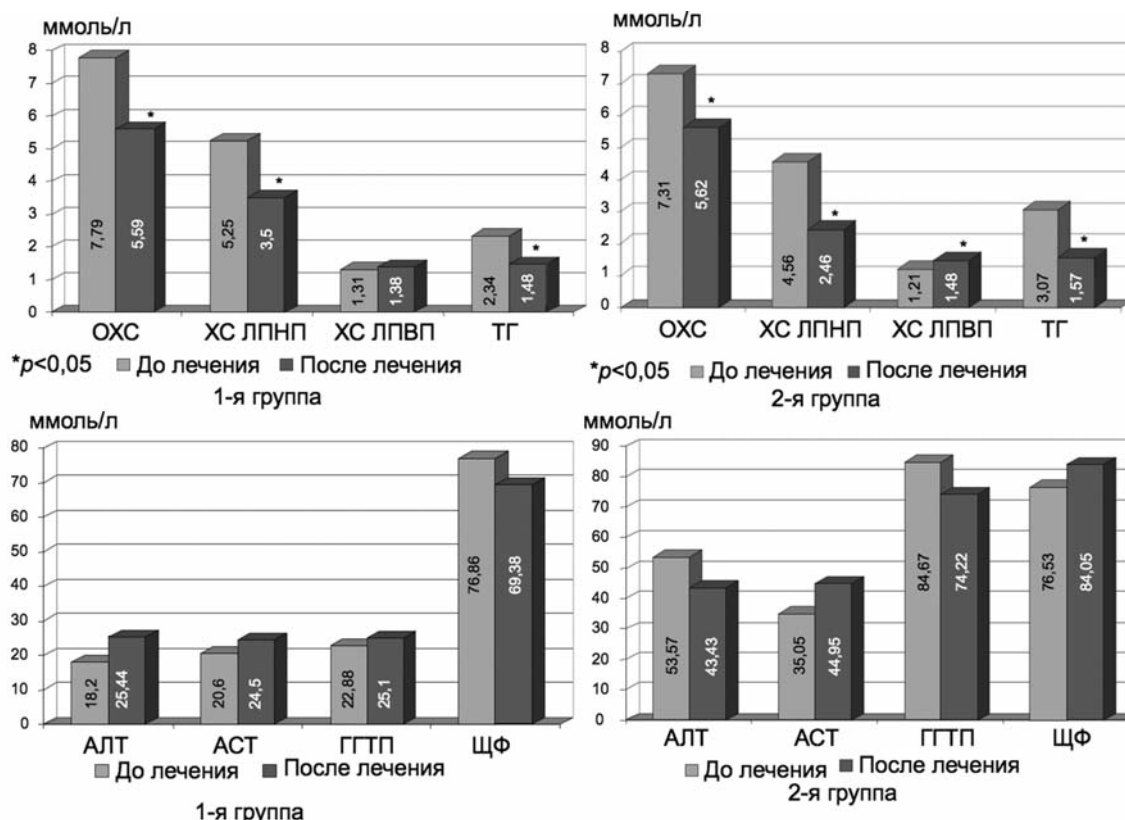
в) больные, получавшие пробиотик в комбинации с гиполипидемической терапией (статины 10 мг).

Для обработки данных был использован стандартный статистический пакет Statistica 6.0 с применением непараметрических методов оценки (критерий Уилкоксона–Уитни–Манна). Критический уровень значимости в исследовании принимался равным 0,05 и более.

Результаты

В биохимическом анализе крови повышение уровня АЛТ отмечалось у 24% больных, АСТ – у 23%, ГГТП – у 48,6%, ЩФ – 6,6% больных. У этой же группы больных при проведении пункционной биопсии печени определялись признаки НАЖБП в стадии стеатогепатита: крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (рис. 6), внутридольковые инфилтраты (рис. 7), резе

Рис. 13. Динамика липидного спектра и печеночных ферментов на фоне терапии статином и пробиотиком.



портальное воспаление, перигепатоцеллюлярный фиброз и перипортальный фиброз (рис. 8), а также изменения мелких желчных протоков (рис. 9) – перидуктулярная лимфоцитарная инфильтрация, перидуктулярный фиброз и пролиферация дуктулов.

Однако в ходе исследования не выявлено прямой корреляции между биохимическими показателями функции печени и тяжестью морфологических изменений в печени (появление морфологических признаков стеатогепатита предшествует развитию цитолитического и холестатического синдрома по данным лабораторного обследования).

В анализе кала на флору у части больных (68%) отмечалось снижение бифидобактерий ($6,67 \times 10^7 \pm 0,48 \times 10^7$), а также в ряде случаев увеличение условно-патогенной и наличие патогенной микрофлоры. До лечения у всех больных диагностировано снижение суммарного количества КЖК в кале.

Исследование не показало достоверной связи дисбиоза толстой кишки и количества КЖК в крови с уровнем липидов в крови. Однако в 100% случаев определялось повышение эндотоксина ($0,37 \pm 0,01$) и оксида азота ($72,25 \pm 2,22$) в крови (нормальные значения: эндотоксин $0,18 \pm 0,05$ ЕЭ/мл, оксид азота $32,15 \pm 0,51$ мкмоль/л). Следует отметить, что данные показатели были достоверно выше в группе больных с печеночной гиперферментемией (рис. 10).

На фоне терапии статином отмечался выраженный гиполлипидемический эффект (рис. 11), однако данная терапия была менее эффективна у больных со стеатогепатитом, а также вызывала повышение ферментов печени (см. рис. 11). Уровень КЖК существенно не менялся, однако эндотоксин и оксид азота в крови были достоверно выше в обеих группах больных после лечения (рис. 12).

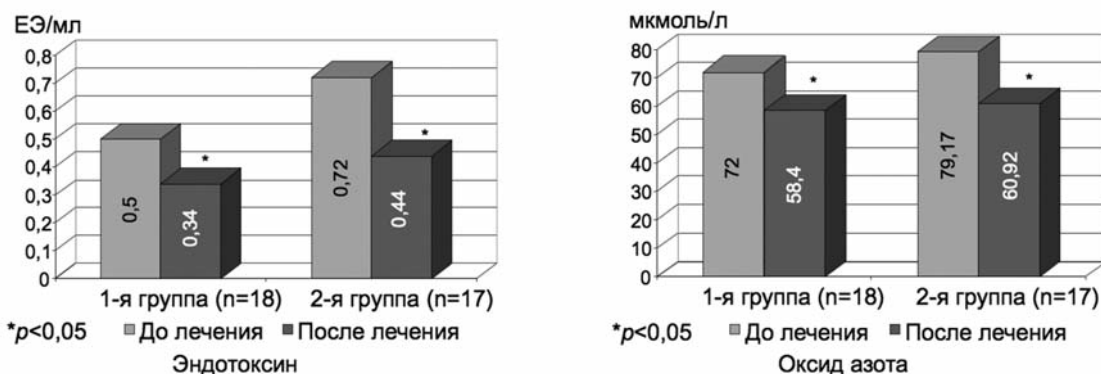
Лечение пробиотиком не оказывало гиполлипидемического действия, улучшая показатели печеночного обмена и состава кишечной микрофлоры, о чем свидетельствует повышение суммарного количества КЖК в кале и крови и снижение эндотоксина и оксида азота в крови.

Комбинированная терапия пробиотиком и статином оказала более выраженный гиполлипидемический эффект в отсутствие значительного повышения ферментов печени (рис. 13). Однако наблюдалось одновременное повышение КЖК и снижение эндотоксина и оксида азота в крови (рис. 14), что отражает их роль в патогенезе атерогенной дислипидемии.

Выводы

1. У больных НАЖБП с повышенной активностью печеночных ферментов наблюдается увеличение эндотоксина в 1,5 раза и оксида азота в 1,2 раза по сравнению с группой больных с нормальным уровнем печеночных ферментов ($p < 0,05$). Выявлена прямая корреляция содержания эндотоксина и оксида азота с уровнем АСТ (r эндотоксина = 0,34, r оксида азота = 0,34), ГГТП (r эндотоксина = 0,88, r оксида азота = 0,86) ($p < 0,05$), что доказывает участие указанных метаболитов кишечной микрофлоры в патогенезе НАЖБП.
2. Показатели суммарного количества КЖК и анаэробного индекса в кале и крови малоинформативны в диагностике НАЖБП: коэффициент корреляции данных показателей с уровнем печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ) и липидным спектром менее 0,2 ($r < 0,2$).
3. Эндотоксин и оксид азота могут быть использованы в качестве маркеров развития неалкогольного стеатогепатита как стадии НАЖБП. При повыше-

Рис. 14. Динамика эндотоксина и оксида азота у больных НАЖБП на фоне терапии статином и пробиотиком.



нии эндотоксина и оксида азота выявлено прогрессирование воспалительной инфильтрации печени, о чем свидетельствует повышение индекса гистологической активности (г эндотоксина=0,84, г оксида азота = 0,69).

4. Применение пробиотиков у больных НАЖБП в стадии стеатогепатита способствует снижению активности печеночных ферментов (АЛТ на 38,5%; АСТ на 30%; ГГТП на 33,2%).
5. При назначении монотерапии пробиотиками у больных НАЖБП и атерогенной дислипидемией отмечена тенденция к снижению общего ХС у 12% больных, ХС ЛПНП – у 10%, ТГ – у 7% ($p > 0,05$).
6. Комбинированная терапия статинами и пробиотиками оказывает достоверный гиполипидемический эффект в обеих группах (в 1-й группе общий ХС снижался на 28%, ХС ЛПНП – на 33%, ТГ – на 36%, во 2-й группе – на 23, 46 и 49% соответственно, $p < 0,05$), сопровождается снижением эндотоксина (на 32% в 1-й группе, 38,9% во 2-й группе, $p < 0,05$), оксида азота (на 18,9% в 1-й группе и 23,1% во 2-й группе, $p < 0,05$). Отмечено уменьшение гепатотоксического эффекта статинов (в 1-й группе статистически значимого повышения печеночных ферментов не отмечено, во 2-й группе выявлена тенденция к снижению АЛТ на 19%, ГГТП – на 12%, $p > 0,05$).

Литература

1. Карнаушкина МА. Бронхиальная проходимость у больных кративницей и токсикодермией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
2. Коннов ПЕ. Состояние органов пищеварения и гуморальных факторов иммунитета при экзематозном процессе с сенсibilizацией к пылевым аллергенам. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2003.
3. Kruger S, Kunz D, Graf J et al. Endotoxin sensitivity and immune competence in chronic heart failure. *Clin Chim Acta* 2004; 343 (1–2): 135–9.
4. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990; 99 (3): 613–20.

5. Heaton KW. The role of the large intestine in cholesterol gallstone formation. *Bile acids in hepatobiliary diseases*. Eds: T Northfield, H Ahmed, R Jazrawi, P Zeutler-Munro. Dordrecht: Kluwer Publisher, 2000; p. 192–9.
6. Ардатская МД. Диагностическое значение содержания короткоцепочечных жирных кислот при синдроме раздраженного кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* 2000; 10 (3): 36–41.
7. Jenkins DJA, Kendall CWC, Vuksan V. Inulin, Oligofructose and Intestinal Function. *J Nutr* 1999; 129: 1431–3.
8. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николенко С.А. Дислипидотемии: клиника, диагностика, лечение. М.: ПГМУ, 2000.
9. Husebye E, Hellstrom R, Midtvedt T. The role of normal microbial flora in control of small intestine motility. *Microbiol Therapy* 1990; 20: 389–94.
10. Comraads VM, Jorens PG, De Clerck LS et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure a pilot study. *Europ J Heart Fail* 2004; 6: 483–91.
11. 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.
12. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2006.
13. 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.
14. Карнейро де Мур М. Неалкогольный стеатогепатит. Клин. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2001; 2: 12–5.
15. Cherbut C, Aube AC, Blottiere HM, Galmiche JP. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (Suppl. 222): 58–61.
16. Артюнов Г.А., Кафарская Л.И., Власенко В.К. и др. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум. Сердечная недостаточность. 2004; 5 (5): 224–9.
17. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., Яковлев М.Ю. и др. Атеросклероз и эндотоксин. Клин. геронтология. 2004; 7: 36–42.
18. Репин В.С., Сухих Г.Т. Медицинская клеточная биология. М., 1998.
19. Ткаченко Е.И., Суворова А.Н. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. СПб.: СпецЛит. 2007.
20. Midtvedt T, Lingaas E, Carlstedt-Duke B et al. Intestinal microbial conversion of cholesterol to coprostanol mark. Influence of antibiotics. *Acta Path Microbiol* 1990; 98: 967–81.
21. Клеменов А.В., Мартынов В.Л. Хроническая дуоденальная непроходимость и дисбактериоз кишечника как факторы патогенеза бронхиальной астмы у больных с несостоятельностью илеоцекального клапана. *Аллергология.* 2003; (1): 23–6.

Влияние липэктомии передней стенки живота на течение метаболического синдрома

М.А.Волох, Ю.Ш.Халимов, В.М.Шаповалов, Н.Г.Губочкин

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, клиника военной травматологии и ортопедии, Санкт-Петербург

Резюме. Цель: обосновать положительное влияние хирургической коррекции абдоминального ожирения у пациентов с сахарным диабетом (СД) типа 2 на течение метаболического синдрома (МС).

Материалы и методы. Обследован 181 пациент, страдающий ожирением и СД. Все пациенты были разделены на 2 группы. 1-я группа состояла из 109 человек, которым была выполнена липоаспирация или абдоминопластика с последующей медикаментозной коррекцией заболевания. Во 2-ю группу вошли 72 пациента с абдоминальным ожирением и СД типа 2, которым проводилась только медикаментозная терапия.

МС по 6 критериям был диагностирован у 90 (82,5%) больных 1-й группы и у 57 (79,1%) 2-й. У 19 (17,5%) больных 1-й группы и 15 (20,9%) больных 2-й группы имелось 5 признаков МС.

Результаты. Результаты изучения липидного профиля сыворотки крови больных демонстрируют различные тенденции в зависимости от метода лечения. Применение липэктомии передней стенки живота сопровождается гораздо более быстрым и значимым улучшением основных характеристик липидограммы, особенно уровня триглицеридов и ЛПНП, являющихся наиболее важными показателями проявления и прогрессирования МС.

В сравнении с пациентами, получавшими только консервативное лечение по поводу ожирения и СД типа 2, у оперированных больных происходит быстрое и стойкое улучшение показателей компенсации углеводного обмена, заключающееся в снижении уровней глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина. На эффективность компенсации углеводного обмена оказывает влияние исходная выраженность абдоминального ожирения: при тяжелом ожирении показатели инсулинорезистентности снижаются в меньшей степени, а позитивные сдвиги уровней гликемии и HbA_{1c} менее выражены.

У пациентов 1-й группы АГ 2 и 3-й степени через 5 лет после операции стала встречаться достоверно ($p<0,05$) реже, а АГ 1-й степени – достоверно чаще.

Выводы. Выполнение хирургической коррекции абдоминального ожирения положительно влияет на течение МС, что обусловлено нормализацией углеводного и липидного обменов. Данные позитивные влияния более выражены при лечении пациентов с 1 и 2-й степенью ожирения. Липэктомия передней стенки живота ведет к более благоприятному течению АГ.

Ключевые слова: липэктомия, артериальная гипертензия, липидный обмен, метаболический синдром.

Effects of anterior abdominal wall lipectomy on the course of the metabolic syndrome

M.A.Volokh, Y.S.Khalimov, V.M.Shapovalov, N.G.Gubochkin

Clinic of military traumatology and orthopedics Military Medical Academy named after S.M.Kirov, Saint Petersburg

Summary. Objective: to study the influence of surgical correction of abdominal obesity in patients with type 2 diabetes mellitus on clinical course of metabolic syndrome (MS).

Design and methods: 181 obesity and type 2 diabetes mellitus patients were studied. All patients were divided into two groups.

First group consisted of 109 patients, who underwent lipoaspiration or abdominoplasty with subsequent medication. Second group – 72 patients suffering from abdominal obesity and type 2 diabetes mellitus, were treated conservatively without surgery.

MS was diagnosed by six criteria in 90 (82,5%) first group patients and in 57 (79,1%) second group patients. 19 (17,5%) patients in the first group and 15 (20,9%) – in the second had five diagnostic MS criteria.

Results. The study of patient's serum lipid structure shows different results depending on the treatment technique. Anterior abdominal wall lipectomy leads to much faster and significant improvement in main lipidogram features, especially triglyceride and low-density lipoprotein concentration, which are the most important markers of MS progression.

Unlike patients with obesity and type 2 diabetes mellitus treated conservatively with medication, surgically treated patients show fast and resistant improvement in carbohydrate metabolism compensation markers, which are decrease of serum fasting glucose and glycated hemoglobin levels.

Arterial hypertension stage II and III in the first group patients developed significantly less in 5 years after surgery ($p<0,05$), and arterial hypertension stage I – significantly more.

Conclusion. Surgical correction of abdominal obesity has improves clinical course of metabolic syndrome due to normalizing carbohydrate and lipid metabolism. This positive influence are more evident in stage 1 or 2 obesity patients. Anterior abdominal wall lipectomy decelerates the arterial hypertension progression.

Key words: lipectomy, arterial hypertension, lipid metabolism, metabolic syndrome.

Сведения об авторах

Волох Мария Александровна – канд. мед. наук, и.о. зав. каф. пластической и реконструктивной хирургии МАПО. E-mail: marivolokh@mail.ru

Халимов Юрий Шавкатович – д-р мед. наук, нач. каф. военно-полевой терапии ВМедА им. С.М.Кирова. E-mail: yushkha@gmail.com

Губочкин Николай Григорьевич – канд. мед. наук, доц. каф. военной травматологии и ортопедии ВМедА им. С.М.Кирова. Тел.: 8 (921) 307-50-07

Шаповалов Владимир Михайлович – проф., д-р мед. наук, нач. каф. военной травматологии и ортопедии ВМедА им. С.М.Кирова. Факс: 542-01-04

Введение

Абдоминальное ожирение, сахарный диабет (СД) типа 2, артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) – основные проявления метаболического синдрома (МС), при котором наблюдается стойкое снижение чувствительности тканей к инсулину. Частота его развития варьирует в пределах 15–20% и достигает более 40% у людей старше 55 лет [3].

В настоящее время доказана взаимосвязь между ожирением и риском развития СД, инфаркта миокарда, а также повышением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Алгоритм лечения таких пациентов предусматривает только симптоматическую терапию, направленную на коррекцию проявлений МС, а не на патогенетические звенья заболевания. Поскольку пациенты с абдоминальным ожирением и СД типа 2 представляют группу особого риска, в лечении данной патологии необходимы новые клинические решения.

Целью исследования стало обоснование положительного влияния хирургической коррекции абдоминального ожирения у больных СД типа 2 на течение МС.

Материалы и методы

В течение 2000–2006 гг. было проведено обследование 181 больного с абдоминальным ожирением и СД типа 2. Основную (1-ю) группу составили 109 пациентов, которым была выполнена липоаспирация передней стенки живота или абдоминопластика с последующей медикаментозной коррекцией заболевания. Во 2-ю группу [2] вошли 72 больных, получивших только консервативное лечение. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, массе тела и длительности заболевания (табл. 1).

МС по 6 критериям (International Diabetes Foundation, 2005) был диагностирован у 90 (82,5%) больных 1-й группы и 57 (79,1%) – 2-й группы. У 19 (17,5%) больных 1-й группы и 15 (20,9%) больных 2-й имелось 5 признаков МС. Диагностику МС проводили в соответствии с критериями, рекомендованными International Diabetes Foundation (2005 г.):

- абдоминальное ожирение [объем талии (ОТ) ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин] + 2 и более признаков из приведенных ниже;
- повышение концентрации триглицеридов >150 мг/дл ($>1,7$ ммоль/л) или <150 , но на фоне специфической терапии гипертриглицеридемии;
- уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин и <50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин или нормализация ЛПВП после специфического лечения этого варианта дислипидемии;
- тощаковая гипергликемия ≥ 100 мг/дл ($\geq 5,6$ ммоль/л);
- диагностированный СД типа 2;

- АГ (САД ≥ 130 , ДАД ≥ 85 мм рт. ст.) или постоянная антигипертензивная терапия.

Степень ожирения устанавливали в соответствии с общепринятой классификацией ВОЗ (1997 г.), согласно которой при значении ИМТ 30–34,9 кг/м² имеет место 1-я степень, 35–39,9 кг/м² – 2-я степень, 40 кг/м² и более – 3-я степень ожирения.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования изложены по каждому из вышеперечисленных критериев диагностики МС и включают в себя измерение показателя ОТ к объему бедер (ОБ), изменения соответствующих показателей жирового и углеводного обменов и динамики течения АГ.

При измерении показателя ОТ/ОБ у больных группы консервативного лечения до и через 5 лет после терапии отмечено незначительное возрастание отношения объемов с $1,26 \pm 0,06$ до $1,29 \pm 0,07$, в то время как после хирургического лечения этот показатель снизился. Так, в группе больных с умеренным ожирением он уменьшился с $1,17 \pm 0,06$ до $0,94 \pm 0,04$, а в группе с ожирением 3-й степени – с $1,33 \pm 0,09$ до $1,16 \pm 0,07$.

При оценке динамики показателей липидного обмена у больных, леченных консервативно, установлено, что через 6 мес после начала терапии происходит достоверное ($p < 0,05$) снижение концентрации триглицеридов с $2,15 \pm 0,05$ до $2,12 \pm 0,05$ ммоль/л, которое сохраняется на таком уровне в течение последующих 5 лет. Через 1 и 6 мес от начала терапии зарегистрировано значимое снижение общего холестерина с $5,95 \pm 0,03$ до $5,63 \pm 0,03$ ммоль/л и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) с $4,51 \pm 0,14$ до $4,45 \pm 0,13$ ммоль/л. По результатам дальнейшего наблюдения пациентов через 5 лет все параметры липидограммы вернулись к первоначальным значениям. Полученные данные указывают на малую эффективность консервативных методов лечения ожирения у лиц с СД типа 2 и отражают значительные трудности соблюдения диетических и медикаментозных рекомендаций в отдаленном периоде.

У пациентов с легким и умеренным ожирением, подвергшихся оперативному лечению, уже через 1 мес после операции наблюдали выраженное и статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение концентрации триглицеридов сыворотки с $2,09 \pm 0,03$ до $1,67 \pm 0,03$ ммоль/л, которое сохранялось и продолжало быть значимым в течение последующих 5 лет наблюдения. Спустя 1 мес и 1 год после оперативного вмешательства у больных с ожирением 1–2-й степени зарегистрировано достоверное ($p < 0,05$) увеличение концентрации ЛПВП с $1,04 \pm 0,03$ до $1,27 \pm 0,03$ ммоль/л, которое в меньшей степени ($p = 0,09$) наблюдали и в последующие периоды наблюдения. Средние показатели ЛПНП составили

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Показатели	1-я группа n=109	2-я группа n=72	Всего
Пол (м/ж)	35/74 (32/68%)	27/45 (37/63%)	62/119
Возраст, лет	48,9±3,5	50,3±4,7	49,6±4,0
ИМТ, кг/м ²	35,9±5,9	34,1±5,1	35,0±5,3
ОТ/ОБ	1,28±0,09	1,26±0,06	1,25±0,07
Ожирение 1–2-й степени (число больных)	80 (73,3%)	56 (77,7%)	136
Ожирение 3-й степени (число больных)	29 (26,7)	16 (22,3%)	45
Длительность СД типа 2, лет	5,1±1,9	5,6±1,2	5,35±1,5
HbA _{1c} , %	10,57±1,5	8,95±1,2	9,76±1,3

Примечание. СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела, HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, ОТ/ОБ – объем талии/объем бедер.

Таблица 2. Показатели углеводного обмена у больных основной группы с ожирением 1–2-й степени до и в различные сроки после операции

Показатель	До операции	После операции								
		1 день	3 дня	7 дней	6 мес	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
ГПН, ммоль/л	12,06±0,01	14,8±0,02	8,32±0,01*	7,24±0,02*	7,04±0,01*	7,2±0,02*	7,26±0,02*	7,34±0,02*	7,51±0,02*	7,53±0,01*
Инсулин, мМЕ/л	21,9±0,17	22,4±0,15	18,6±0,14	14,2±0,15*	14,03±0,12*	13,95±0,13*	14,02±0,14*	14,1±0,12*	14,16±0,17*	14,2±0,13*
ИР	10,5±0,06	13,2±0,07	6,1±0,04	4,2±0,05*	3,95±0,06*	4,1±0,04*	4,1±0,04*	4,1±0,05*	4,25±0,07*	4,3±0,04*

Примечание. ГПН – глюкоза плазмы натощак; ИР – инсулинорезистентность, * достоверное ($p < 0,05$) отличие от показателя до операции.

4,50±0,12 ммоль/л и достоверно ($p < 0,05$) снизились до субнормальных значений уже к окончанию 1-го месяца после операции и сохранялись в течение всего срока 5-летнего наблюдения в пределах 3,74±0,14 ммоль/л. Коэффициент атерогенности существенно уменьшился в первые 2 года после выполненной операции с 5,4±0,03 до 3,5±0,03 ммоль/л ($p < 0,05$).

У пациентов, оперированных по поводу тяжелого ожирения, снижение концентрации общего холестерина сыворотки было несколько менее выраженным (с 6,01±0,03 до 4,94±0,04 ммоль/л), но статистически достоверным ($p < 0,05$) на протяжении всего периода наблюдения. Уровень триглицеридов до операции в среднем составил 2,09±0,04 ммоль/л с достоверным снижением через 1 год до 1,75±0,04 ммоль/л, однако через 2–5 лет после оперативного лечения результат оказался статистически не значим (1,78±0,05 ммоль/л). Содержание ЛПНП и ЛПОНП у рассматриваемой группы больных к 5-му году наблюдения достоверно не изменилось после оперативного лечения. Расчетный коэффициент атерогенности был значимо ($p < 0,05$) снижен в данной группе пациентов в течение первых 2 лет после операции с 5,3±0,03 до 4,7±0,04 ммоль/л.

Таким образом, результаты изучения липидного профиля сыворотки крови больных демонстрируют различные тенденции в зависимости от метода лечения. Применение липэктомии передней стенки живота сопровождается гораздо более быстрым и значимым улучшением основных характеристик липидограммы, особенно уровня триглицеридов и ЛПНП – наиболее важных показателей проявления и прогрессирования МС.

Оценка состояния углеводного обмена выявила, что у больных консервативной группы в раннем и позднем послеоперационных периодах не зарегистрировано существенного различия уровней глюкозы плазмы натощак и иммунореактивного инсулина по сравнению с данными, полученными до начала лечения. Данные оценки результатов консервативного лечения абдоминального ожирения у больных СД типа 2 свидетельствуют об отсутствии значимого

влияния «приложенных усилий» к уменьшению массы тела на параметры компенсации углеводного обмена.

При исследовании параметров углеводного обмена у пациентов с легким и умеренным абдоминальным ожирением, перенесших оперативное вмешательство, установлено (табл. 2), что средний уровень глюкозы плазмы натощак начал значительно и достоверно ($p < 0,05$) снижаться на 3-и сутки после операции, достиг своего минимума на 7-е сутки и сохранялся на этом уровне через 6 мес, и все 5 лет наблюдения.

Концентрация иммунореактивного инсулина уже на 3-й день после операции продемонстрировала тенденцию к снижению, а начиная с 7-х суток оказалась значительно (в 1,5 раза) ниже исходных значений ($p < 0,05$), сохраняясь на этом уровне в течение всех последующих сроков наблюдения.

Индекс инсулинорезистентности HOMA-R у изучаемой группы пациентов в 1-е сутки после операции несколько повысился, вероятно, за счет стрессовой реакции и наличия очага асептического воспаления или в ответ на экзогенное введение препаратов инсулина, однако на 3-и сутки он начал заметно снижаться и к 7-му дню был уже достоверно ($p < 0,05$) ниже исходного примерно в 2 раза. Данная тенденция к существенному снижению инсулинорезистентности устойчиво сохранялась на протяжении длительного наблюдения больных в позднем послеоперационном периоде.

В группе пациентов с выраженным абдоминальным ожирением (табл. 3) выявлена аналогичная тенденция к достоверному снижению показателей среднего уровня глюкозы плазмы натощак начиная с 7-х суток послеоперационного периода и вплоть до 5-го года последующего наблюдения, однако степень выраженности была несколько меньшей относительно исходной в сравнении с пациентами с ожирением 1–2-й степени.

При исследовании уровней иммунореактивного инсулина после операции у больных с тяжелой степенью ожирения установлено, что его концентрация в раннем послеоперационном периоде существенно

Таблица 3. Показатели углеводного обмена у больных основной группы с ожирением 3-й степени до и в различные сроки после операции

Показатель	До операции	После операции								
		1 день	3 дня	7 дней	6 мес	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
ГПН, ммоль/л	10,2±0,01	14,3±0,02	8,47±0,04	8,33±0,02*	8,15±0,01*	8,31±0,02*	8,36±0,02	8,42±0,04*	8,66±0,02	8,71±0,04*
Инсулин, мМЕ/л	20,3±0,09	21,9±0,1	19,1±0,11	18,6±0,08	18,1±0,06*	18,4±0,1	18,9±0,08	18,7±0,12	19,1±0,06	18,4±0,08
ИР	8,2±0,07	12,5±0,05	6,5±0,05	6,03±0,07*	5,9±0,05*	6,1±0,06*	6,3±0,08	6,3±0,05*	6,6±0,07	6,4±0,06*

Примечание. ГПН – глюкоза плазмы натощак; ИР – инсулинорезистентность, * – достоверное ($p<0,05$) отличие от показателя до операции.

Таблица 4. Структура АГ у больных 1 и 2-й групп до лечения и после 5 лет наблюдения

Группы	1-я (n=109)			2-я (n=72)		
Степень АГ	1-я	2-я	3-я	1-я	2-я	3-я
Частота (%) вариантов АГ до лечения	16,2	35,3	50,5	26,4	18,0	13,9
Частота (%) вариантов АГ после лечения	33,4*	19,9*	17,9*	15,3*	20,8	26,4*

Примечание. *достоверное ($p<0,05$) отличие от показателя до лечения.

не изменилась. В дальнейшем наблюдалась тенденция к его небольшому снижению, оказавшаяся статистически достоверной только через 6 мес после оперативного вмешательства.

Индекс инсулинорезистентности после кратковременного повышения относительно исходных значений на 7-е сутки стал достоверно ($p<0,05$) ниже, чем до операции. В последующих исследованиях на протяжении всего времени наблюдения сохранялось его значимое снижение, однако степень уменьшения была заметно ниже, чем у пациентов с умеренным ожирением. Процентное содержание гликированного гемоглобина у пациентов, перенесших операцию с целью лечения ожирения, в первые полгода незначительно повысилось, а в дальнейшем, начиная с окончания 1-го года наблюдения, достоверно ($p<0,05$) снизилось и на протяжении дальнейших 4 лет наблюдения менялось незначительно.

Таким образом, в сравнении с пациентами, получавшими только консервативное лечение по поводу ожирения и СД типа 2, у оперированных больных при применении одинаково адекватных медикаментозных методов антигипергликемической терапии происходит быстрое и стойкое улучшение показателей компенсации углеводного обмена, заключающееся в снижении уровней глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина. На эффективность компенсации углеводного обмена оказывает влияние исходная выраженность абдоминального ожирения: при тяжелом ожирении показатели инсулинорезистентности снижаются в меньшей степени, а позитивные сдвиги уровней гликемии и HbA_{1c} менее выражены.

При анализе структуры АГ у обследуемых пациентов установлено (табл. 4), что в группах пациентов, перенесших оперативное лечение абдоминального ожирения, АГ 2 и 3-й степени через 5 лет после операции стала встречаться достоверно ($p<0,05$) реже, чем до операции, АГ 1-й степени – достоверно чаще. Среди больных, получавших только консервативное лечение, по окончании периода наблюдения частота встречаемости АГ 3-й степени достоверно ($p<0,05$) увеличилась, а АГ 1-й степени – значимо уменьшилась.

Заключение

Согласно нейроэндокринной гипотезе патогенеза метаболических нарушений, приводящих к абдоминальному ожирению, обусловлен гиперсенсibilиза-

цией гипоталамо-гипофизарной системы. Эндокринные сдвиги, запуск которых происходит под воздействием факторов внешней среды у лиц с наследственной предрасположенностью, выражается в повышении секреции кортизола, снижении секреции гормона роста, увеличении уровня инсулина в крови, способствуя накоплению липидов в адипоцитах [2, 6]. Низкий уровень соматотропного гормона и тестостерона уменьшает эффективность липолиза [4, 7]. Реализация этих эффектов происходит преимущественно в адипоцитах абдоминальной жировой ткани, наиболее чувствительной к гормональным воздействиям. Как регуляторные клетки адипоциты способны к прямой или опосредованной коммуникации с центральной нервной системой [1] и устраняют избыток абдоминальной жировой ткани, воздействуя тем самым на главное звено в патогенезе возникновения метаболических нарушений, что вызывает запуск процессов нормализации углеводного и липидного профилей. Происходящие изменения обменных процессов на фоне устранения избытка абдоминальной жировой ткани объясняет наблюдаемое нами статистически значимое позитивное изменение структуры АГ. Данные изменения заметнее у пациентов с легким и умеренным ожирением, чем с тяжелым, что можно объяснить более выраженными метаболическими сдвигами и стойким нарушением гомеостатических регуляторных констант липогенеза при ожирении 3-й степени.

Выводы

1. Выполнение хирургической коррекции абдоминального ожирения положительно влияет на течение МС, что обусловлено нормализацией углеводного и липидного обменов. Данные позитивные влияния более выражены при лечении пациентов с 1 и 2-й степенью ожирения.

2. Липэктомия передней стенки живота, в отличие от консервативного лечения ожирения и СД типа 2, ведет к более благоприятному течению АГ – одному из основных проявлений метаболической дисфункции.

Литература

1. Argiles J, Lopez-Soriano J. Journey from cachexia to obesity by TNF. *Faseb J* 1997; 10: 743–6.
2. Bristow S, Rawan J, Rush E. Obesity and gestational diabetes mellitus: breaking the cycle. *N Z Med J* 2009; 122: 12–9.
3. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA* 2002; 283: 356–9.

4. Haffner S, Lehto S, Ronemaa T, Pyorala K et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
 5. Liebl A. Complications, co-morbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany – results from the CO-DE2 study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 10–6.

6. Mantzoros C. Leptin and the hypothalamus: neuroendocrine regulation of food intake. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 8–12.
 7. Winocour PH, Kaluzya S, Rasmayia K. Relationship between insulinemia, body mass index and lipoprotein composition in healthy, nondiabetic men and women. *Arterioscler and Thromb* 1998; 12: 393–402.

Роль полиморфизма гена коннексина 40 в генезе наследственного синдрома слабости синусового узла

С.Ю.Никулина¹, А.А.Чернова¹, В.А.Шульман¹, Т.С.Кукушкина¹, М.И.Воевода², В.Н.Максимов²

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого;

²ГУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск

Резюме. В настоящей работе впервые на клинико-генетическом материале выявлена ассоциация наследственного синдрома слабости синусового узла с полиморфизмом гена коннексина 40.

Впервые выявлено, что гетерозиготный вариант генотипа гена коннексина 40 достоверно чаще встречается у больных с синдромом слабости синусового узла и их здоровых родственников по сравнению с лицами контрольной группы.

Ключевые слова: синдром слабости синусового узла, полиморфизм, ген коннексина 40. Гетерозиготный полиморфизм гена коннексина 40 способствует возникновению наследственного синдрома слабости синусового узла (СССУ).

Role of connexin 40 gene polymorphism in the pathogenesis of hereditary sick sinus syndrome

S.Y.Nikulina¹, A.A.Chernov¹, V.A.Schulman¹, T.S.Kukushkina¹, M.I.Voevoda², V.N.Maksimov²

¹Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F.Voyno-Yasenetsky

²State Institution «Research Institute for Therapy SB RAMS», Novosibirsk

Summary. In this study for the first time on clinical-genetic material an association of the hereditary sick sinus syndrome (SSS) with the connexin 40 gene polymorphism was found.

For the first time it was revealed that the heterozygous variant of connexin 40 gene genotype was significantly more common in patients with SSS and their healthy relatives in comparison with subjects of the control group.

Key words: sick sinus syndrome, polymorphism, connexin 40 gene.

Сведения об авторах

Чернова Анна Александровна – асс. каф. внутренних болезней №1 КГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого. E-mail: anechkachernova@yandex.ru

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

Шульман Владимир Абрамович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №1 КГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого

Кукушкина Татьяна Сергеевна – клинический ординатор каф. внутренних болезней №1 КГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого

Воевода Михаил Иванович – директор ГУ НИИ терапии СО РАМН

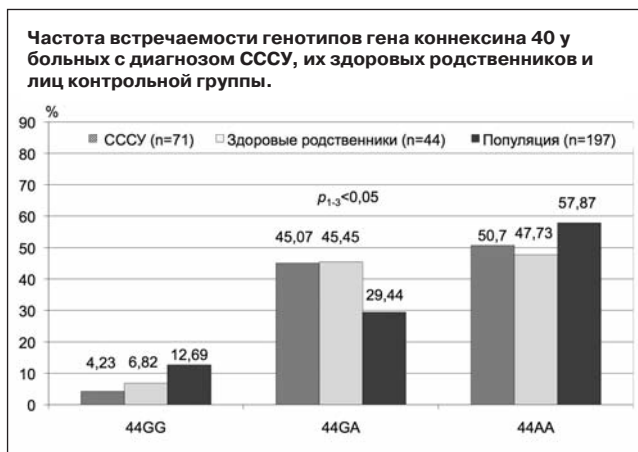
Максимов Владимир Николаевич – науч. сотр. ГУ НИИ терапии СО РАМН. E-mail: Medik11@mail.ru

В основе нарушения ритма лежит изменение основных свойств клеток проводящей системы сердца (ПСС) – автоматизма, возбудимости и проводимости. Основная структура ПСС – пейсмекерная клетка, обладающая в отличие от остальных способностью к самогенерации импульсов. Это свойство обусловлено электрофизиологическим феноменом спонтанной деполяризации – самопроизвольным током ионов через мембрану клетки в фазе покоя, благодаря которому изменяется разность потенциалов по обе стороны мембраны и создаются условия для генерации импульса.

Способность к спонтанной деполяризации различна на разных уровнях проводящей системы: клетки синусового узла генерируют в минуту 60–80 импульсов, атриовентрикулярного соединения – 40–60, ножки пучка Гиса и волокна Пуркинью – менее 40 импульсов в минуту. Однако при определенных условиях пейсмекерная активность клеток ПСС может повышаться, а иногда пейсмекерные свойства могут проявляться у клеток, которые ранее ими не обладали, – так называемый «аномальный автоматизм». Скорость проведения импульса по отделам ПСС в значительной степени связывают с преобладанием в мем-

Частота встречаемости генотипов гена Sx40 у больных с диагнозом CCCУ, их здоровых родственников и лиц контрольной группы									
Генотипы	Больные с диагнозом CCCУ (n=71)		Здоровые родственники (n=44)		Контрольная группа (n=197)		p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
44GG	3	4,23	3	6,82	25	12,69	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
44GA	32	45,07	20	45,45	58	29,44	$p>0,05$	$p<0,05$	$p>0,05$
44AA	36	50,7	21	47,73	114	57,87	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия χ^2 .



бране клеток быстрых натриевых или медленных кальциевых каналов. Электрофизиологические свойства ПСС обуславливаются функцией ионных каналов кардиомиоцитов и их гар-соединений. Строение, форма и белковый состав этих соединений определяются генами, изменения структуры которых могут приводить к структурным и функциональным нарушениям клеточных мембран и межклеточных соединений. Нарушения функционирования ионных каналов и межклеточных взаимоотношений при соответствующих условиях, например при избыточном влиянии катехоламинов, могут быть пусковым элементом аритмий. В плане генов, влияющих на структурные особенности ПСС, в настоящее время имеются данные о связи у мышей вариабельности структуры гена транскрипционного фактора NF1b, контролирующего экспрессию коннексина 40, одного из белков межклеточных гар-соединений, с фатальными аритмиями при отсутствии макроскопических структурных аномалий проводящей системы [1]. При частичном снижении экспрессии гена структурных аномалий сердца не определяется, но сохраняется высокая частота внезапной смерти за счет развития фатальных желудочковых аритмий и нарушений атриовентрикулярной проводимости [2]. Этот эффект также объясняется и тем, что при отсутствии фактора NF1b в эмбриональном периоде возникает дефицит рецептора нейротропина trcS, определяющего специализацию миокардиоцитов атриовентрикулярного соединения [3].

Патогенетическим звеном нарушения внутриклеточной проводимости является снижение количества или изменение структуры белков коннексинов – специализированных мембранных структур, осуществляющих прямую связь с соседними клетками. В человеческом геноме идентифицировано 20 видов коннексинов, в миокарде предсердий преобладающим является коннексин 40 (Sx40) [4]. Таким образом, многообразие коннексинов придает специфические

свойства межклеточным контактам для контроля потока молекулярной информации и определяет свойства ППС в норме и в патологии. У мышей с дефицитом гена Sx40 наблюдается замедление межпредсердного проведения, увеличивается риск развития предсердных аритмий и дисфункции синусового узла [5]. У человека мутации в области промотора гена Sx40 (44G>A), снижающие его активность, приводят к аномальному распределению гар-каналов и, как следствие, к электрофизиологической гетерогенности. Этот эффект наблюдается у лиц с пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне функционирования дополнительных путей проводящей системы, где миокард предсердий более уязвим к возникновению микрореентри [6].

В связи с приведенными данными представляет значительный интерес исследование полиморфизма генов, кодирующих белки, определяющие структурное и функциональное состояние ПСС, и изучение его связи с разными нарушениями ритма.

Материалы и методы

Настоящее исследование было проспективным. Из базы данных кафедры терапии №1 КГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого были отобраны 29 семей, имеющих первичный наследственный CCCУ. Среди пробандов было 20 женщин и 9 мужчин, средний возраст составил $58 \pm 0,15$ года. Среди родственников 1, 2 и 3-й степени родства было 65 мужчин и 68 женщин, средний возраст – $39 \pm 0,13$ года.

Всем пробандам и их родственникам 1, 2 и 3-й степени родства было проведено клинико-инструментальное исследование: клинический осмотр, электрокардиография, велоэргометрия, холтеровское мониторирование эхокардиограммы, атропиновая проба, электрофизиологическое исследование (чреспищеводная стимуляция левого предсердия до и после медикаментозной вегетативной блокады), эхокардиоскопия, кардиоритмография.

Молекулярно-генетическое исследование больных с диагнозом CCCУ и их родственников 1, 2 и 3-й степени родства проводилось в лаборатории медицинской генетики ГУ НИИ терапии СО РАМН города Новосибирска.

Для определения полиморфизма гена Sx40 были взяты образцы крови 312 человек, из которых 71 – больные с диагнозом CCCУ, 44 – их здоровые родственники 1, 2 и 3-й степени родства и 197 человек контрольной группы.

Экстракция ДНК из крови осуществлялась методом фенол-хлороформной экстракции [7, 8].

Для детекции однонуклеотидного полиморфного маркера гена Sx40, локализованного в промоторе (замена G на A в позиции – 44), выполнялась аллель-специфическая полимеразная цепная реакция (ПЦР) по методике M.Firouzi [6].

Для детекции однонуклеотидного полиморфного 44G>A гена Cx40 использовали следующие праймеры: 5'-CCCTCTTTTAAATCGTATCTGTGGC-3' (прямой) и 5'-GGTGGAGGGAAGAAGACTTTTAG-3' (обратный). После ПЦР продукт длиной 150 нуклеотидных пар обрабатывается рестриктазой HaeIII. При наличии G аллеля продукт разрезается на 126 фрагментов и 24 нуклеотидных пары [9].

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере типа IBM PC с использованием пакета программ Statistica 7.0. Первым этапом определяли частоты аллелей и генотипов изучаемых генов-кандидатов.

Соответствие распределения аллелей и генотипов равновесию Харди–Вайнберга, сравнительный анализ частот генотипов перечисленных генов с контрольной группой выполнялись с использованием критерия χ^2 , двустороннего критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

По полиморфизму 44G>A гена Cx40 были прогенотипированы: 71 больной с диагнозом CCCУ, 44 их здоровых родственника 1, 2 и 3-й степени родства, 197 лиц контрольной группы.

По результатам аллель-специфической ПЦР выявлены 3 вида генотипов ADRA2B у больных с диагнозом CCCУ, их здоровых родственников и лиц контрольной группы: II – гомозиготный дикий, ID – гетерозиготный, DD – гомозиготный мутантный (см. таблицу).

Установлено (см. рисунок) достоверное преобладание гетерозиготного генотипа 44G>A у больных с диагнозом CCCУ (45,07±5,9%) по сравнению с лицами контрольной группы (29,44±3,2%).

Согласно результатам M.Firouzi была выявлена ассоциация гомозиготного полиморфизма с возникновением микроцентри в предсердиях как первичного электрофизиологического дефекта. Предполагено, что при мутантном гомозиготном генотипе активность промотора гена снижается вдвое, что отражается на количестве белка, особенно если учесть короткие сроки жизни коннексина 40 (приблизительно 2 ч). При гетерозиготном генотипе активность промотора гена носит усредненный характер. Возникающая анизотропия вследствие неравномерности распределения межклеточных щелевых контактов predisposes к появлению зон с однонаправленным блокированием импульса, гетерогенной рефрактерностью клеток и отсутствию зон с восстановленной возбудимостью в пределах миокарда предсердий. Повидимому, у обладателей гетерозиготного генотипа

срабатывает фактор «усреднения» электрофизиологических параметров миокардиоцитов, определяя относительно благоприятный прогноз не только в плане развития микроцентри, но и других аритмий. Так, в популяции Нидерландов частота встречаемости гетерозигот составляет 31%, а гомозигот по мутантному аллелю – 6% [10].

В других работах по изучению полиморфизма 44G>A продемонстрировано, что в сочетании с мутациями в гене SCN5A, кодирующем натриевые ионные каналы, носительство редкого гомозиготного генотипа predisposes к угнетению функции автоматизма в миокардиоцитах предсердий, «остановке предсердий» [11]. У больных с диагнозом CCCУ, в основе которого лежит снижение автоматизма, по-видимому, снижено «нейтрализующее» действие мутантного аллеля. Повышение концентрации катехоламинов и ионов Са при интактной проводимости щелевых контактов способно поддерживать аномальную автоматическую активность миокардиоцитов предсердий.

Литература

1. Hewett LW, Sedmera D et al. Knockout of the neural and heart expressed gene HF-1b results in apical deficits of ventricular structure and activation. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 548–60.
2. Nguyen-Tran VTD, Kubalak SW, Minamisawa S, Fiset S. A novel genetic pathway for sudden cardiac death via defects in the transition between ventricular and conduction system cell lineages. *Cell* 2000; 102: 671–82.
3. Amand TR, Lu JT, Chien KR. Defects in cardiac conduction system lineages and malignant arrhythmias: developmental pathways and disease. *Novartis Found Symp* 2003; PMID: 12956335 [PubMed – indexed for MEDLINE].
4. Willecke K, Elberger J, Degen J et al. Structural and functional diversity of connexin genes in the mouse and human genome. *Biol Chem* 2002; 383: 725–37.
5. Hagendorff A, Schumacher B, Kirchhoff S et al. Conduction disturbances and increased atrial vulnerability in Connexin 40-deficient mice analyzed by transesophageal stimulation. *Circulation* 1999; 99 (11): 1508–15.
6. Firouzi M, Ramanna H, Kok B et al. Association of Human Connexin40 Gene Polymorphisms With Atrial Vulnerability as a Risk Factor for Idiopathic Atrial Fibrillation. *Circ Res* 2004; 95: e29.
7. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. М.: Мир, 1984.
8. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК. Под ред. К.Дейвиса. Пер. с англ. Анализ генома. М.: Мир, 1990; с. 58–94.
9. Juang JM, Chern YR, Tsai CT et al. The association of human connexin 40 genetic polymorphisms with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2007; 116 (1): 107–12.
10. Groenewegen WA, Firouzi M, Bezzina CR et al. A Cardiac Sodium Channel Mutation Cosegregates With a Rare Connexin40 Genotype in Familial Atrial Standstill. *Circ Res* 2003; 92: 14–22.
11. Gollob MH, Jones DL, Krabn AD et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. *New Eng J Med* 2006; 354: 2677–88.

Предупреждение сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с факторами риска с позиции доказательной медицины

М.Г.Бубнова

ФГУ Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины
Минздравсоцразвития РФ, Москва

Резюме. В обзоре изложены современные принципы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), обозначены два важных подхода профилактических вмешательств – немедикаментозные воздействия (коррекция факторов риска, связанных с образом жизни) и при помощи медикаментозных средств. Среди классов лекарственных препаратов выделены клинические эффекты и показания к применению таких групп, как антиагреганты, гиполипидемические средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. В статье сделан акцент на особенностях лечения пациентов со множественными коронарными факторами риска. Представлены результаты клинического исследования по гипотензивной эффективности лизиноприла у пациентов высокого риска с артериальной гипертонией и несколькими факторами риска.

Ключевые слова: факторы риска, сердечно-сосудистые осложнения, профилактика, медикаментозная терапия, лизиноприл.

Prevention of cardiovascular complications in patients with risk factors from the perspective of evidence-based medicine

M.G.Bubnova

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow

Summary. This review embraces the modern principles of cardiovascular disease prevention (CVD) as well as two important approaches to their prevention: non-drug treatments (correction of risk factors related to lifestyle) and drug treatments. Clinical effects and indications for use of such drug groups as antiplatelet agents, lipid-lowering drugs, angiotensin-converting enzyme are marked. The article focuses on the treatment characteristics of patients with multiple coronary risk factors. The results of clinical study on the antihypertensive effectiveness of Lisinopril in patients with high-risk of hypertension and multiple risk factors are presented.

Key words: risk factors, cardiovascular complications, prevention, drug therapy, Lisinopril.

Сведения об авторе

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. ФГУ Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ, Москва, Петроверигский пер., д. 10.
E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Болезни системы кровообращения (БСК) вносят наибольший (57%) вклад в смертность от неинфекционных заболеваний (НИЗ) в Российской Федерации [1]. Около 40% всех смертей приходится на возраст населения от 25 до 64 лет. При этом в России показатели смертности от БСК трудоспособного населения в 9 раз превосходят таковые для 15 стран, вошедших в Европейский Союз до мая 2004 г. [1]. Итог – низкая средняя ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ), которая в 2008 г. составила в среднем 66 лет: для мужчин – 60,3 года и для женщин – 73,1 года.

Определено, что наибольший вклад в сокращение ОПЖ в России вносят такие факторы риска (ФР), как:

- повышенное артериальное давление (АД), встречающееся у 40% населения;
- высокий уровень холестерина (ХС), выявляемый у 56% населения;
- курение – курят 60% мужчин и 15,5% женщин;
- злоупотребление алкоголем – употребление алкоголя в пересчете на чистый этанол ≥ 168 г/нед 17–21% мужчин и ≥ 84 г/нед 3–4% женщин.

Сочетание у одного человека нескольких ФР увеличивает риск его смерти от БСК в 5–7 раз. Причины такого неблагоприятного исхода известны, и вопрос заключается в том, как переломить сложившуюся ситуацию.

Для снижения распространенности НИЗ можно применять три стратегии:

- 1) *популяционная* – модификация тех сторон образа жизни населения, которые увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ);
- 2) *высокого риска* – выявление и снижение уровней ФР у людей с повышенным риском развития ССЗ (первичная профилактика);
- 3) *вторичная профилактика* – предупреждение прогрессирования уже имеющегося у пациента ССЗ, выявление лиц с ранними стадиями заболевания.

Главные условия успешного профилактического вмешательства и лечения – комплексный подход и долгосрочность воздействия.

Среди ССЗ именно коронарная болезнь сердца (КБС) является ведущей причиной смерти большинства населения в мире, в том числе и в России. Установлено, что риск КБС начиная с уровня АД 115/75 мм рт. ст.

удваивается при повышении АД на каждые 20/10 мм рт. ст. В то же время нормализация уровней АД приводит к снижению риска развития смертельного и не-смертельного мозгового инсульта (МИ) на 42%, сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 14%, смертности от ССЗ на 21% и от всех причин на 14% [2]. Значимость липидных нарушений (гиперхолестеринемия, ГХС) для риска смерти от КБС демонстрирует Фрамингемское исследование с 30-летним наблюдением за популяцией: повышение уровня общего ХС в крови (более 6,7 ммоль/л) вело к двукратному увеличению смерти населения (против группы населения с низким уровнем общего ХС – менее 5,0 ммоль/л). Но если ГХС выявляется у пациента с КБС, то вероятность развития ССО возрастает до 6 раз [3].

Наличие неконтролируемых ФР у человека (повышенные уровни АД и ХС в крови, курение) подстегивает развитие атеросклероза в коронарных, мозговых артериях. Среди других значимых ФР развития атеросклероза и его осложнений (КБС) выделяют сахарный диабет (СД), наследственную предрасположенность, низкую физическую активность (ФА), ожирение. Перечисленные традиционные ФР прежде всего негативно воздействуют на сосудистую стенку, повреждают ее эндотелий, запуская процессы оксидативного стресса, асептического воспаления, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) с последующим образованием атеросклеротических бляшек. Разрыв таких бляшек ведет к тромбозу, например коронарной артерии (КА), в результате чего развивается инфаркт миокарда (ИМ) с возможным смертельным исходом.

Что служит мерилом эффективности профилактических мер в повседневной клинической практике? Это рекомендуемые целевые уровни ФР и показателей, вовлеченных в атеротромбогенез, установленные в ходе крупных рандомизированных исследований. Их достижение в процессе профилактического вмешательства увеличивает вероятность минимизации риска серьезных ССО (табл. 1).

Изменение образа жизни

В настоящее время оптимальной для профилактики заболеваний, связанных с атеросклерозом, признана «средиземноморская диета», основные принципы которой заключаются в большем потреблении разнообразных (свежих) овощей и фруктов, использовании в питании оливкового масла, увеличении потребления допустимых молочных продуктов с низким содержанием жира и большого количества рыбы. Установлено, что вероятность прогрессирования КБС снижается при потреблении рыбы 1 раз в неделю на 15%, 2–4 раза в неделю – на 23% и 5 и более раз в неделю – на 38%. Для профилактики повторного ИМ рекомендуется потреблять ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты 1 г/сут.

Важный принцип антиатеросклеротического питания – увеличение потребления продуктов растительного происхождения, способных связывать и выводить ХС из организма. Прежде всего речь идет о повышении потребления овощей и фруктов, которых так не хватает в пищевом рационе россиян. Следует заметить, что «вклад» низкого содержания в пищевом рационе фруктов и овощей в преждевременную смертность россиян составляет 12,9% (4-й из 10 по

Таблица 1. Достижение целевых значений ФР в первичной и вторичной профилактике		
ФР	Целевые значения	
	Первичная профилактика	Вторичная профилактика
АД	<140/90 мм рт. ст.	<130/80 мм рт. ст., может быть разумным
Общий ХС	<5,0 ммоль/л <4,5 ммоль/л при высоком риске	<4,5 ммоль/л, лучше <4,0 ммоль/л
ХС ЛПНП*	<3,0 ммоль/л	<4,5 ммоль/л, лучше <2,0 ммоль/л
Триглицериды	<1,7 ммоль/л	
ХС ЛПВП**	>1,0 ммоль/л (муж); >1,2 (жен) ммоль/л	
Примечание. *ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; **ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.		

значимости ФР), а в сокращение ОПЖ – 7,0% (6-й из 10 по значимости ФР).

Отказ от курения сопровождается благоприятным снижением уровня атерогенного ХС ЛПНП и заметным повышением концентрации антиатерогенного ХС ЛПВП уже через 1 мес [4]. У пациента с КБС отказ от курения в течение не менее 2 лет приводит к снижению риска коронарной смерти на 36% и нефатального ИМ на 32%. Существенное внимание следует уделять разъяснению вредности пассивного курения.

Всем лицам, в том числе с КБС, рекомендуется настойчиво советовать увеличить ФА в повседневной жизни. Первоначально у пациента для выработки приемлемых индивидуальных рекомендаций следует оценивать переносимость физических нагрузок (ФН) по анамнезу и/или результатам проб с ними.

Так, для длительных тренировок больных КБС лучше выбирать ФН умеренной интенсивности (до 60% от индивидуальной пороговой ФН). В работах, проводимых в ГНИЦ ПМ, показано, что только динамические ФН умеренной интенсивности в отличие от нагрузок высокой интенсивности динамического характера и статических нагрузок любого уровня вызывают изменения липидкорректирующего характера, сопряженные с антикоагуляционными сдвигами и улучшением функциональной активности эндотелия сосудов [5–7].

Сегодня определены положительные клинические эффекты ФН умеренной интенсивности, выражающиеся в улучшении клинического течения КБС и снижении риска осложнений: общей смертности на 24%, смертности от КБС на 20–25% и торможении прогрессирования атеросклероза в коронарных артериях.

Каково отношение к немедикаментозным мерам профилактики в реальной клинической практике? К сожалению, коронарные ФР контролируются неадекватно, в том числе у больных КБС, относящихся к группе высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Данные российского исследования ПЕРСПЕКТИВА, включающего анализ историй болезни 2768 пациентов со стабильной стенокардией, показали, что в настоящее время 18,5% пациентов активно продолжают курить, 68% имеют ГХС и 91,3% артериальную гипертензию (АГ), причем преобладают 2-я и 3-я степени повышения АД [8].

Опрос 2768 пациентов с КБС в исследовании ПЕРСПЕКТИВА показал, что врач поликлиники рекомендовал при наличии АГ сократить потребление поваренной соли 74,6% больных и соблюдать диету – 60,7% больных. При этом только 55% пациентов хорошо помнят эти рекомендации. Конкретные рекомендации от врача поликлиники по отказу от курения получили 57,5% пациентов, причем 40,9% пациентов врач просто сказал: «Вам необходимо бросить

курить». Только 3,8% пациентов было рекомендовано обратиться к специалисту-психотерапевту, и 5,2% больных был назначен препарат для облегчения процесса отказа от курения. Рекомендации по повышению ФА получили 81,9% больных, из них только 53,5% помнили, как это следует делать на практике. О необходимости соблюдения гипохолестеринемической диеты 67,4% пациентов, и только 54,9% помнили суть этих рекомендаций.

Опрос пациентов в исследовании ПЕРСПЕКТИВА выявил низкий процент строго следовавших рекомендациям врача по изменению образа жизни:

- соблюдали диету для снижения уровня АД только 17,4% пациентов;
- отказались от курения 25,2% пациентов;
- изменили свою ФА в сторону повышения 13,2% пациентов;
- придерживались советов по снижению веса 9,6% пациентов.

Таким образом, возможности немедикаментозных вмешательств, ведущих к снижению риска ССО, в клинической практике используются недостаточно как со стороны врача (рекомендации по модификации образа жизни врачи дают не всем пациентам с ФР и часто формально), так и со стороны пациента (низкий комплаенс к выполнению немедикаментозных рекомендаций отчасти из-за непонимания пациентом их важности в профилактике осложнений и просто из-за отсутствия у него мотивации).

Медикаментозные меры профилактики

Основу медикаментозного лечения пациента с ФР составляют группы препаратов, доказанно препятствующих появлению ССО, улучшающих прогноз и качество жизни.

У пациента с ФР профилактическое влияние оказывают антитромбоцитарные, антигипертензивные и гиполипидемические препараты.

Антитромбоцитарная терапия

Аспирин – идеальный антитромботический препарат для широкого круга пациентов. Он снижает частоту ИМ (первичного и повторного) и/или смерти при ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, после чрескожных вмешательств (ЧКВ) и аортокоронарного шунтирования, у больных со стабильной и нестабильной стенокардией, цереброваскулярной болезнью, а также у лиц со множественными ФР [9].

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) – обязательная основа вторичной профилактики ССО у всех пациентов с подтвержденной КБС, которым аспирин назначают пожизненно и в оптимальной дозе 75–150 мг/сут (средняя доза 100 мг согласно рекомендации АКК/ACC 75–162 мг/сут) [10]. По данным метаанализа (Antiplatelet Trialists' Collaboration),

включавшего более 50 исследований у 100 тыс. больных, применение аспирина с целью вторичной профилактики снижает сосудистую смерть на 15% и не смертельные сосудистые осложнения на 30% [11]. Применение аспирина после перенесенного ИМ уменьшает риск смерти на 25%.

У больных, не переносящих аспирин, альтернативным препаратом является клопидогрел (в дозе 75 мг/сут), рекомендуемый для профилактики тромбоза всем перенесшим эндоваскулярные вмешательства на КА [12].

В первичной профилактике применение аспирина может быть оправдано у больных среднего риска (ежегодный риск ССО около 1–3% в год) или высокого риска (ежегодный риск ССО >3% в год), который чаще определяется у лиц с несколькими ФР. Назначать аспирин в первичной профилактике можно, если у пациента имеются: СД типа 2; 10-летний риск смерти от ССО по системе SCORE >10%, при АГ с повышенным уровнем креатинина (>1,3 мг/дл или >115 мкмоль/л) в сыворотке крови (назначение аспирина возможно только после нормализации АД) или у пациентов с одним изолированным ФР высокого уровня (например, общий ХС $\geq$ 8 ммоль/л или отношение общий ХС/ХС ЛПВП $\geq$ 8).

В конце 2009 г. вышли обновленные рекомендации Американской комиссии по разработке превентивных мероприятий (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF), касающиеся вопросов назначения аспирина в первичной профилактике [13]. USPSTF рекомендует назначать этот препарат мужчинам в возрасте от 45 до 79 лет для снижения риска ИМ, поскольку в этом возрасте польза от него превышает риск осложнений (кровотечений), и женщинам в возрасте от 55 до 79 лет для снижения риска ишемического инсульта.

Гиполипидемическая терапия

Поскольку поражение КА атеросклерозом – прямая причина КБС, то главная задача первичной и вторичной профилактики – контроль уровня липидов и липопротеидов в крови посредством гиполипидемических средств.

В настоящее время для коррекции нарушений в липидном спектре крови применяют несколько классов гиполипидемических средств, однако ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы, т.е. статины рассматриваются как препараты первого выбора. При ведении пациента с ФР и КБС особый акцент делают на активный контроль уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови как первичной цели профилактики ССО [14]. При этом статины следует назначать в адекватных дозах, определяемых по достижению целевого уровня ХС ЛПНП согласно диагнозу пациента, величине сердечно-сосудистого риска и на неопределенно долгий период времени (пожизненно).

Первостепенность назначения статинов в профилактике ССО объясняется их мощным гипохолестеринемическим эффектом и положительным воздействием на другие липидные показатели (триглицериды, ХС ЛПВП) и выраженными плеiotропными свойствами (противовоспалительными, вазо- и кардиопротективными, противотромбогенными, антипролиферативными и т.д.), которые имеют существенное значение в предупреждении разрыва нестабильных атероматозных бляшек (чаще молодых рас-

тущих бляшек), профилактике рестенозов после имплантации стентов и клинических ССО (острого ИМ, МИ, внезапной смерти).

В крупном метаанализе с включением 90 056 пациентов показано, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается благоприятным достоверным уменьшением развития любого коронарного события на 23%, ИМ – на 26%, потребности в реваскуляризации миокарда – на 24%, МИ – на 21% и смерти от всех причин – на 12%.

Антигипертензивная терапия

Важной составляющей программ профилактики ССЗ является адекватный контроль уровней АД [15, 16]. В настоящее время для снижения и поддержания оптимального уровня АД рекомендуется применять пять классов антигипертензивных препаратов (АГП): тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), β -адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК). Для отдельных пациентов выбор препарата первой линии определяется имеющимися у них ФР и сопутствующими заболеваниями.

Ингибиторы АПФ

В настоящее время ИАПФ среди других классов АГП, используемых при АГ в России, занимают первое место. Так, частота назначения ИАПФ в исследовании ПИФАГОР-III составляет 75%, в исследовании ПОРА – 96,5% и в исследовании ПЕРСПЕКТИВА – 74,7%. Это обосновано, поскольку сегодня препараты, контролирующие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), рассматриваются как фундамент антигипертензивной терапии [17].

РААС представлена не только в плазме крови, но и локализуется во многих органах и тканях (КА, почках, сердце, надпочечниках), что определяет ее важную роль в развитии ССЗ (при повышении активности) и в профилактике ССО (при ослаблении активности системы). Механизм действия ИАПФ связан с конкурентным подавлением АПФ – фермента, представляющего собой протеазу и участвующего в метаболизме многих небольших пептидов, в частности в превращении ангиотензина (АТ) I в активный АТ II. Кроме того, ИАПФ конкурентно подавляют кининазу (киназу) II – фермент калликреин-кининовой системы, катализирующий разрушение брадикинина, энкефалинов, субстанции Р. Последние вещества обладают мощными сосудорасширяющими свойствами.

Снижение уровня АПФ в плазме крови при длительном лечении имеет меньшее значение, чем подавление активности АПФ в различных органах и тканях (например, сосудах, почках, сердце). Поскольку все ИАПФ обладают одинаковым механизмом действия, эксперты Европейского общества кардиологов (ЕОК) полагают, что их эффекты являются общими для всего класса препаратов (класс-эффект) [18]. Тем не менее существенные отличия ИАПФ по силе связывания с АПФ в тканях и фармакологическим свойствам могут определять значительные различия их тканевых концентраций и клинических эффектов. Следовательно, выбор препарата и его дозы должен основываться на результа-

Таблица 2. Показания к применению ИАПФ в клинической практике [18]

Показания	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
АГ		
Контроль АД	I	A
Вторичная профилактика		
Высокий риск (симптомы ССЗ или диабет и еще один ФР)	I	A
Острый ИМ (первые 24 ч)		
Высокий риск: сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, не проводилась реперфузия, обширный ИМ	I	A
Все больные	IIa	A
Острый ИМ (>24 ч), перенесенный ИМ		
СН, бессимптомная дисфункция ЛЖ (фракция выброса <45%)	I	A
Больные диабетом или другие пациенты высокого риска	I	A
Профилактика внезапной смерти		
При сердечной недостаточности	I	A
ИМ в анамнезе	I	A
При дилатационной кардиомиопатии	I	B
Сердечная недостаточность		
Все больные с СН и сниженной фракцией выброса ЛЖ, II–IV ФК	I	A
Явная или скрытая систолическая дисфункция ЛЖ после острого ИМ	I	A
Бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ (фракция выброса >40–45%) без ИМ в анамнезе	I	A
Диастолическая СН	IIa	C

тах клинических исследований, в которых показаны эффективность и полезность того или иного ингибитора АПФ.

К наиболее важным и доказанным эффектам ИАПФ относят гемодинамические, нейрогуморальные, антипролиферативные, антиатеросклеротические, нефропротективные, фибринолитические [18]. Дозу ИАПФ следует подбирать с учетом клинической ситуации и индивидуального ответа на лечение. Терапию ИАПФ проводят под контролем уровня АД, функции почек (скорости клубочковой фильтрации), сывороточного уровня калия (возможно, креатинина). При неэффективности монотерапии ИАПФ комбинируют с другими классами АГП. Показания к применению ИАПФ в клинической практике представлены в табл. 2.

Лизиноприл

Лизиноприл в отличие от других ИАПФ поступает в организм в активной форме, поэтому после его всасывания не требуется предварительной биотрансформации в печени.

Важными проблемами лекарственных средств, подверженных печеночной биотрансформации (поступают в виде пролекарства), являются:

- невозможность предугадать, особенно у пациентов с нарушениями функции печени, какое количество препарата может быть активизировано у конкретного пациента;
- взаимодействие с препаратами, индуцирующими или ингибирующими ферменты печени, а также с алкоголем.

Лизиноприл – эффективный АГП у разных категорий пациентов, в том числе с нарушенной функцией печени, где его можно применять (в отличие от других ИАПФ) с редкой частотой приема. Кроме того, лизиноприл не вступает во взаимодействия с лекарствами на уровне печени и не проникает в жировую ткань, что позволяет создавать более высокие его концентрации в крови, эндотелии сосуда и других

Таблица 3. Характеристика пациентов в исследовании

Показатель	
Мужчины/женщины, n (%)	9/11 (45/55)
Возраст, лет	63±9
Наличие 1 ФР, n (%)	3 (15)
Наличие 2 ФР, n (%)	12 (60)
Наличие 3 ФР, n (%)	5 (25)
САД (мм рт. ст.)	153±10
ДАД (мм рт. ст.)	89±9
ЧСС, уд/мин	70±8

органах и тканях. Этот препарат циркулирует в крови вне связи с белками плазмы, не изменяет фармакокинетику других препаратов и полностью выводится почками в неизменном виде.

Доказанные позитивные эффекты лизиноприла:

- антигипертензивный (дозозависимый эффект, не уступает другим ИАПФ и АГП);
- вазопротективный (антифиброзный, антиоксидантный, антитромботический, антиишемический усиление синтеза простагландинов и стимуляция высвобождения оксида азота);
- нефропротективный (антипротеинурический, устранение внутриклубочковой гипертензии);
- антипролиферативный и ретинопротективный (при СД).

Лизиноприл позитивно влияет на эндотелиальную регуляцию сосудистого тонуса в разных группах пациентов: курящих, имеющих дислипидемию, страдающих ожирением, диабетом, заболеваниями печени и т.д.

Доказанные терапевтические эффекты лизиноприла в рандомизированных исследованиях:

- обратное развитие гипертрофии левого желудочка миокарда (исследование SAMPLE – Study on Ambulatory Monitoring of blood Pressure and Lisinopril Evaluation, ELVERA – Effects of amlodipine and lisinopril on Left Ventricular mass) [19, 20];

Таблица 4. Динамика показателей САД на фоне терапии лизиноприлом (диротоном)

Показатель, М±SD			До лечения	После лечения	Δ, %
Среднее АД, мм рт. ст.	сутки	САД	141±11	130±8	-7,4***
		ДАД	79±8	74±8	-6,2**
	день	САД	144±10	132±9	-7,7***
		ДАД	82±8	76±8	-7,2***
	ночь	САД	135±16	122±9	-8,9***
		ДАД	74±8	68±7	-7,9**
Индекс времени (ИВАД), %	день	САД	57±26	32±23	-39,6***
		ДАД	31±31	16±27	-49,6*
	ночь	САД	74±28	53±37	-34,9**
		ДАД	31±28	12±25	-18,6**
Индекс площади (ИПАД), мм рт. ст. × ч/24 ч	сутки	САД	286±174	115±88	-61,2***
		ДАД	60±79	18±20	-64,7***
	день	САД	233±161	79±74	-60,3***
		ДАД	59±90	16±33	-73,6*
	ночь	САД	435±299	196±159	-55,2***
		ДАД	78±76	22±44	-56,0**
Вариабельность АД, мм рт. ст.	сутки	САД	14,7±3,4	12,5±3,3	-16,4***
		ДАД	10,5±3,6	8,8±2,5	-14,3**
	день	САД	14,3±3,1	11,8±3,3	-18,5***
		ДАД	9,9±3,8	8,3±2,6	-12,8*
	ночь	САД	14,8±4,6	11,2±3,1	-22,7***
		ДАД	10,8±3,7	8,1±2,7	-23,1***

Примечание. * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

- уменьшение суррогатного маркера атеросклероза – толщины комплекса интима–медиа сонных артерий (исследование ELVERA) [21];
- профилактика СД (ALLHAT) [22];
- при СД без АГ снижение на 18,8% протеинурии, на 49,7% микроальбуминурии, на 5,5% уровня гликозилированного гемоглобина и на 45,7% прогрессирования ретинопатии (исследование EUCLID – Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria) [23];
- при СД в сочетании с АГ уменьшение отека сосочка зрительного нерва [24];
- при остром ИМ снижение риска смерти на 11% (исследование GISSI-3 – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) [25];
- при хронической сердечной недостаточности (СН, фракция выброса левого желудочка менее 30%) снижение риска ССО на 12%, общей смертности на 8% и риска новых госпитализаций из-за СН на 24% на высокой (до 30 мг/сут) дозе лизиноприла против низкой (2,2–5 мг/сут) дозы (исследование ATLAS – Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) [26].

Собственные данные

Целью исследования, проведенного в ГНИЦ ПМ, было изучение антигипертензивной эффективности лизиноприла (Диротона) у больных АГ и дополнительными коронарными ФР.

Материалы и методы

В исследование были включены 20 пациентов с АГ 1-й и 2-й степени и дополнительными коронарными ФР, такими как ожирение, гиперлипидемия и курение. В исследование не вошли пациенты с тяжелой АГ

– систолическое АД (САД) >180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) >110 мм рт. ст., вторичной АГ, двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, гиперкалиемией, СД типов 1 и 2, нарушением функции почек (уровень креатинина сыворотки крови >2,0 мг/дл) и известными противопоказаниями к ИАПФ. Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 3.

До включения в исследование пациенты в течение 2 нед не принимали АГП (период отмывки). На 1-м визите (начало исследования) пациентам назначали диротон в начальной дозе 10 мг 1 раз/сут в утренние часы. Если начальная доза была неэффективной (сохранение уровня АД ≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт. ст.), то через 2 нед (2-й визит) дозу препарата увеличивали до 20 мг 1 раз в день. В течение последующих 4 нед лечения (до последнего, 3-го, визита) дозу препарата не изменяли. Общая продолжительность лечения составила 6 нед.

Гипотензивный эффект препарата на всех визитах оценивался посредством традиционного измерения АД (мм рт. ст.) в положении больного сидя три раза с вычислением средней величины. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось портативным аппаратом MEDITECH ABPM-02 (Венгрия) исходно и на 3-м визите. По данным СМАД анализировались среднесуточные, среднедневные и средненочные значения САД и ДАД (мм рт. ст.), вариабельность (В) АД (мм рт. ст.), индекс времени (ИВ) АД (%), индекс площади (ИП) АД (мм рт. ст. × ч/24 ч).

При каждом визите пациента отмечалась субъективная переносимость препарата (наличие нежелательных явлений). Больным проводилось психологическое тестирование с помощью опросника «Качество жизни больных АГ», модифицированного теста СМЛ.

Результаты исследования статистически обработаны с использованием программы Excel 7 и представлены в виде среднего значения (М) и среднеквадратического отклонения (SD).

Результаты исследования

В исследовании 10 мг/сут диротона принимали 38,8% пациентов и 20 мг/сут – 61,1% пациентов. После 6 нед приема диротона количество больных, достигших целевых уровней офисного АД (менее 140/90 мм рт. ст.), составило 55,6%, причем снижение уровня ДАД менее 90 мм рт. ст. определялось у 72,2% пациентов. По данным СМАД в дневное время суток уровень САД менее 140 мм рт. ст. выявлялся у 88,8% пациентов, а уровень ДАД менее 90 мм рт. ст. – у 83,3% пациентов. Достижение целевых уровней АД у большинства пациентов со множественными ФР на монотерапии диротоном свидетельствовало о его выраженном антигипертензивном эффекте.

По данным СМАД через 6 нед терапии диротоном у пациентов отмечалось достоверное уменьшение величины максимального (max) АД за сутки: САД_{max} со 174±17 до 157±14 мм рт. ст. (на 9,4%, $p<0,001$) и ДАД_{max} со 101±10 до 93±9 мм рт. ст. (на 7,4%, $p<0,05$). Достоверно снижались и средние значения АД за сутки, в периоды бодрствования и сна (табл. 4).

О выраженности антигипертензивного эффекта диротона свидетельствовало достоверное снижение ИВСАД и ИВДАД к окончанию 6-й недели лечения пациентов с дополнительными ФР, соответственно в период бодрствования на 39,6 ($p<0,001$) и 49,6% ($p<0,05$), в период сна – на 34,9 и 18,6% ($p<0,01$). ИПСАД и ИПДАД существенно уменьшались, соответственно в дневные часы на 60,3 ($p<0,001$) и 73,6% ($p<0,05$), а также в ночные часы на –55,2 ($p<0,001$) и 56,0% ($p<0,01$). Таким образом, лечение диротоном (10–20 мг) приводило к выраженному снижению суточной нагрузки давлением.

Оценка психологического статуса и качества жизни пациентов в процессе монотерапии диротоном показала заметное улучшение их общего благополучия и физического состояния. У пациентов реже возникало чувство тревоги, депрессии, прослеживалась тенденция к повышению настроения. Суммарный показатель качества жизни на фоне 6-недельной терапии диротоном благоприятно увеличился на 17% ($p<0,01$).

Таким образом, систематическое лечение пациентов сопровождалось стабильным гипотензивным эффектом, приводя к восстановлению нормального суточного ритма АД, что может быть использовано для профилактики ССО при АГ, сочетающейся с другими коронарными ФР. Нормализация уровней АД на фоне диротона оказывала позитивное влияние на улучшение качества жизни пациентов и их психологического самочувствия.

Заключение

В современных условиях в арсенале врача имеются весьма эффективные и оптимальные средства с позиции доказательной медицины для профилактики и лечения ССЗ и их осложнений. Это дает возможность врачу в своей ежедневной клинической практике вполне активно управлять сердечно-сосудистым риском пациента и контролировать коронарные ФР с целью улучшения прогноза и качества его жизни.

Литература

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Колтунов И.Е., Калинина А.М. Необходимые условия для профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010; 9 (6): 4–9.
- European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur J Cardiovase Prevention and Rehabilitation 2007; 4 (Suppl. 2).
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2005; 4 (1): 4–9.
- Fox K, Garcia MAA, Ardissino D et al Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006.
- Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Перова Н.В. и др. Физические нагрузки и атеросклероз: проатерогенное влияние статических нагрузок высокой и умеренной интенсивности на липидтранспортную систему крови. Кардиология. 2003; 2: 35–9.
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В. и др. Физические нагрузки и атеросклероз: динамические физические нагрузки высокой интенсивности как фактор, индуцирующий экзогенную дислипидемию. Кардиология. 2003; 3: 43–9.
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Перова Н.В., Зволинская Е.Ю. Физические нагрузки и атеросклероз: влияние динамических нагрузок разной интенсивности на показатели липид-транспортной системы и углеводного обмена у больных коронарной болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. Кардиология. 2005; 11: 33–40.
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. др. (от имени исследователей). Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (часть I). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010; 6: 47–56.
- Бубнова М.Г. Аспирин в профилактике атеротромбоза и коронарной болезни сердца. Рос. кардиол. журн. 2010; 4 (84): 115–21.
- 2007 Chronic Angina Focused Update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Group of Develop the Focused Update of the 2002 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina. Circulation 2007; 116: 2762–72.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized of antiplatelet therapy: I Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged anti-platelet in various categories of patients. BMJ 1994; 308: 81–106.
- 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2008; 51: 172–209.
- Calonge N, Petitti DB, DeWitt TG et al. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2009; 150: 396–404.
- European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur J Cardiovase Prevention and Rehabilitation 2007; 4 (Suppl. 2).
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007; 28: 1442–536.
- Rosendorff C, Black HR, Cannon CP et al. Treatment of Hypertension in the Prevention and Management of Ischemic Heart Disease. A Scientific Statement From the American Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation 2007; 115: 2761–88.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009; 27: 2121–58.
- Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 1454–70.
- Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. Circulation 1997; 95: 1464–70.
- Terpsstra WF, May JF, Smit AJ et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elder-

ly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertension* 2001; 19: 303–39.

21. Terpstra WF, May JF, Smit AJ et al. Effect of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens* 2004; 22 (7): 1309–16.

22. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.

23. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or

microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997; 349: 1787–92.

24. Funatsu H, Yamashita H, Shimizu E et al. Quantitative measurement of retinal thickness in patients with diabetic macular edema is useful for evaluation of therapeutic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66 (3): 219–27.

25. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1994; 343: 1115–22.

26. Packer M, Poole-Wilson PM, Armstrong PW et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *ATLAS Study Group. Circulation* 1999; 100: 2312–8.

Предоперационная терапия статинами у пациентов с ишемической болезнью сердца

О.Л.Барбараш², Ю.В.Байракова¹, Е.М.Кургузова²

¹УРАМН НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН;

²ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Резюме. Необходимость использования статинов у пациентов с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца в настоящее время не вызывает сомнений. Однако до сих пор существует мнение о том, что перед хирургическим вмешательством с позиции безопасности необходимо отменить статины и возобновить их прием после операции. Данный обзор рассматривает целесообразность и безопасность предоперационной терапии статинами у пациентов с ишемической болезнью сердца перед планируемым коронарным шунтированием.

Ключевые слова: статины, коронарное шунтирование.

Preoperative statin therapy in patients with ischemic heart diseases

O.L.Barbarash², J.V.Bayrakova¹, E.M.Kurguzova²

¹RAMS Research Institute for Complex Problems of cardiovascular disease SD RAMS;

²State Educational Institution of Higher Professional Educational Institution Kemerovo State Medical Academy, Federal Agency for Health Care and Social Development

Summary. The need for statins in patients with acute and chronic forms of coronary heart disease is now beyond doubt. However, there is still a view that from the perspective of safety it is necessary to cancel statins before a surgery and reinstitute them after a surgery. This review examines the feasibility and safety of preoperative statin therapy in patients with ischemic heart diseases before planned coronary bypass surgery.

Key words: statins, coronary bypass surgery.

Сведения об авторах

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ. E-mail: olb61@mail.ru

Байракова Юлия Вячеславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории реконструктивной хирургии сердца и сосудов УРАМН НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН

Кургузова Евгения Михайловна – аспирант каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), прежде всего ишемическая болезнь сердца (ИБС), многие годы удерживают прочное лидерство среди основных причин смертности населения как в экономически развитых, так и в развивающихся странах, в том числе и в России. При этом внедрение современных методов лечения ИБС, а также ее активная первичная и вторичная профилактики существенно увеличивают продолжительность жизни.

Хирургическая реваскуляризация миокарда является наиболее эффективным методом лечения ИБС. Она значительно улучшает качество жизни, а для определенной категории пациентов – и прогноз заболевания [1]. Несмотря на большое количество подобных вмешательств, их потребность не снижается и достигает 500 на 1 млн населения. По мере накопления хирургического опыта, прогресса в совершенствовании технологического и анестезиологического обес-

печения количество госпитальных осложнений и смертность при операциях на сердце значительно снизились. По мнению ряда авторов [2, 3], одним из современных подходов, способных оптимизировать периоперационный период пациентов с коронарным шунтированием (КШ), может быть подавление системной воспалительной реакции, причины которой связаны с хирургической травмой и использованием искусственного кровообращения. Доказано, что после вмешательств на сердце повышается концентрация в крови фактора некроза опухоли α (ФНО- α), провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) 6 и 8, а их уровень коррелирует с рядом послеоперационных осложнений [4, 5]. В настоящее время отсутствуют какие-либо специфические ингибиторы системного воспалительного ответа, использование которых в периоперационном периоде было бы оправдано. Известные плейотропные эффекты статинов, проявляющиеся в снижении активности субклинического воспаления, стабилизации «ранимой» атеросклеротической бляшки, улучшении реологических свойств крови и особенно – положительном влиянии на эндотелий сосудов [6], позволяют предполагать их применение у пациентов, которым планируется КШ. Однако до сих пор нет единого мнения по вопросам необходимости предоперационной терапии статинами, нет рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по оценке клинической эффективности предоперационной терапии статинами у пациентов, подвергающихся открытой хирургической реваскуляризации миокарда [7–14].

Анализ частоты использования в догоспитальном периоде основных групп препаратов среди пациентов, госпитализируемых в клинику с целью проведения КШ, в период, предшествующий 2009 г., показал, что лишь 42% из них принимают статины. Частота использования β -адреноблокаторов и ацетилсалициловой кислоты близка к 80 и 90% соответственно [15]. Одной из главных причин низкой частоты использования догоспитальной терапии статинами является отсутствие должной приверженности пациента лечению. Вместе с тем в последние годы опубликованы убедительные данные о целесообразности применения статинов у пациентов в хирургической клинике, даже в качестве короткого курса в комплексе предоперационной подготовки.

Эффекты коротких курсов (7 дней – 1 мес) предоперационной терапии статинами в отношении профилактики интра- и ранних послеоперационных осложнений при выполнении вмешательств на коронарных сосудах представлены в серии ранее проведенных экспериментальных и клинических работ. Так, симва-статин, вводимый за 18 ч до предполагаемой ишемии и реперфузии миокарда крыс, снижал реперфузионное повреждение миокарда, дефицит оксида азота, а также выраженность воспалительной реакции, оцененной активностью молекул межклеточной адгезии и уровнем провоспалительных цитокинов [16]. В серии клинических исследований показано, что предоперационная терапия статинами улучшает исходы КШ – перфузию миокарда в области шунтов [17], риск послеоперационного тромбоцитоза и тромбоцитических осложнений [13], на 33% снижает послеоперационные гнойно-септические осложнения [14]. Статины предупреждают развитие инсультов [18]. Ретроспективное исследование 1802 больных с КШ [19] по-

казало, что предоперационная терапия статинами обладает ренопротективным эффектом – на 50% снижает частоту развития после операции почечной недостаточности. Метаанализ 19 исследований по оценке эффективности предоперационного лечения статинами показал, что влияние такой терапии на послеоперационную выживаемость значительно выше, чем снижение риска летального исхода при длительном лечении статинами уже после КШ [20].

Статины обладают защитным эффектом и в отношении развития послеоперационных нарушений ритма, прежде всего фибрилляции предсердий [7, 21–23]. Доказано, что основной механизм антиаритмического эффекта статинов – противовоспалительный [24, 25]. Показано, что статины предупреждают развитие фибрилляции предсердий как при использовании искусственного кровообращения, так и при выполнении операций «на работающем сердце» [24] за счет снижения воспаления, оцененного динамикой С-реактивного белка (СРБ).

Основным местом приложения эффектов предоперационной терапии статинами являются зоны анастомозов коронарных артерий и шунтов. Биологическое состояние трансплантатов, используемых для шунтирования, как артериальных, так и венозных, значительно изменяется во время операции (при их выделении и других хирургических манипуляциях) и после нее, когда сосуды подвергаются необычным для них гемодинамическим нагрузкам [26]. Все это приводит к ускоренному развитию и прогрессированию атеросклероза, а в некоторых случаях и к острой тромботической окклюзии. Одним из основных механизмов, лежащих в основе этих осложнений, является повреждение эндотелия [27], в результате чего происходит запуск таких неблагоприятных процессов, как адгезия тромбоцитов, отложение фибрина, активация тканевого фактора, снижение синтеза оксида азота, тканевого активатора плазминогена [28]. Обратный процесс – реэндотелизация идет за счет как миграции и пролиферации соседних эндотелиальных клеток, так и за счет инкорпорации в участок повреждения циркулирующих в крови предшественников эндотелиальных клеток из костного мозга [29]. Существуют данные о том, что статины способны оптимизировать эти процессы [25, 29].

Помимо описанных феноменов одной из причин развития послеоперационных эпизодов ишемии миокарда является склонность как шунтов, как и нативных коронарных артерий к спазму [30]. Учитывая известные данные о том, что статины способны увеличивать синтез оксида азота, обладающего вазодилататорным действием, перспективным является их использование для профилактики вазоконстрикции [31].

Для пациентов с атеросклерозом активность субклинического воспаления может выступать в качестве самостоятельного маркера неблагоприятного прогноза. Данный факт справедлив и для пациентов с планируемыми вмешательствами на различных сосудистых бассейнах. Так, в одном из исследований [32] оценена прогностическая роль предоперационного уровня СРБ в отношении отдаленных исходов у 843 больных с КШ. У пациентов с низким уровнем предоперационного СРБ (менее 1,0 мг/л) была значительно выше 12-летняя выживаемость (74,1% против 63%) и меньше – частота фатальных сердечно-сосудистых событий (78% против 86,7%), в то время как СРБ бо-

лее 1 мг/л был независимым предиктором поздней смертности от всех причин (относительный риск – ОР 1,6). Показано, что высокий уровень СРБ перед оперативным вмешательством в 6 раз увеличивал 9-месячную смертность у 108 больных со стенозами передней нисходящей артерии [33]. Существуют убедительные данные о том, что статины способны снижать концентрацию СРБ [34–36].

Эффекты короткого курса использования статинов у пациентов, подвергающихся коронарной хирургии, согласуются с данными о том, что прием статинов снижает риск послеоперационной смертности при выполнении крупных некардиологических сосудистых операций [37] и частоту общей смертности и инфаркта миокарда в течение 30 дней после развития острых коронарных синдромов [38]. Данные факты являются подтверждением важной роли плеiotропных эффектов статинов.

По мнению американских исследователей [8, 9], несмотря на существующие рекомендации, более 70% пациентов после выписки из стационара не получают статины. О низкой частоте использования статинов у пациентов после КШ указывают и результаты японского исследования CREDO-Kyoto Registry [39]. В качестве одной из главных причин рассматривается низкий уровень убежденности амбулаторных врачей и пациентов в безопасности такой терапии. Вместе с тем отмена статинов в ближайшем послеоперационном периоде независимо повышала риск поздней госпитальной и постстационарной смертности от всех причин, даже с учетом прекращения послеоперационного лечения β -адреноблокаторами, ацетилсалициловой кислотой и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [40].

Наиболее частые побочные явления – печеночная дисфункция, рабдомиолиз развиваются с частотой 1 случай на 1 млн больных-лет. Убедительные данные о безопасности предоперационной терапии статинами приводятся в серии исследований [41–45]. Так, в исследовании O.Schouten и соавт. у 981 больного, подвергшегося крупной сосудистой операции, оценили влияние статинов на риск развития миопатии. При этом не зафиксировано ни одного случая рабдомиолиза, что позволило утверждать о безопасности периоперационной терапии статинами [46, 47].

В настоящее время отсутствуют исследования, целью которых является сравнительный анализ различных статинов при подготовке пациента к хирургическому вмешательству. Выбор должен определяться наличием доказанных плеiotропных эффектов статинов, в частности противовоспалительных, а также его безопасностью. С позиции этого перспективным может быть использование в предоперационном периоде розувастатина, эффективность и безопасность которого была доказана в серии крупных исследований. Кроме того, одним из аргументов в выборе розувастатина могут быть результаты исследования JUPITER, продемонстрировавшего возможность снижать уровень высокочувствительного СРБ и вероятность развития сердечно-сосудистых событий у пациентов без клинических проявлений атеросклероза [48].

В настоящее время существуют данные о том, что эффекты разных статинов у пациентов хирургического профиля неодинаковы. Применение правастатина в дозе 80 мг в сутки не изменило динамику провоспалительных цитокинов в периоперационном

периоде [49]. Предоперационная терапия симвастином значительно снизила послеоперационный тромбоцитоз [50], в то время как флувастатин снижал умеренно, а правастатин не влиял на уровень тромбоцитов [51, 52]. В некоторых исследованиях доказано [53, 54], что симвастином снижал агрегацию тромбоцитов, в другом [55] – этот эффект симвастина не подтвержден. Существуют данные о том, что острое периоперационное действие аторвастатина (40 мг вечером перед операцией и 40 мг утром в день операции) не снижает увеличения уровня некоторых воспалительных биомаркеров при искусственном кровообращении [56].

Таким образом, если несколько лет назад существовало мнение о том, что пациент, принимающий статины, должен за несколько дней до планируемой операции прекратить его прием, то в настоящее время целесообразно изменить такой подход – пациент перед оперативным вмешательством должен продолжить прием статинов и возобновить его как можно раньше после проведенного вмешательства. Если в хирургическую клинику поступает пациент, не принимавший ранее статины, необходимо их назначить перед операцией для профилактики интра- и послеоперационных осложнений и продолжить такую терапию неопределенно долго.

Роль кардиохирурга в назначении и обосновании приема статинов у пациентов хирургического профиля трудно переоценить. Его мнение в отношении подходов к снижению риска развития новых сосудистых катастроф и профилактике новых хирургических вмешательств очень важно для пациента. Однако кардиохирурги не очень «прогрессивны» в этом отношении – их убежденность в назначении статинов в периоперационном периоде невысока. По-видимому, это связано с тем, что они не наблюдают пациентов в постгоспитальном периоде и опасаются за возможность развития побочных эффектов на фоне лечения статинами в госпитальном периоде. Вместе с тем в настоящее время для пациентов с острым коронарным синдромом доказаны преимущества начала терапии статинами во время госпитализации, а не после выписки из стационара [57]. Целесообразно перенести такой подход и на пациентов хирургического стационара при планировании коронарного шунтирования.

Литература

1. Бокерия ЛА, Зарубина ЕЮ. Возможности прогнозирования развития послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. Грудная и сердеч-сосуд. хирургия. 2006; 2: 21–9.
2. Taggart DP, Browne SM, Halligan PW, Wade DT. Is cardiopulmonary bypass still the cause of cognitive dysfunction after cardiac operations? J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118: 414–21.
3. Abreu JE, Reilly J, Salzano RP et al. Comparison of frequencies of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting with and without the use of cardiopulmonary bypass. Am J Cardiol 1999; 83 (5): 775–6.
4. Pinon P, Kaski JC. Inflammation, atherosclerosis and cardiovascular disease risk. Rev Esp Cardiol 2006; 59 (3): 247–58.
5. Esposito S, Tremolati E, Begliatti E et al. Evaluation of rapid bedside test for the quantitative determination of C-reactive protein. Clin Chem Lab Med 2005; 43: 438–40.
6. Advances in cardiac surgery. Eds. RKarp, HLaks. St. Louis, 1995: 131–67.
7. Patti G, Chello M, Cadura D et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the Armyda-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. Circulation 2006; 114: 1455–61.

8. Clark LL, Ikonomidis JS, Crauford FA. Preoperative statin treatment is associated with reduced postoperative mortality in patients undergoing cardiac surgery: an 8-year retrospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 679–85.
9. Pan W, Pintar T, Anton J et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004; 110 (Suppl. 1): II45–9.
10. Powell BD, Bybee KA, Valeti U et al. Influence of preoperative lipid-lowering therapy on postoperative outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007; 99: 785–9.
11. Thielmann M, Neugauser M, Marr A et al. Lipid-lowering effect of preoperative statin therapy on postoperative major adverse cardiac events after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 1143–9.
12. Ali IS, Butth KJ. Preoperative statin use and outcomes following cardiac surgery. *Int J Cardiol* 2005; 103: 12–8.
13. Christenson JT. Preoperative Lipid-control with simvastatin reduces the risk of postoperative thrombocytosis and thrombotic complications following CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 394–9.
14. Coleman CI, Lucek DM, Hammond J, White CM. Preoperative statins and infectious complications following cardiac surgery. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1783–90.
15. Барбараш Л.С., Шафранская К.С., Иванов С.В. и др. Возможности использования модифицированной шкалы EuroScore в прогнозировании неблагоприятных исходов коронарного шунтирования. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2010; 2: 52–6.
16. Lefer AM, Campbell B, Shin YK et al. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation* 1999; 100: 178–84.
17. Dotani MI, Morise AP, Haque R et al. Association between short-term simvastatin therapy before coronary artery bypass grafting and postoperative myocardial blood flow as assessed by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1107–9.
18. Aboyans V, Labrousse L, Lacroix P et al. Predictive factors of stroke in patient undergoing coronary bypass grafting: statins are protective. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 300–4.
19. Tabata M, Khalpey Z, Pirundini PA et al. Renoprotective effect of preoperative statins in coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007; 100: 442–4.
20. Liakopoulos OJ, Choi Y-H, Haldenwang PL et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30 000 patients. *Eur Heart J* 2008; 29: 1548–59.
21. Marin F, Pascual DA, Roldan V et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2006; 97: 55–60.
22. Mariscalco G, Lorusso R, Klersy C et al. Observational study on the beneficial effect of preoperative statins in reducing atrial fibrillation after coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1158–64.
23. Shantsila E, Watson T, Lip GY. Atrial fibrillation post-cardiac surgery: changing perspectives. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1437–41.
24. Ji Q, Mei Y, Wang X et al. Effect of preoperative atorvastatin therapy on atrial fibrillation following off-pump coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2009; 73: 2244–9.
25. Knayzer B, Abramov D, Natalia B et al. Atrial fibrillation and plasma troponin I elevation after cardiac surgery: relation to inflammation-associated parameters. *J Card Surg* 2007; 22: 117–23.
26. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease. Pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998; 97: 916–31.
27. Holt CM, Francis SE, Newby AC et al. Comparison of response to injury in organ culture of human saphenous vein and internal mammary artery. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1522–8.
28. Muluk SC, Vorp DA, Severyn DA et al. Enhancement of tissue factor expression by vein segments exposed to coronary arterial hemodynamic. *J Vasc Surg* 1998; 27: 521–7.
29. Lievadot J, Murasawa S, Kureishi Y et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* 2001; 108: 399–405.
30. Тепляков А.Т., Мамчур С.Е., Вечерский Ю.Ю. Коронарное шунтирование. Оптимизация восстановительного шунтирования. Томск: Изд-во Томского ун-та 2006; 362.
31. Werda JP, Tremoli E, Massironi P et al. Statins in coronary bypass surgery: rationale and clinical use. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2132–40.
32. Kangasniemi OR, Biancari F, Luukkainen J et al. Preoperative C-reactive protein is predictive of long-term outcome after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 983–5.
33. Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C et al. Preoperative C-reactive protein levels predict 9-month mortality after coronary artery bypass grafting surgery for the treatment of left main coronary artery stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 685–90.
34. Field KM. Effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on high-sensitivity C-reactive protein levels. *Pharmacotherapy* 2005; 25: 1365–77.
35. Prasad K. C-reactive protein (CRP)-lowering agents. *Cardiovasc Drug Rev* 2006; 24: 33–50.
36. Holm T, Andreassen AK, Ueland T et al. Effect of pravastatin on plasma markers of inflammation and peripheral endothelial function in male heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 2001; 87: 815–8.
37. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003; 107: 1848–51.
38. Heesch C, Hamm CW, Laufs U et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1446–52.
39. Furukawa Y, Taniguchi R, Ebara N, Ozasa N. Better survival with statin administration after revascularization therapy in Japanese patients with coronary artery disease. *Circ J* 2008; 72: 1937–45.
40. Collard C D, Body SC, Sberan SK et al. Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 392–400.
41. Biccari BM, Sear JW, Foex P. Statin therapy: a potentially useful perioperative intervention in patients with cardiovascular disease. *Anaesthesia* 2005; 60: 1106–14.
42. Hindler K, Shaw AD, Samuels J et al. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology* 2006; 105: 1260–72.
43. Kartikeyan G, Bhargava B. Managing patients undergoing non-cardiac surgery: need to shift emphasis from risk stratification to risk modification. *Heart* 2006; 92: 17–20.
44. Schouten O, Bax JJ, Dunkelgrun M et al. Statins for the prevention of perioperative cardiovascular complications in vascular surgery. *J Vasc Surg* 2006; 44: 419–24.
45. Dunkelgrun M, Schouten O, Feringa HH et al. Beneficial effects of statins on perioperative cardiovascular outcome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 418–22.
46. Schouten O, Kertai MD, Bax JJ et al. Safety of perioperative statin use in high-risk patients undergoing major vascular surgery. *Am J Cardiol* 2005; 95: 658–60.
47. Werba JP, Tremoli E, Massironi P et al. Statins in coronary bypass surgery: rationale and clinical use. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 2132–40.
48. Ridker PM, Danielson E, Fonseca C et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
49. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A et al. *Circulation* 2003; 107: 2409–15.
50. Christenson JT. Preoperative lipid-control with simvastatin reduces the risk of postoperative thrombocytosis and thrombotic complications following CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 394–9.
51. Osamah H, Mira R, Sorina S et al. Reduced platelet aggregation after fluvastatin therapy is associated with altered platelet lipid composition and drug binding to the platelets. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 77–83.
52. Brojtjersen A, Eriksson M, Larson PT et al. Effects of function in familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 488–98.
53. Davi G, Averna M, Novo S et al. Effect of simvastatin on platelet aggregation and thromboxane B2 synthesis in type IIa hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1989; 79: 79–83.
54. Notarbartolo A, Davi G, Averna M et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 247–51.
55. Brojtjersen A, Eriksson M, Leijb B et al. No influence of simvastatin treatment on platelet function in vivo in patients with hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 273–8.
56. Brull DJ, Sanders J, Rumley A et al. Statin therapy and the acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2001; 88: 431–3.
57. Mubletstein JB, Horne BD, Bair TL et al. Usefulness of in-hospital prescription of statin agents after angiographic diagnosis of coronary artery disease by improving continued compliance and reduced mortality. *Am J Cardiol* 2001; 87: 257–61.

Особенности кардиопротективного действия зофеноприла во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Н.А.Ваулин

Городская клиническая больница №29 им. Баумана, Москва

Резюме. Зофеноприл – один из последних появившихся в арсенале ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) препарат – обладает высокой липофильностью. Это свойство обуславливает высокую и быструю абсорбцию, существенную долю экскреции с желчью и улучшенную проницаемость тканей, ассоциированную с пролонгированным эффектом ингибирования АПФ в тканях организма.

Это же свойство, вероятно, лежит в основе некоторых эффектов зофеноприла, которыми не обладают другие препараты класса. Так, липофильность в сочетании с антиоксидантной активностью обеспечивают оптимальную антигипертензивную эффективность наряду с антиатерогенным действием. Эти два последних свойства, по всей видимости, вносят основной вклад в снижение смертности после инфаркта миокарда (ИМ), убедительно продемонстрированное в серии клинических исследований SMILE.

Рассмотренные здесь свойства зофеноприла еще раз подтверждают идею о том, что не все ИАПФ одинаково эффективны в лечении артериальной гипертензии и вторичной профилактике после ИМ.

Ключевые слова: зофеноприл, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания, вторичная профилактика.

The cardioprotective effect of zofenopril in the secondary prevention of cardiovascular diseases

N.A.Vaulin

Bauman City Clinical Hospital Twenty-Nine, Moscow

Summary. Zofenopril is one of the most recent ACE inhibitors; it shows a high lipophilicity. This property determines its high and rapid absorption, a considerable proportion of excretion with bile and improved tissue permeability associated with the prolonged effect of tissue ACE inhibition.

This property must underlie some effects of zofenopril, which are absent in other drugs of this class. Thus, the combination of lipophilicity and antioxidant activity ensures the optimal antihypertensive efficacy along with antiatherogenic activity.

These two latter properties most probably make a major contribution to a reduction in death rates after myocardial infarction, as conclusively demonstrated in a series of SMILE clinical trials.

The above properties of zofenopril support once again the idea that not all ACE inhibitors are equally effective in the treatment of arterial hypertension and in secondary prevention after myocardial infarction.

Key words: zofenopril, ACE inhibitors, essential hypertension, myocardial infarction, coronary heart disease, cardiovascular diseases, secondary prevention.

Сведения об авторе

Ваулин Николай Александрович – канд. мед. наук, врач-кардиолог. E-mail: vau@medi.ru

В настоящее время у существенной доли пациентов с гипертонической болезнью цифры артериального давления (АД) все еще плохо контролируются, несмотря на прием различных гипотензивных средств [1]. Причинами здесь могут быть как внутренние факторы в виде необратимого поражения органов-мишеней, так и внешние причины. К последним можно отнести низкий комплаенс (желание пациента следовать предписаниям врача) больного и/или инертность врачей, вовлеченных в лечение этой группы пациентов. Какой бы ни была причина, очевидно, что неадекватный контроль АД – основная проблема, которую можно решить только комплексными мерами – изменением образа жизни и оптимальным режимом гипотензивной терапии, поэтому гипотензивное средство, способное снижать АД без нежелательных влияний на метаболизм и которое можно принимать 1 раз в день, может оказаться наи-

более подходящим для пациентов среднего возраста с неосложненным течением гипертонии [2]. Отличная переносимость препарата очень важна для таких пациентов, поскольку она во многом определяет комплаенс, особенно если учесть, что у большинства больных описываемой группы гипертония зачастую протекает бессимптомно.

А вот у пациентов старше 50 лет с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), требующих более одного гипотензивного средства, помимо хорошего комплаенса к гипотензивному препарату, предъявляется еще ряд важных требований, среди которых – хорошая совместимость с другими гипотензивными средствами или даже возможность комбинации двух средств в одной лекарственной форме в фиксированной комбинации. Помимо хорошего контроля за уровнем АД такое лекарство должно обладать органопротективными свойствами [3].

Зофеноприл соответствует практически всем вышеперечисленным требованиям. При его применении удастся достичь адекватного уровня АД в большинстве случаев, в том числе и при использовании в качестве монотерапии (рис. 1) [19].

Зофеноприл хорошо переносится пациентами и без проблем сочетается с большинством гипотензивных средств. Препарат выпускается в виде фиксированной комбинации с гидрохлоротиазидом. Кроме того, зофеноприл повышает чувствительность тканей к инсулину, тем самым может предотвращать развитие сахарного диабета (СД) типа 2 у больных артериальной гипертензией (АГ), препятствует поражению органов-мишеней. В случае если пациент уже страдает СД и/или имеют место поражения органов-мишеней, зофеноприл способствует достижению адекватного метаболического контроля и/или замедляет прогрессирующее сосудистое и органное повреждение. Эти эффекты в основном связывают со следующими факторами:

- высокой липофильностью (быстро проникает в сосудистую стенку и ткани);
- пролонгированной гипотензивной активностью;
- наличием в молекуле сульфгидрильной группы, что придает зофеноприлу выраженную антиоксидантную активность [4] и тем самым может оказывать дополнительный защитный эффект, независимый от гипотензивного действия.

Фармакокинетика

Абсорбция зофеноприла при приеме внутрь составляет 80–90% [5], биодоступность зофеноприлата (после приема дозы зофеноприла) – 100%. Максимальная концентрация препарата достигается через 0,3–0,9 ч после приема внутрь, время полувыведения составляет 5–7 ч, однако в тканях сердца и сосудов зофеноприл задерживается на 24 ч и дольше. Около 95% принятой дозы подвергается гидролизу после первого прохождения, причем большая часть гидролизуется в стенках кишечника (87%), меньшая – в печени (<10%) и легких (<2%). Зофеноприл выводится почками (67%), печенью (18%) и небольшая часть (7%) – через желудочно-кишечный тракт с каловыми массами.

Можно говорить о том, что зофеноприл – это пролекарство, которое быстро и полностью абсорбируется и трансформируется в активный зофеноприлат при пероральном приеме. Характеризуется быстрой диффузией в ткани и длительным временем полувыведения из плазмы и особенно из тканей. Экскреция лекарства осуществляется преимущественно через почки и отчасти печень.

Эффективное ингибирование сердечного и тканевого АПФ зофеноприлом

Зофеноприл является пролекарством, которое деэстерифицируется с образованием активного ИАПФ – зофеноприлата. Как зофеноприл, так и зофеноприлат – это высоколипофильные вещества в отличие от других препаратов этого класса [6]. Это приводит к более активному ингибированию циркулирующего и тканевого АПФ. В эксперименте *in vivo* зофеноприл индуцировал дозозависимое ингибирование сосудистого ответа на ангиотензин I в 6–10 раз сильнее, чем каптоприл [7].

В стенке аорты ингибирующая активность зофеноприла сохраняется на протяжении более 4 дней, что

гораздо дольше, чем у других препаратов класса. Продолжительный ингибирующий эффект зофеноприла на сосудистый АПФ коррелирует с долгосрочным гипотензивным эффектом. Однако наибольшие различия по длительности эффекта зофеноприла и других ИАПФ отмечены в ткани сердца. Так, в одном из исследований зофеноприл показал максимальное ингибирование сердечного АПФ через 8 ч после приема, которое сохранялось на достаточном уровне через 24 ч [8] (рис. 2).

Очевидно, что влияние зофеноприла на сердце выражено в большей степени, чем у других часто назначаемых представителей класса. Именно этим можно объяснить данные клинических исследований о выраженном снижении смертности и заболеваемости у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне приема зофеноприла [9].

Сульфгидрильная группа и антиоксидантная активность зофеноприла

ИАПФ, содержащие сульфгидрильную группу, обладают антиоксидантной активностью, утилизируя супероксидные анионы [10] и несупероксидные радикалы [17]. Кроме того, они снижают продукцию эндотелина-1 и превращение NO в эндогенный оксидант пероксинитрит [4]. При сравнении с другими ИАПФ видно, что зофеноприл обладает гораздо более выраженной антиоксидантной активностью, что отчасти можно объяснить наличием именно сульфгидрильной группы в его молекуле, отчасти тем, что другой широкоизвестный ИАПФ, обладающий сульфгидрильной группой, – каптоприл – лишь немного превосходит лизиноприл и эналаприл по антиоксидантной активности. Есть предположение, что превосходство зофеноприла связано с сочетанием двух факторов, а именно – наличием сульфгидрильной группы в составе молекулы и высокой липофильностью.

Данные экспериментальных работ на животных говорят о том, что рассмотренные выше эффекты зофеноприла в моделях ишемии-реперфузии приводят к уменьшению зоны инфаркта [11] независимо от гемодинамического действия. Конечно, результаты экспериментальных работ нельзя напрямую переносить на клиническую практику. Однако существующие данные клинических исследований подтверждают антиишемические свойства зофеноприла.

Зофеноприл и сердечно-сосудистые заболевания

Единственный путь блокировать вредное воздействие факторов риска на ССЗ – предотвратить их появление. Однако если эти факторы присутствуют и уже привели к развитию ИБС, поражению почек или сосудов головного мозга, остается единственно возможное вмешательство – затормозить их развитие. Это можно сделать с помощью лекарств, которые будут не только воздействовать на факторы риска, но и на механизмы уже развившегося заболевания. И вновь зофеноприл соответствует таким требованиям. Он легко диффундирует через сосудистую стенку в ткани в силу своей липофильности. Благодаря длительному времени полувыведения зофеноприл обеспечивает долговременную защиту органов. Наконец, сульфгидрильная группа, входящая в молекулу зофеноприла, обеспечивает выраженные анти-

Рис. 1. Антигипертензивное действие зофеноприла [19].

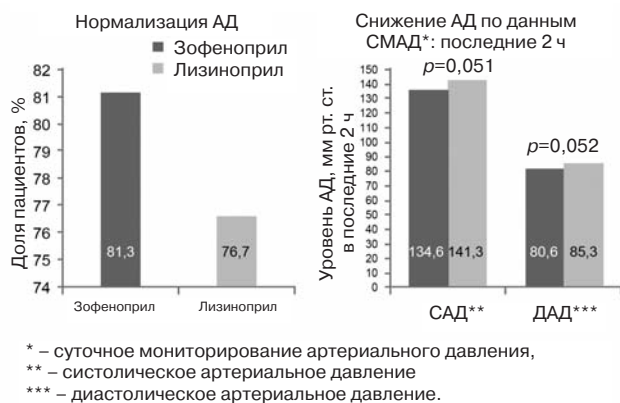


Рис. 2. Зофеноприл: высоколипофильный препарат с выраженной АПФ-ингибирующей активностью по сравнению с другими ИАПФ [8].

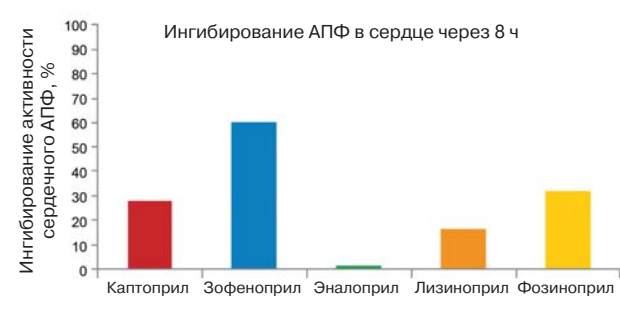
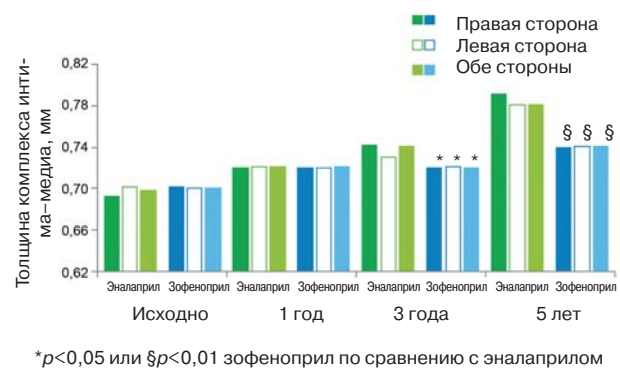


Рис. 3. Зофеноприл уменьшает прогрессирование атеросклероза [12].



оксидантные и противовоспалительные эффекты. Так, результаты одного из клинических исследований показали, что прием зофеноприла в течение 5 лет по 30 мг 1 раз в день приводил не только к значимому снижению АД, но и замедлению прогрессирования атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью [12] (рис. 3), а применение эналаприла (20 мг 1 раз в день), молекула которого не содержит сульфгидрильной группы, хотя и обеспечивало аналогичное снижение АД, не влияло на прогресс атеросклероза.

Еще более интересен тот факт, что высокая липофильность в сочетании с SH-группой препятствует развитию повреждения панкреатических островков и улучшает чувствительность тканей к инсулину.

В экспериментальных исследованиях зофеноприл в отличие от эналаприла существенно замедлял начало диабета на примере модели у мышей со спонтанно развивающимся СД [13] (рис. 4).

Рис. 4. Зофеноприл достоверно улучшает метаболизм глюкозы в эксперименте (модель: NOD-мыши, диабет без ожирения) [13].

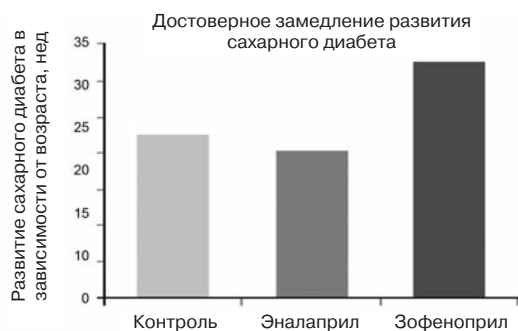
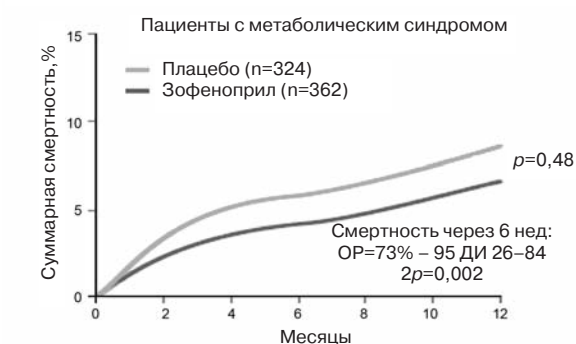


Рис. 5. Зофеноприл особенно эффективен у больных с метаболическим синдромом после ОИМ [9].



Конечно, данные эксперимента нельзя переносить на клиническую практику, но очень важно отметить, что в крупном многоцентровом клиническом исследовании SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation – Оценка долгосрочного выживания после инфаркта миокарда) [14] зофеноприл достоверно снижал смертность. Причем наиболее выраженным это снижение было в группе больных с метаболическим синдромом.

Защитные эффекты зофеноприла четко связаны с его действием на сердечно-сосудистую систему и метаболизм. Несмотря на то что уменьшение смертности регистрировалось протоколом только к концу исследования, кривые выживаемости начали расходиться уже через несколько недель после начала приема препарата (смертность через 6 нед: –73%, 95% доверительный интервал – ДИ – 26–84, 2 $p=0,002$) (рис. 5).

И экспериментальные, и клинические данные о суррогатных и твердых клинических конечных точках свидетельствуют о том, что зофеноприл может оказывать значимый защитный эффект не только за счет гипотензивного действия, но и через положительное воздействие на механизм заболевания. Это было продемонстрировано в различных клинических ситуациях, но наиболее отчетливо – при АГ и ИБС.

Применение зофеноприла при остром инфаркте миокарда

За последние 10–15 лет получены убедительные доказательства того, что применение ИАПФ после ИМ сопровождается значительным улучшением клинических исходов. Причем наиболее существенный эффект в этой ситуации ИАПФ оказывают у пациен-

тов с нарушенной функцией левого желудочка (ЛЖ).

Для оценки роли зофеноприла в лечении различных групп пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) была организована крупная исследовательская программа SMILE по оценке выживаемости при ИМ на протяжении длительного времени. В программе SMILE, представлявшей собой последовательность исследований, проведенных различными методами и позволяющих оценить различные клинические конечные точки по безопасности и эффективности, участвовали различные группы больных ОИМ. В соответствии с доклиническими данными многие из этих клинических исследований были задуманы для проверки гипотезы об отличиях фармакологического профиля зофеноприла, способных обеспечить дополнительный клинический эффект, не связанный напрямую с ингибированием АПФ.

Профиль безопасности зофеноприла у пациентов с ИМ: пилотное исследование SMILE

Первый опыт применения зофеноприла при ОИМ был получен в группе высокого риска, состоявшей из 200 пациентов с ОИМ различной локализации, не получивших тромболитической терапии, которых рандомизировали для приема зофеноприла по 30–60 мг 2 раза в сутки или обычных методов лечения, не включающих ИАПФ. Пациентов включали в исследование в течение 24 ч после развития клинических проявлений ИМ, в дополнение к стандартной терапии проводили активное лечение в течение 12 мес.

Основная конечная точка в исследовании была ориентирована на оценку безопасности и включала все смерти, развитие несмертельных сердечно-сосудистых осложнений, а также серьезных нежелательных явлений. Лечение зофеноприлом сопровождалось статистически значимым снижением доли пациентов, у которых развились указанные конечные точки. Более того, было получено снижение частоты развития большинства компонентов по отдельности. При лечении зофеноприлом была выявлена тенденция к снижению смертности. Лечение зофеноприлом сопровождалось уменьшением частоты развития и вторичных конечных точек: приступов стенокардии, случаев развития/нарастания сердечной недостаточности и желудочковых аритмий. Более того, в пилотном исследовании SMILE не было выявлено нежелательного взаимодействия зофеноприла с внутривенно вводимыми нитратами в отношении АД. Это позволило предположить, что лечение зофеноприлом может быть безопасным и, вероятно, более эффективным в сравнении с другими препаратами этой группы, рекомендуемых для лечения ОИМ. Таким образом, положительные результаты, полученные в пилотном исследовании SMILE, свидетельствовали о необходимости проведения более крупного исследования для оценки влияния зофеноприла на смертность и частоту развития осложнений при ОИМ.

Влияние зофеноприла на смертность и частоту развития сердечной недостаточности: исследование SMILE

Исследование SMILE было разработано для проверки гипотезы о том, что назначение зофеноприла в течение 24 ч после развития клинических проявлений позволит улучшить клинические исходы при

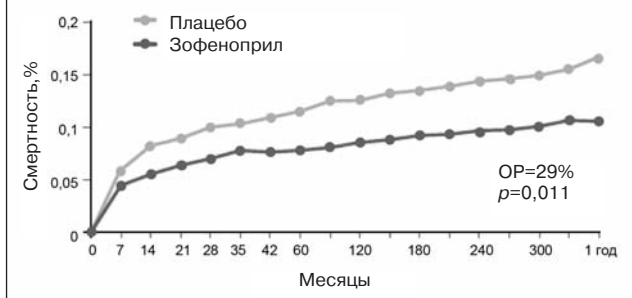
остром переднем ИМ у пациентов из группы высокого риска, не получавших тромболитической терапии вследствие поздней госпитализации или наличия противопоказаний [15]. Пациентов (n=1556) с передним ОИМ, не получавших тромболитической терапии, рандомизировали к приему 7,5 мг зофеноприла или плацебо в течение 24 ч после развития клинических проявлений ОИМ. Дозу препарата постепенно повышали каждые 48 ч до 15–30 мг 2 раза в сутки либо плацебо до тех пор, пока систолическое АД (САД) сохранялось на уровне выше 100 мм рт. ст. Первичной конечной точкой в данном испытании служила сумма случаев смертей и случаев развития тяжелой сердечной недостаточности в течение 6 нед терапии. Конечные точки были зарегистрированы у 10,6% пациентов из группы плацебо и у 7,1% пациентов из группы зофеноприла. Снижение относительного риска (COP) составило 32,7% при 95% ДИ (6,8–51,4%). При индивидуальном анализе конечных точек снижение смертности в эти сроки в группе фозиноприла оказалось недостоверным, а основное влияние на общий результат оказало существенное снижение числа случаев развития тяжелой застойной сердечной недостаточности (ЗСН).

При этом снижение смертности при лечении зофеноприлом было неравномерным в ходе исследования и преимущественно наблюдалось в первые 24–48 ч после рандомизации. Аналогичные данные были получены в исследованиях GISSI-3 и ISIS-4 для других ИАПФ. Это позволяет предположить, что наибольший эффект от подавления АПФ, который можно получить в раннюю фазу ИМ, нельзя объяснить только предотвращением ремоделирования ЛЖ, которое обычно наблюдается при лечении ЗСН ИАПФ и, вероятно, связано с взаимодействием ряда кардиопротективных механизмов препаратов. Тем самым подтверждается предположение о том, что выраженность блокады тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) должна иметь непосредственное значение для терапевтического действия ИАПФ при ОИМ и подчеркивается значение доклинических данных, свидетельствующих о важной роли зофеноприла в качестве кардиопротективного препарата даже по сравнению с различными препаратами того же класса.

При анализе вторичных конечных точек в исследовании SMILE частота развития стенокардии и несмертельного ИМ оказалась в обеих группах сходной, а частота развития ЗСН при лечении зофеноприлом снижалась на 29,6% (при 95% ДИ 1,1–49,9%). Этот эффект зофеноприла сохранялся и при выделении подгруппы пациентов, не имевших в момент госпитализации клинических проявлений ЗСН. Еще одной конечной точкой стала общая смертность через 12 мес, которая была статистически значимо ниже в группе зофеноприла в сравнении с плацебо (рис. 6): 14,2 и 10,0% соответственно (ОР составил 29,4% при 95% ДИ 7,2–46,3%).

Различие между группами по общей смертности в основном было обусловлено снижением смертности от ЗСН (28,5% против 35,1%) и частоты внезапной смерти (12,9% против 22,5%), что также подчеркивает кардиопротективное действие зофеноприла при ИМ. При анализе кривых выживаемости методом Каплана–Мейера было показано продолжавшееся в течение всего периода наблюдения расхождение кривых,

Рис. 6. Снижение смертности на фоне терапии зофеноприлом [9].



в том числе и после прекращения двойного слепого этапа лечения (через 6 нед). Аналогичные данные об отсроченном действии ИАПФ на смертность, хотя и менее выраженным, были выявлены в исследовании GISSI-3, в котором лизиноприл снижал смертность спустя 6 нед (окончание лечения), а также частоту достижения комбинированного критерия исхода – смерти и развития дисфункции ЛЖ или сердечной недостаточности спустя 6 мес. Особенно важно, что данные исследования SMILE хорошо согласуются с результатами расширенного исследования эффективности рамиприла при ОИМ – AIREX (Acute Infarction Ramipril Efficacy). Представленные данные независимо свидетельствуют о связи эффективности ИАПФ при ИМ с благоприятным влиянием на структурное и функциональное ремоделирование сердца и сосудистой системы. Этот эффект развивается на ранних этапах при назначении препарата в острой фазе ИМ и сохраняется со временем.

Действие зофеноприла при ИМ в группе высокого риска

В исследовании SMILE действие зофеноприла оценивали в ряде заранее определенных подгрупп пациентов высокого риска: у пожилых пациентов, у страдающих АГ, СД или стенокардией, у перенесших ИМ.

У пожилых лиц влияние терапии зофеноприлом на основную и вторичные конечные точки сопоставимо с эффектом у пациентов среднего возраста, коррекции дозы препарата не требовалось.

Артериальная гипертензия (АГ) была в анамнезе у 30% больных ОИМ, клинические исходы у них удавалось значительно улучшить приемом препаратов, улучшающих контроль АД и сохраняющих функцию желудочков. Из 1441 пациента, участвовавшего в исследовании SMILE и обеспечившего контроль АД, гипертензия в анамнезе имела у 565 (39,2%). Через 6 нед лечения относительный риск смерти или развития тяжелой ЗСН в группе лиц с гипертензией, принимавших зофеноприл, снижался до 40% (COP 0,60 при 95% ДИ 0,45–0,81, $2p < 0,05$). Через 1 год риск смерти в этой группе снижался до 39% (COP 0,61 при 95% ДИ 0,23–0,89, $2p < 0,05$). Частота развития легкой и среднетяжелой ЗСН в течение 6 нед лечения в группе с сопутствующей АГ при лечении зофеноприлом также статистически значимо снижалась (14,1% против 9,4% соответственно; $2p < 0,05$). Выраженность терапевтического действия зофеноприла значительно увеличивалась на фоне АГ в анамнезе по сравнению с нормотензивными пациентами, вероятно, благодаря дополнительному влиянию более тщательного контроля АД. Сравнимые результаты о большей эффек-

тивности ИАПФ на фоне гипертензии при ИМ опубликованы по данным исследований TRACE (Transition Region and Coronal Explorer) и AIRE (The Acute Infarction Ramipril Efficacy). Это дополнительное влияние может быть обусловлено подавлением ИАПФ развития и прогрессирования ИАГ и ИБС.

Применение ИАПФ после ИМ позволяет улучшить состояние пациентов с СД. Наличие СД сопровождается очень высоким риском развития ССЗ, значительным повышением смертности и частоты развития осложнений ИБС по сравнению с пациентами без диабета. Более того, внутрибольничная смертность и частота развития осложнений значительно увеличиваются при развитии на фоне СД ИМ. В различных клинических исследованиях показано, что общий прогноз при этом может значительно улучшаться на фоне применения ИАПФ. В исследовании SMILE изучали влияние лечения зофеноприлом после ИМ в группе больных СД [16]. В группе, состоящей из 1512 пациентов, включенных в исследование, СД был выявлен у 303 (20,0%) и сопровождался более высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений в течение периода наблюдения. В группе больных диабетом 6-недельное двойное слепое лечение зофеноприлом по сравнению с плацебо статистически значимо снижало частоту развития как первичной конечной точки, так и тяжелой ЗСН в течение 6 нед.

Эффект гипотензивной терапии у больных СД был более выраженным, чем у больных с нормальным уровнем сахара в крови. Снижение абсолютной частоты развития осложнений, наблюдавшееся в исследовании SMILE, было аналогичным полученному в более крупной (более 2700 пациентов) подгруппе больных СД в рамках исследования GISSI-3, в котором это различие достигло уровня статистической значимости. Эти положительные результаты подтвердились и в группе больных диабетом в исследовании TRACE, в котором эффективность ИАПФ в отношении выживаемости сохранялась в течение периода наблюдения, в среднем составившего 26 мес.

Другой важный аспект терапии ИМ зофеноприлом выявлен при анализе подгрупп в исследовании SMILE: клинический эффект зофеноприла был достоверно выше на фоне сохранявшихся приступов стенокардии или при наличии в анамнезе ИМ. Благоприятное влияние зофеноприла в этих группах пациентов, вероятно, обусловлено как подавлением АПФ, так и многими перечисленными выше кардиопротективными факторами, препятствующими прогрессированию ИБС и атеросклероза в целом.

Безопасность лечения зофеноприлом при ИМ

Помимо клинической эффективности лечение ОИМ зофеноприлом сопровождалось хорошим профилем безопасности. В исследовании SMILE частота развития артериальной гипотонии на фоне приема зофеноприла была выше, чем на фоне плацебо (17,1% против 8,9%, $p < 0,001$), но это нежелательное явление только в небольшом количестве случаев стало причиной отмены лечения (3,9% против 2,7%, соответственно). Тяжелые нежелательные явления при лечении зофеноприлом развивались несколько реже, чем на фоне плацебо (15,7% против 17,3%, соответственно). Среди других тяжелых нежелательных

явлений в 1 случае (против 0) была описана тяжелая почечная недостаточность и в 3 случаях (против 1) – выраженный кашель. Случаев развития ангионевротического отека и значимых изменений гематологических показателей не было выявлено ни в одной из групп.

Сопоставление различных ИАПФ при лечении ОИМ

Выявление в исследовании SMILE ранних и отсроченных благоприятных клинических эффектов зофеноприла в определенной группе больных, а также вероятность того, что различия фармакологического профиля различных ИАПФ могут иметь клиническое значение, послужили основанием для проведения в рамках проекта SMILE дополнительного исследования. Исследование SMILE-2 было проведено с основной целью: сравнить 2 ИАПФ и оценить их относительную безопасность и эффективность при ИМ на фоне тромболитической терапии [17].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SMILE-2 было проведено у 1024 пациентов с ИМ (менее 12 ч после развития симптомов), получивших тромболитическую терапию. Основная цель исследования – сравнить частоту развития выраженной лекарственной АГ (определяемой как САД < 90 мм рт. ст.) у пациентов, получающих зофеноприл по 30–60 мг/сут и лизиноприл по 5–10 мг/сут; один из препаратов с плацебо второго лекарства назначали в течение 12 ч после окончания тромболиза.

Как показали результаты исследования SMILE-2, общая частота развития выраженной гипотонии при лечении зофеноприлом оказалась достоверно ниже (10,9%), чем при лечении лизиноприлом (11,7%, $p=0,38$). Частота развития выраженной лекарственной гипотонии (первичный критерий исхода) была статистически значимо ниже при лечении зофеноприлом (6,7% против 9,8%; $2p=0,048$). Можно предположить, что меньшая частота развития выраженной лекарственной гипотонии при лечении зофеноприлом не зависит от выраженности подавления АПФ, а может объясняться различной степенью подавления разрушения брадикинина лизиноприлом и зофеноприлом. Согласно доклиническим данным, гемодинамические влияния зофеноприла, которые часто наблюдаются при ранних гипотонических реакциях во время ИМ, особенно при лечении стрептокиназой, должны в меньшей степени зависеть от подавления разрушения брадикинина. Меньшая выраженность снижения АД, наблюдавшаяся в острую фазу ИМ в результате меньшего поступления тканевого брадикинина, должна в постинфарктном периоде компенсироваться наличием в молекуле зофеноприла SH группы, которая может влиять на появление или функциональную роль NO на уровне эндотелия.

При анализе дополнительных конечных точек в исследовании SMILE-2 следует отметить, что смертность в течение 6 нед, частота развития основных сердечно-сосудистых осложнений, а также показатели безопасности между группами зофеноприла и лизиноприла статистически значимо не различались. Исследование SMILE-2 позволило получить дополнительную информацию о применении ИАПФ, особенно зофеноприла при ОИМ. Более того, результаты исследования SMILE-2 показали, что зофеноприл при ОИМ на фоне тромболитической терапии безопасен

и при назначении по опробованной схеме подбора дозы крайне редко вызывает выраженную гипотонию даже по сравнению с таким высокоэффективным ИАПФ, как лизиноприл.

Зофеноприл при ИМ: внедрение результатов исследований в клиническую практику

Значение ИАПФ при ИМ было показано в последние 15 лет в ряде клинических испытаний, которые можно разделить на 2 категории: длительные исследования, в которых участвовали пациенты с признаками дисфункции ЛЖ, и исследования, в которых ИАПФ назначали, не отбирая пациентов по этому критерию, в течение нескольких первых дней на срок 5–6 нед. В 3 длительных исследованиях в группе высокого риска: SAVE, AIRE, TRACE лечение ИАПФ в течение 3 лет обеспечивало сохранение жизни 40–70 пациентам из 1000 пролеченных. В исследованиях, где ИАПФ назначали на ранних сроках ИМ независимо от дисфункции ЛЖ (GISSI-3, ISIS-4, CCS-1, CONSENSUS2), лечение обеспечивало сохранение жизни примерно 5 пациентам из 1000 пролеченных.

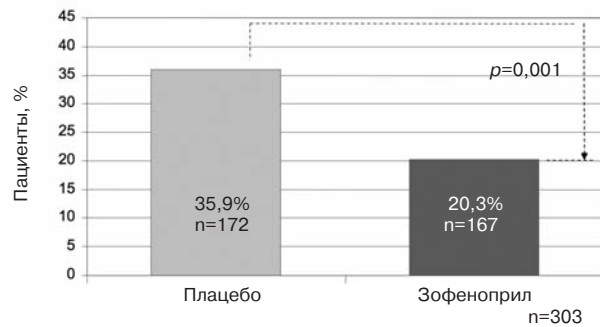
Исследование SMILE в некоторой степени закрывает разрыв между этими двумя группами исследований и свидетельствует об увеличении выживаемости и снижении частоты развития ЗСН – тревожного осложнения ИМ, сопровождающегося сохранением жизни примерно 15 пациентов из 1000 пролеченных.

Спектр переносимости зофеноприла при ОИМ, по данным исследования SMILE-2, может способствовать увеличению доли пациентов, которым показано раннее назначение ИАПФ, и тем самым стимулировать более широкое применение ИАПФ в общей популяции больных ЗСН. В будущем перечень преимуществ лечения зофеноприлом может быть расширен в той же группе пациентов – от предотвращения дисфункции ЛЖ до профилактики ишемии миокарда. Эти преимущества, а также обеспечение адекватного контроля АД приведут к значительному увеличению возможностей контроля факторов риска и улучшению прогноза при клинически значимых ССЗ.

Эффекты зофеноприла на ишемию миокарда у пациентов, перенесших ИМ с сохранной функцией ЛЖ: результаты исследования SMILE-ISCHEMIA

Исследование SMILE-ISCHEMIA [18] было предпринято с целью оценить эффекты терапии зофеноприлом на выраженность проявлений ишемии у пациентов с сохранной функцией ЛЖ после ОИМ. Целью этого многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования было изучение кардиопротективных свойств зофеноприла у пациентов после ИМ с сохранной функцией ЛЖ сердца. Было включено 349 пациентов с АГ (САД > 100 мм рт. ст.) после ИМ, перенесенного в ближайшие 6 (± 1) нед с сохранной функцией ЛЖ. На основании рандомизации пациенты в течение 6 мес получали либо зофеноприл 30 или 60 мг в день ($n=177$), либо плацебо ($n=172$). Начальная доза препарата составляла 7,5 мг 2 раза в день и постепенно повышалась до 30 мг 2 раза в день, если позволяло САД. В стандартную сопутствующую терапию входили β -блокаторы (>65%), статины (>30%), нитраты (>80%), антитромбоцитарные средства (>90%), а при необходимости – антагонисты кальция, инотропные

Рис. 7. Снижение общего числа эпизодов ишемии после ИМ через 6 мес приема зофеноприла [18].**



** – Совокупность случаев клинически значимых изменений сегмента ST–T при суточном мониторингировании ЭКГ, появления изменений на ЭКГ или симптомов стенокардии во время нагрузочного теста, развитие повторного ИМ, появление показаний для реваскуляризации в связи со стенокардией.

агенты, диуретики и антикоагулянты. Различий по сопутствующей терапии не было исходно и на протяжении всего исследования.

Первичной комбинированной конечной точкой было любое клинически значимое проявление ишемии, оговоренное в протоколе: 1) появление патологических изменений сегмента ST–T во время суточного амбулаторного мониторингирования электрокардиографии (ЭКГ); 2) появление отклонений на ЭКГ или стенокардии во время нагрузочного теста; 3) развитие повторного ИМ; 4) появление показаний для реваскуляризации коронарных артерий.

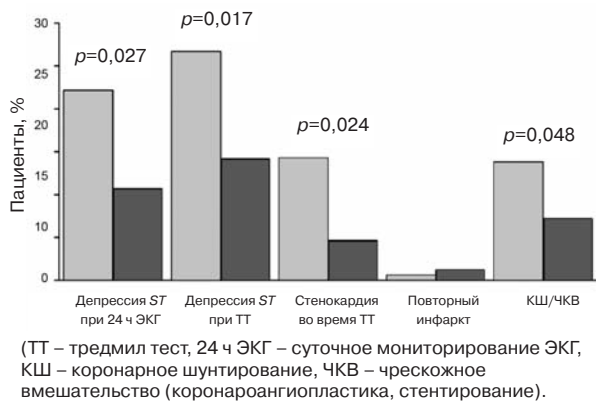
В результате первичная конечная точка (рис. 7) зарегистрирована у 20,3% пациентов, получавших зофеноприл, и у 35,9% – получавших плацебо ($p=0,001$). При этом уровень АД, фракция выброса ЛЖ и сопутствующая терапия к концу исследования не различались. В контрольной группе частота ишемических изменений на ЭКГ при суточном мониторингировании была достоверно выше, чем на фоне применения зофеноприла (26,3% против 11,7%, $p=0,008$). В группе зофеноприла было меньше жалоб на стенокардию (4,7 против 14,3%; $p=0,017$) и меньше серьезных желудочковых аритмий (3,8 против 10,5%; $p=0,048$). Изменения индивидуальных компонентов первичной конечной точки представлены на рис. 8.

Частота серьезных («больших») коронарных событий снизилась на фоне лечения зофеноприлом и составила 4,5% против 12,7% в группе плацебо ($p=0,041$). Частота развития и прогрессирования сердечной недостаточности тоже была ниже в группе вмешательства.

Таким образом, исследование SMILE-ISCHEMIA стало первым, где прицельно изучалась роль ингибирования АПФ непосредственно в отношении симптомов и признаков транзиторной ишемии миокарда у пациентов, перенесших ИМ, но не имевших других показаний для назначения ИАПФ (например, сердечной недостаточности или неконтролируемой гипертонии).

В данном случае кардиопротективный эффект по меньшей мере частично не зависел от воздействия на АД, поскольку, как было сказано выше, АД в конце исследования достоверно не различалось между группами. А это предполагает, что лекарство может влиять на прогноз не только посредством гемодинамических эффектов, но и за счет других своих свойств.

Рис. 8. Частота развития событий, входящих в первичную конечную точку через 6 мес применения плацебо (серые столбики) или зофеноприла (черные столбики) [18].



При сравнении с предшествующими рандомизированными контролируемыми исследованиями, рассмотренными выше, результаты SMILE-ISCHEMIA выглядят впечатляюще. Относительно краткосрочное лечение зофеноприлом пациентов с недавно перенесенным ИМ и сохранной функцией ЛЖ привело к снижению первичной конечной точки (любых проявлений ишемии) на 44%, а комбинированных клинических исходов (смерть, сердечная недостаточность, гипотония или гипертония) – на 65%. Эти результаты соответствуют данным SMILE-1, где раннее назначение зофеноприла после ИМ в дозах от 7,5 до 30 мг 2 раза в день снижало риск смерти или развития сердечной недостаточности за 6 нед терапии на 34%. Через 1 год наблюдения смертность была ниже на 33% в сравнении с контрольной группой.

Результаты SMILE-ISCHEMIA расширяют показания для назначения зофеноприла с целью кардиопротекции и предотвращения коронарных событий как на ранних, так и на поздних сроках после перенесенного ИМ. Согласно этим результатам зофеноприл может быть рекомендован в качестве средства вторичной профилактики у пациентов с ИБС, перенесших ИМ.

Закключение

После внедрения в клиническую практику ацетилсалициловой кислоты только 2 группы препаратов могут посоревноваться по уровню вклада в терапию ССЗ за последние 2 десятилетия. За это время большое число ИАПФ было выпущено на рынок. Все они различаются между собой по химической структуре, выраженности эффекта, средству к тканям организма, фармакокинетике, наличию дополнительных эффектов. Однако для достоверного определения различий по клиническому эффекту нам не хватает крупных многоцентровых клинических исследований по прямому сравнению разных ИАПФ.

Сейчас нам известно, что зофеноприл – один из последних появившихся в арсенале ИАПФ – обладает высокой липофильностью. Это свойство обуславливает высокую и быструю абсорбцию, существенную (18%) долю экскреции с желчью и улучшенную проницаемость тканей, ассоциированную с пролонгированным эффектом ингибирования АПФ в тканях организма.

Это же свойство, вероятно, лежит в основе некоторых эффектов зофеноприла, которыми не обладают

другие препараты класса. Так, липофильность в сочетании с антиоксидантной активностью обеспечивают оптимальную антигипертензивную эффективность наряду с антиатерогенным действием.

Эти 2 последние свойства, по всей видимости, вносят основной вклад в снижение смертности после ИМ.

Рассмотренные здесь свойства зифеноприла еще раз подтверждают идею о том, что не все ИАПФ одинаково эффективны в лечении АГ и вторичной профилактики после ИМ.

Литература

1. Redon J, Brunner HR, Ferri C et al. Practical solutions to the challenges of uncontrolled hypertension: a white paper. *J Hypertens Suppl* 2008; 26 (4): S1–14.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the 2. Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25 (6): 1105–87.
3. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009; 18 (6): 308–47.
4. Desideri G, Grassi D, Croce G et al. Different effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on endothelin-1 and nitric oxide balance in human vascular endothelial cells: evidence of an oxidant-sensitive pathway. *Mediators Inflamm* 2008; 305087.
5. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovascular Drug Reviews* 1999; 17 (2): 115–33.
6. Ranadive SA, Chen AX, Serajuddin ATM. Relative lipophilicities and structural pharmacological considerations of various angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. *Pharm Res* 1992; 9: 1480–6.
7. DeForrest JM, Waldron TL, Krapcho J et al. Preclinical pharmacology of zofenopril, an inhibitor of angiotensin I converting enzyme. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13: 887–94.
8. Cushman DW, Wang FL, Fung WC et al. Comparisons in vitro, ex vivo, and in vivo of the actions of seven structurally diverse inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE). *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 115S–131S.
9. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332 (2): 80–5.
10. Liu X, Engelman RM, Rousou GA et al. Attenuation of myocardial reperfusion injury by sulfhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6 (4): 437–43.
11. Evangelista S, Manzini S. Antioxidant and cardioprotective properties of the sulphhydryl angiotensin converting enzyme inhibitor zofenopril. *J Int Med Res* 2005; 33 (1): 42–54.
12. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ et al. Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. *Am Heart J* 2008; 156 (6): 1154 e1–8.
13. Bucci M, Roviezzo F, Brancialeone V, et al. ACE-inhibition ameliorates vascular reactivity and delays diabetes outcome in NOD mice. *Vascul Pharmacol* 2008; 49 (2–3): 84–90.
14. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. The Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1995; 332 (2): 80–5.
15. Borghi C, Baccelli S, Esposti DD et al. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. SMILE Study Investigators. *Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation*. *Am J Hypertens* 1999; 2: 665–72.
16. Borghi C, Baccelli S, Esposti DD et al. SMILE Study: Effects of the early ACE inhibition in diabetic nonthrombolized patients with anterior acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2003; 26: 1862–8.
17. Borghi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003; 45: 80–7.
18. Claudio Borghi, MD, and Ettore Ambrosioni, MD, on behalf of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study Group Bologna, Italy. *Am Heart J* 2007; 153: 445. e7244. e14.
19. Malacco E. *Clin Drug Invest* 2005; 25 (3): 175–82.

*

Перспективы клинического применения новой фиксированной комбинации – препарата Ко-Эксфорж в лечении артериальной гипертензии

М.Г.Бубнова

ФГУ Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины
Минздравсоцразвития РФ

Резюме. В представленном обзоре рассматриваются вопросы улучшения контроля у пациентов уровней артериального давления (АД) и лечения артериальной гипертензии (АГ). Анализируются причины низкой приверженности пациентов к лечению и достоинства комбинированной антигипертензивной терапии. Приведены данные целесообразности более широкого применения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (АГП). Представлены исследования, демонстрирующие высокую эффективность и безопасность новой тройной фиксированной комбинации препаратов амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид (ГХТ). Обозначены группы пациентов с АГ, в терапии которых следует более активно применять данную комбинацию препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, амлодипин, валсартан, гидрохлоротиазид, комбинированная терапия.

Prospects for clinical application of a new fixed combination Co-Exforge in the treatment of hypertension

M.G.Bubnova

State Research Center for Preventive Medicine. State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow

Summary. This review is concerned with improving of blood pressure (BP) control in patients with arterial hypertension (AH). The reasons for the low treatment compliance and combined antihypertensive therapy benefits are analyzed. Data for futility of an extended use of antihypertensive drugs (AHD) fixed combinations are given. Studies demonstrating high efficacy and safety of a new triple fixed combination of amlodipine, valsartan and hydrochlorothiazide (HCT) are presented as well. Patients with hypertension, which should more actively use this combination of drugs, are signified.

Key words: hypertension, amlodipine, valsartan, hydrochlorothiazide, combination therapy.

Сведения об авторе

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф. ФГУ ГНИЦ ПМ Минздравсоцразвития РФ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Артериальной гипертензией (АГ) страдает около 1 миллиарда населения мира. Опасность этого заболевания заключается в развивающихся осложнениях: АГ – важнейший фактор риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в первую очередь коронарной болезни сердца (КБС), инфаркта миокарда, мозгового инсульта (МИ), а кроме того, это одна из основных причин смертности [1, 2]. Вот почему вопросы адекватного контроля уровней артериального давления (АД) у населения с целью предупреждения развития АГ и ее серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) активно обсуждаются. При этом продолжается поиск не только новых лекарственных средств, но и новых форм в виде многокомпонентной «антигипертензивной таблетки».

В настоящее время для снижения уровня АД и предупреждения ССО рекомендуют различные классы антигипертензивных препаратов (АГП). При этом в международных рекомендациях указывается, что целесообразно по возможности избегать тактики частой смены лекарств и их дозировок у пациента [3]. Эффективность монотерапии всеми основными группами АГП невысока: через год лечения даже при

почти идеальной приверженности к нему он не превышает 50% против почти 30% при плацебо [4]. При этом часто используемая при лечении АГ практическими врачами монотерапия требует кропотливого поиска оптимального для больного препарата, сопровождаемого частой сменой лекарств и их дозировок. Тактика последовательной монотерапии в реальности может потребовать 4–5 смен препаратов, что увеличивает вероятность появления нежелательных эффектов и лишает врача и больного уверенности в успехе лечения, оказывает негативное психологическое воздействие на пациента, снижая тем самым приверженность последнего к лечению.

Вопросы приверженности к терапии пациентов в условиях практического здравоохранения у больных АГ с дополнительными ФР изучались в российской программе ПРОГНОЗ (ПРОГрамма Наблюдения по ГиЗаару у пациентов с АГ с дополнительными факторами МИ) [5, 6]. Анализ амбулаторных историй болезни пациентов с АГ с другими ФР (n=513) показал, что при уровне АД выше 140/90 мм рт. ст. антигипертензивную терапию получали только 82,9% пациентов, из них 43,5% – два и более АГП. Удивительно, что

при отсутствии снижения уровня АД до целевого значения 38,9% пациентов продолжали монотерапию, принимая один АГП. На основании этих данных можно сделать вывод, что недооценка значимости комбинированной терапии (КТ) при лечении больного АГ – одна из причин неудовлетворительного контроля АД. Другой важной причиной, очевидно, является использование нерациональных комбинаций АГП. Несмотря на повышенный уровень АД, 55,4% пациентов в программе ПРОГНОЗ принимали АГП курсами или эпизодически. Анализ причин нерегулярного приема АГП показал, что у 55,1% пациентов с АГ было несколько оснований для нерегулярного приема АГП (табл. 1).

Основная причина низкой приверженности пациентов с АГ к лечению – большое количество принимаемых препаратов, хотя при этом адекватного снижения уровня АД не наступает, однако увеличивается вероятность развития нежелательных реакций из-за их возможной фармакологической несовместимости. Низкая информированность пациентов с АГ о важности постоянного контроля АД и приема АГП – другая составляющая неуспеха лечения АГ и профилактики ее осложнений. В то же время такой показатель, как высокая стоимость препарата не был решающим при отказе пациента от лечения (только 4,2% пациентов назвали его как причину нерегулярного приема или отказа от приема АГП).

К факторам, влияющим на приверженность пациентов к лечению, относят также многократность приема АГП в день, регламентированное время приема препаратов (один – строго натощак, другие – после еды), количество визитов пациента к врачу, взаимоотношения с врачом, время ожидания приема врача и время, затраченное на обследование. Низкая приверженность к лечению считается одной из наиболее частых причин развития резистентной гипертонии. Более чем 50% пациентов с резистентной АГ не выполняют рекомендаций врача по приему лекарственных препаратов.

Повышение приверженности пациента с АГ к лечению – одна из наиболее сложных проблем для лечащего врача. Удачный выбор

АГП, а также правильная тактика его назначения в виде монотерапии или комбинации препаратов (фиксированной или свободной) – залог высокой приверженности пациента с АГ к лечению.

Результаты крупномасштабных исследований, например UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes), MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), HOT (Hypertension Optimal Treatment), AASK (African American Intervention Study of Kidney Disease) др. указывают на необходимость назначения большинству пациентов (около 70%) для достижения целевого уровня АД нескольких АГП [7]. Увеличивается количество пациентов, требующих для адекватного контроля уровня АД три и

более АГП: в исследовании ALLHAT (the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) это 23% пациентов, в исследовании AASK (the African American Study of Kidney Disease and Hypertension) – 42%, в исследовании INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study) – 52% пациентов [8–10].

Стратификация пациентов с АГ по величине сердечно-сосудистого риска и обязательный активный поиск поражения органов-мишеней показали, что значительная часть гипертоников относится к группе высокого и очень высокого риска, а значит уже на старте лечения требуется назначение КТ для достижения и поддержания целевого уровня АД. К группам высокого риска следует

Таблица 1. Причины низкой приверженности пациентов с АГ к антигипертензивной терапии (исследование ПРОГНОЗ)	
Причины	% пациентов (n=513)
Большое количество назначаемых препаратов	55,1
Неэффективность контроля уровня АД	30,8
Боязнь развития побочных эффектов на фоне приема АГП	29,7
Отсутствие симптомов повышения уровня АД	24,7
Незнание того, что АГП следует принимать постоянно	16,6
Высокая стоимость препарата	4,2
Другие причины	2,1

Таблица 2. Преимущества комбинированной антигипертензивной терапии	
• воздействие на различные патогенетические механизмы развития АГ	
• усиление гипотензивных эффектов препаратов (нейтрализация контррегуляторных механизмов, повышающих АД), а значит лучший контроль уровня АД	
• усиление органопротективных свойств АГП	
• снижение риска побочных явлений из-за уменьшения дозы и возможности противодействия нежелательным явлениям одного АГП другому	
• уменьшение риска использования нерациональных комбинаций	
• простота титрования и назначения	
• оптимальный и безопасный дозовый режим	
• удобство приема для больного	
• уменьшение стоимости лечения АГ	
• улучшение приверженности пациента к лечению	

относить пациентов с АГ в следующих ситуациях:

- уровень систолического АД (САД) ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) ≥ 110 мм рт. ст.;
- САД > 160 мм рт. ст. и низкое ДАД (< 70 мм рт. ст.) – изолированная систолическая АГ;
- сахарный диабет, метаболический синдром;
- наличие трех и более сердечно-сосудистых ФР;
- наличие одного и более признаков ПОМ (гипертрофия левого желудочка, утолщения стенок сонной артерии или бляшка, небольшое повышение уровня сывороточного креатинина, снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации или клиренса креатинина, микроальбуминурия или протеинурия);
- установленное ССЗ или почечное заболевание.

Применение комбинированной антигипертензивной терапии повышает вероятность преодоления трудностей в снижении уровня АД, которые наблюдаются у отдельных категорий пациентов высокого риска, у пожилых, особенно с выраженной систолической АГ, диабетиков, при поражении почек. *КТ на сегодняшний день – приоритетное направление в лечении больных АГ*, поскольку в ее формировании

участвуют несколько механизмов и, несмотря на генетическую предопределенность, влияние того или иного механизма у человека может меняться со временем (табл. 2).

Применение препаратов в виде комбинаций должно отвечать следующим условиям: взаимодополняющее действие препаратов, улучшение результата при их совместном применении, близкие фармакологические и фармакокинетические показатели препаратов, что особенно важно для фиксированных комбинаций. При этом очевидны преимущества именно фиксированных, а не свободных комбинаций АГП, поскольку увеличение количества таблеток – это шаг в сторону снижения приверженности пациентов к терапии (табл. 3). *Создание препаратов в виде фиксированных комбинаций преследует две главные цели: упростить терапию без потери ее эффективности и повысить приверженность пациентов к лечению* [11]. Так, если пациенту выписывают АГП в одной таблетке в день, то длительно лечиться готовы 83% пациентов, в виде двух таблеток – 70% пациентов, а трех – менее 60% пациентов. Часто недостаточное использование комбинированной антигипертензивной терапии (в виде фиксированных комбинаций) становится одним из серьезных барьеров на пути эффективного лечения больного АГ.

Данные проведенного D.Wald и соавт. метаанализа (n=10 968 из 42 исследований) показали, что комбинированная терапия из двух АГП разных классов примерно в 5 раз эффективнее для снижения АД, чем увеличение дозы одного препарата [12]. Так, по данным другого метаанализа (M.Law и соавт.), данные 354 рандомизированных исследований), если один АГП в стандартной дозе снижает уровень ДАД до 5 мм рт. ст., что эквивалентно снижению риска КБС на 25% [относительный риск (ОР)=0,75] и риска МИ на 35% (ОР=0,65), то удвоение стандартной дозы АГП может снижать уровень ДАД до 6 мм рт. ст. [13]. Это в свою очередь ведет к уменьшению риска КБС на 29% (ОР=0,71, т.е. дополнительные 4% к стандартной дозе АГП) и МИ до 40% (ОР=0,60, т.е. дополнительные 5%) [12, 13].

По сравнению с монотерапией комбинация двух АГП увеличивает снижение уровня ДАД до 9 мм рт. ст., что выражается в снижении риска КБС на 40% (ОР=0,56, дополнительно 15% к стандартной дозе АГП) и МИ до 54% (ОР=0,46, дополнительные 19%). Это означает, что на двойной стандартной дозе АГП можно предотвратить 1 случай КБС или МИ, а при использовании КТ (прием 2 АГП) 4 случая КБС или МИ [11]. Применение 3 АГП в половинной стандартной дозе по сравнению с двумя АГП, применяемыми в стандартной дозе, в большей степени снижает уровень ДАД от 9 до 11 мм рт. ст., что реализуется в более выраженном снижении риска КБС на 46% и МИ на 63%. [12].

Таблица 3. Сравнение разных принципов комбинирования АГП		
Показатель	Свободная комбинация	Фиксированная комбинация
Эффективность	высокая	высокая
Длительность контроля уровней АД	средняя	высокая
Схема приема	сложная	простая
Приверженность к лечению	средняя	высокая
Использование препаратов с разными периодами выведения	возможно	невозможно
Стоимость	высокая	средняя

Активно переходить к назначению фиксированных комбинаций следует у пациентов с неадекватным ответом на монотерапию, а для пациентов с АГ 2–3-й степени КТ – это начальная ступень лечения. Возможность относительно быстрого снижения уровней АД и достижения его целевых значений у большего количества пациентов неминуемо трансформируется как в клиническую и экономическую пользу, поскольку улучшение контроля АД уменьшает скорость развития ССО и почечных осложнений при АГ.

Возможности новой тройной комбинации – препарата Ко-Эксфорж

Появление тройной фиксированной комбинации (препарат Ко-Эксфорж) – это новая эпоха в лечении АГ. Препарат состоит из хорошо изученных антигипертензивных средств: амлодипина (антагониста кальция, АК), валсартана (блокатора рецепторов к ангиотензину II, БРА) и гидрохлоротиазида (ГХТ, тиазидного диуретика). Фармакодинамические свойства этих трех препаратов хорошо известны. Амлодипин – дигидропиридиновый АК, вызывающий выраженную дилатацию коронарных и периферических сосудов через ингибирование трансмембранного тока ионов кальция (первично блокируются кальциевые каналы L-типа) в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов (ГМК). Более эффективное ингибирование тока кальция происходит в ГМК сосудов, чем в кардиомиоцитах. Антигипертензивный эффект амлодипина поддерживается в течение 24 ч и более после однократного приема. Терапевтическая доза амлодипина не связана с отрицательным инотропным действием на проводящую систему и сократительную способность миокарда (без достоверного влияния на частоту сердечных сокращений и концентрацию катехоламинов в плазме крови). Амлодипин снижает резистентность почечных сосудов и увеличивает скорость клубочковой фильтрации и почечный кровоток, не влияя на фильтрационную функцию почек и протенурию.

Положительные аспекты применения амлодипина при АГ:

- выраженная антигипертензивная активность;
- хорошее вазо- и кардиопротективное действие (в том числе регресс гипертрофии левого желудочка);
- доказанная антиатеросклеротическая активность;
- метаболическая нейтральность;
- влияние на конечные точки (снижение риска ССЗ, инсульта и летальности);
- относительно хорошая переносимость.

Вероятность появления избыточной вазодилатации периферических отеков хорошо компрессируется при сочетании амлодипина с БРА.

БРА валсартан прерывает взаимодействие ангиотензина (АТ) II с ангиотензиновыми рецепторами типа 2 в большинстве тканей, включая ГМК сосудов. Валсартан ингибирует прессорные эффекты АТ II, блокирует вазоконстрикцию и секрецию альдостерона. Прессорный эффект вследствие инфузии АТ II ингибируется до 80% на фоне однократного приема 80 мг препарата с сохранением эффекта ингибирования до 30% к 24 ч после его однократного приема [14].

Положительные аспекты применения валсартана при АГ:

- выраженная антигипертензивная активность;
- метаболическая нейтральность;
- кардио-, вазо- и нефропротективное действие;
- влияние на снижение риска ССО, профилактика развития СД, предупреждение или регресс ГЛЖ;
- отсутствие ограничений по применению у пациентов с АГ с ССЗ и высокая безопасность.

ГХТ влияет на реабсорбцию электролитов в почечных канальцах через увеличение экскреции ионов натрия и хлоридов, что снижает объем плазмы. Начало действия – через 2 ч после приема внутрь, пик действия – через 4 ч, продолжительность действия 6–12 ч. При длительном применении объем плазмы возвращается к исходному уровню (до лечения), не подвергается активному метаболизму в печени и быстро выводится через почки (до 61% после приема *per os*) в неизменном виде в пределах 24 ч.

Положительные аспекты применения ГХТ в малой дозе (до 25 мг) при АГ:

- достаточно выраженный антигипертензивный эффект (в среднем снижение АД на 10–20/5–15 мм рт. ст.);
- доказанное положительное влияние на конечные точки (снижение риска ССО, смертности, в том числе общей);
- возможность регресса ГЛЖ;
- простой способ назначения;
- усиление эффектов других АГП;
- низкая стоимость.

Отрицательные последствия применения ГХТ (гипокалиемия, неблагоприятное влияние на липидный спектр крови, чувствительность к инсулину), наблюдаемые преимущественно при приеме высокой дозы, хорошо корректируются и нивелируются посредством совместного применения с БРА.

Показано, что прием пищи не влияет на биодоступность компонентов комбинированного препарата Ко-Эксфорж, поэтому его можно принимать как натощак, так и с пищей. После однократного приема внутрь фиксированных доз амлодипина 5 мг/валсартан 160 мг/ГХТ 12,5 мг здоровыми добровольцами период полувыведения составлял соответственно 45,1; 18,3 и 9,5 ч. [14]. Нет ограничений к назначению комбинированного препарата у пожилых и у пациентов с серьезным нарушением печеночной функции, однако не рекомендовано назначение пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Терапевтическая эффективность препарата Ко-Эксфорж

Клиническая эффективность тройной фиксированной комбинации АГП в виде препарата Ко-Эксфорж изучалась в крупном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с включением 2271 пациента [15, 16]. В исследование включали пациентов в возрасте от 18 до 85 лет с умеренной и тяжелой АГ (в сидячем положении уровень САД от 145 до <200 мм рт. ст. и ДАД от 100 до <120 мм рт. ст.). Пациенты, получавшие как минимум четыре АГП, исключались из исследования, как и пациенты с уровнем АД ≥ 140/90 мм рт. ст. на трех АГП.

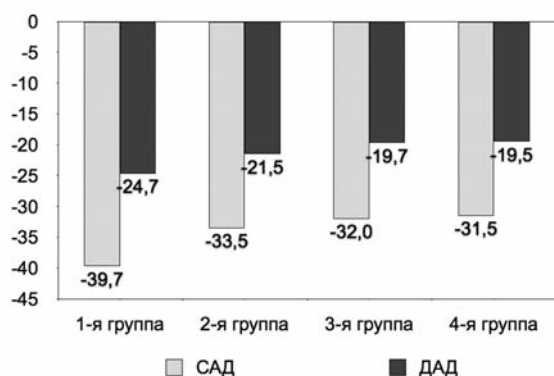
Этапы исследования включали несколько периодов: период отмены предыдущей антигипертензив-

Таблица 4. Динамика САД на терапии разными комбинациями АГП у пациентов с систолической АГ (исходный уровень САД $\geq$ 180 мм рт. ст.)

Группы АГП	Через 3 нед	Через 8 нед
	ΔСАД, мм рт. ст.	
1-я группа – амлодипин/валсартан/ГХТ	-38	-49,6
2-я группа – амлодипин/валсартан	-35,3	-43,6**
3-я группа – валсартан/ГХТ	-31,4***	-39,9***
4-я группа – амлодипин/ГХТ	-32,6*	-42,5***

Примечание. * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$ к 1-й группе.

Рис. 1. Изменение уровней АД (в мм рт. ст.) на фоне лечения пациентов с АГ разными комбинациями АГП.



Примечание. 1-я группа – амлодипин/валсартан/ГХТ, 2-я группа – амлодипин/валсартан, 3-я группа – валсартан/ГХТ и 4-я группа – амлодипин/ГХТ.

ной терапии (1 нед), период плацебо – 4 нед (исключался для пациентов с выраженной АГ) и период лечения – 8 нед. Средний возраст пациентов в исследовании – 53 года, средний уровень АД – 169,9/106,5 мм рт. ст., 14% пациентов имели возраст менее 65 лет, 10% пациентов страдали сахарным диабетом. Среди включенных в исследование 55,3% составляли мужчины. Пациенты были рандомизированы в четыре группы и первые 2 нед лечения у них происходило титрование дозы АГП до полной, которую они принимали в течение последующих 6 нед. Итак, в исследовании в зависимости от назначаемой терапии выделяли четыре группы пациентов.

1-я группа: 1-я неделя – валсартан 160 мг/ГХТ 12,5 мг, на 2-й неделе добавляли амлодипин 5 мг и далее в течение 6 нед 1 раз в день амлодипин 10 мг/валсартан 320 мг/ГХТ 25 мг (Ко-Эксфорж) ($n=583$).

2-я группа: первые 2 нед – амлодипин 5 мг/валсартан 160 мг с переходом на амлодипин 10 мг/валсартан 320 мг (Эксфорж) в течение 6 нед 1 раз в день ($n=568$);

3-я группа: первые 2 нед – валсартан 160 мг/ГХТ 12,5 мг с переходом на валсартан 320 мг/ГХТ 25,5 мг (препарат Ко-Диован) в течение 6 нед 1 раз в день ($n=559$);

4-я группа: первые 2 нед – амлодипин 5 мг/ГХТ 12,5 мг с переходом на амлодипин 10 мг/ГХТ 25 мг в течение 6 нед 1 раз в день ($n=561$).

У пациентов с умеренной или выраженной АГ через 8 нед лечения тройная фиксированная комбинация АГП (амлодипин/валсартан/ГХТ) более эффективно ($p < 0,0001$) снижала уровни АД, чем тестируемые в исследовании двойные комбинации препаратов – амлодипин/валсартан, валсартан/ГХТ и амлодипин/ГХТ (рис. 1).

Максимальный антигипертензивный эффект в каждой группе препаратов достигался на полных дозах к 4-й неделе лечения. При этом на всем протяжении исследования именно тройная комбинация АГП, входящих в препарат Ко-Эксфорж, имела явные преимущества в снижении уровня АД у пациентов. Относительно разных двойных комбинаций снижение АД составляло по уровню САД от -6,2 до 7,6 мм рт. ст. и по уровню ДАД – от 3,3 до 5,3 мм рт. ст. Известно, что даже малое снижение уровня АД имеет существенное значение для позитивной динамики сердечно-сосудистого риска. Например, снижение уровня ДАД на 2 мм рт. ст. сопряжено со снижением риска развития КБС на 6%, МИ и транзиторной ишемической атаки – на 15%. В результате количество пациентов, достигавших целевого уровня АД на тройной комбинации АГП, было достоверно ($p < 0,0001$) больше: 70,8 против 54,1% на комбинации амлодипин/валсартан, 48,3% на комбинации валсартан/ГХТ и 44,8% на комбинации амлодипин/ГХТ.

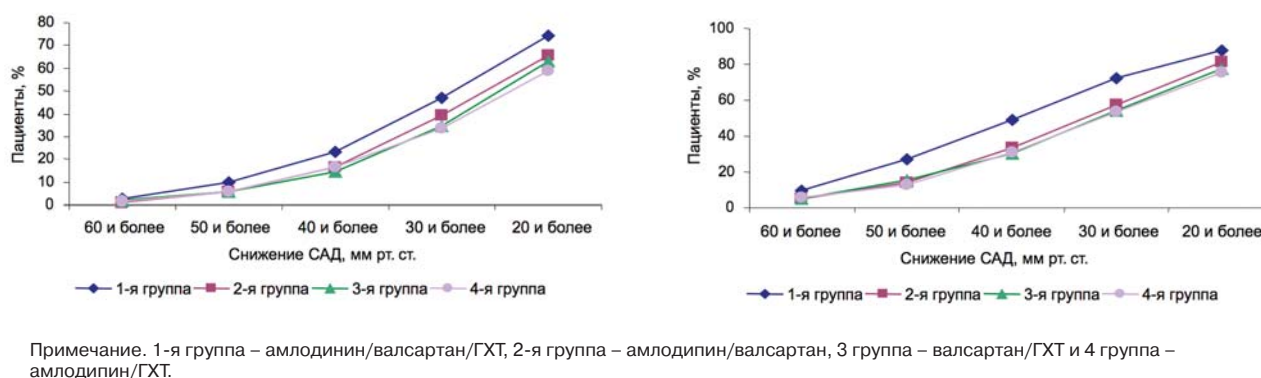
Такие же преимущества тройной фиксированной комбинации (препарата Ко-Эксфорж) в отношении выраженного антигипертензивного эффекта были подвержены данными суточного мониторинга АД [17]. Суточные уровни САД и ДАД на тройной комбинации снижались значимо: на 30,3 и 19,7 мм рт. ст. против любой из тестируемых двойных комбинаций (соответственно 18,8–24,1 и 11,7–15,5 мм рт. ст.).

К окончанию 3-й недели лечения и самого исследования (через 8 нед) число больных АГ, достигавших различного диапазона снижения САД (от 20 до 60 и более мм рт. ст.) на фоне тройной антигипертензивной терапии, было большим по сравнению с числом принимавших двойную комбинацию препаратов (рис. 2) [15, 16].

При этом во всех группах произошло заметное увеличение количества пациентов с заметным снижением уровня САД. Например, на комбинации амлодипин/валсартан/ГХТ количество пациентов со снижением уровня САД на ≥ 30 мм рт. ст. составляло через 3 нед 261 человека (46,9%), через 8 нед – 413 человек (72,3%), а со снижением уровня САД на ≥ 50 мм рт. ст. – 54 и 156 человек (9,7 и 27,3% соответственно). Подобные закономерности прослеживались на всех используемых в исследовании комбинациях АГП. На терапии препаратом тройной фиксированной комбинации (Ко-Эксфорж) более выраженное снижение (на 49,6 мм рт. ст.) уровня САД происходило в группе пациентов с исходно высоким его уровнем, чем у пациентов с исходным уровнем САД 145–150 мм рт. ст. (на 27,2 мм рт. ст.) (рис. 3).

Из включенных в исследование пациентов 29% имели выраженную систолическую АГ (уровень САД ≥ 180 мм рт. ст.). Заметное снижение АД на тройной комбинации наблюдалось уже к 3-й неделе лечения (табл. 4).

Рис. 2. Распределение пациентов с АГ в зависимости от ответа на терапию: снижение САД через 3 нед (А) от начала лечения и к концу (Б) исследования (через 8 нед).



Выявленная в исследовании высокая гипотензивная эффективность комбинированного препарата Ко-Эксфорж была зафиксирована в разных группах пациентов вне зависимости от их пола, возраста, этнической принадлежности, выраженности гипертонии [18].

Несколько выполненных к настоящему времени исследований (n=79-644) подтвердили, что тройная фиксированная комбинация АГП в виде препарата Ко-Эксфорж клинически эффективна у пациентов с неадекватным контролем АД на двойной комбинированной терапии (амлодипин/валсартан или амлодипина/ГХТ, или валсартан/ГХТ) или монотерапии амлодипином [19–22].

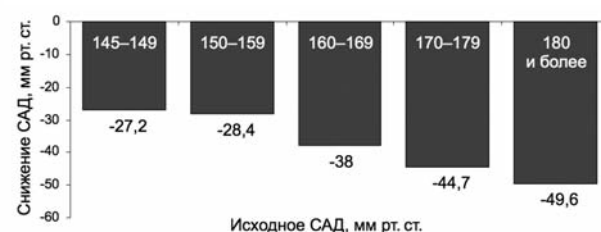
Очень важно, что лечение препаратом Ко-Эксфорж в течение 8 нед хорошо переносилось пациентами [15, 16]. Периферические отеки встречались реже на тройной комбинации (4,5% пациентов), чем на комбинации амлодипин/ГХТ (8,9%) и амлодипин/валсартан (8,5%). Головные боли чаще беспокоили пациентов, принимавших двойную комбинацию (амлодипин/ГХТ – 7,0%, валсартан/ГХТ – 5,4%, амлодипин/валсартан – 4,9%), чем на тройной комбинации амлодипин/валсартан/ГХТ – 4,3%. Головокружение, напротив, несколько чаще отмечалось у пациентов на тройной комбинации (7,7%) и на комбинации валсартан/ГХТ (7,0%) относительно комбинаций амлодипин/валсартан (у 2,3% пациентов) и амлодипин/ГХТ (у 3,9% пациентов).

Общее количество пациентов в исследовании, которым отменялась терапия вследствие нежелательных явлений, составило 4% на тройной терапии амлодипин/валсартан/ГХТ, 3,4% – на комбинации амлодипин/ГХТ, 2,9% – на комбинации валсартан/ГХТ и 1,6% – на комбинации амлодипин/валсартан [15, 16]. Чаще комбинации АГП отменялись вследствие:

- 1) головокружения (у 1% пациентов на комбинации амлодипин/валсартан/ГХТ, у 1,1% пациентов на комбинации валсартан/ГХТ, у 0,4% пациентов на комбинации амлодипин/валсартан и у 0,2% на комбинации амлодипин/ГХТ);
- 2) гипотонии (0,7; 1,1; 0 и 0% соответственно);
- 3) периферических отеков (0,2; 0; 0,4 и 0,9% соответственно).

Гипокалиемия (уровень калия в сыворотке крови <3,5 ммоль/л) встречалась чаще на фоне приема комбинации амлодипин/ГХТ (25% пациентов), реже на фоне тройной комбинации или двойной комбинации – валсартан/ГХТ и амлодипин/валсартан (соот-

Рис. 3. Снижение уровня САД от исходного значения на фоне тройной терапии (препарат Ко-Эксфорж) в зависимости от исходного уровня САД.



ветственно у 10,7 и 3% пациентов), когда эти АГП применяли в максимальных дозах. Факт, что валсартан в тройной комбинации способен нивелировать индуцированную ГХТ гипокалиемию. В ранее выполненных работах показано, что развитие гипокалиемии на фоне комбинации валсартан/ГХТ составляло от 1,8 до 6,1% против 7,1–13,3% на монотерапии ГХТ [23].

Таким образом, тройная фиксированная комбинация АГП – это полезное (возможное) использование препаратов с комплементарными механизмами действия в лечении АГ. Тройная антигипертензивная терапия посредством комбинации амлодипин/валсартан/ГХТ в одной таблетке более значимо улучшает контроль АД, чем любая другая обычная терапия и при этом хорошо переносится. Дозы трех АГП, входящих в состав одной таблетки Ко-Эксфорж, могут титроваться через 2 нед от начала приема. Стартовая доза препарата составляет 5 мг амлодипина, 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида и может быть увеличена до дозы амлодипина 10 мг также в сочетании с 160 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида в виде одной таблетки.

Комбинированный препарат Ко-Эксфорж показан [14]:

- всем пациентам, чей уровень АД остается неконтролируемым после обычной КТ (двумя классами АГП);
- пациентам с умеренной и выраженной АГ;
- пациентам с рефрактерной гипертонией;
- пациентам с нежелательными реакциями на один из компонентов принимаемой комбинации – амлодипин/ГХТ или амлодипин/валсартан, или валсартан/ГХТ;
- пациентам на КТ в виде нефиксированных в одной таблетке АГП (три изолированных препарата или двойная комбинация + третий препарат), в том числе при адекватном контроле уровня АД;

• для более быстрого достижения целевого уровня АД на фоне простого лечения (одна таблетка в день).

Доказано, что более быстрое достижение стабильного уровня целевого АД, например в пределах 1–3 мес, по данным исследований VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes-Blood Pressure Lowering Arm) и SCOPE (the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), может приводить к более значимому уменьшению риска развития сосудистых и сердечных событий [24].

Примечательно, что относительно комбинации трех препаратов (амлодипин, валсартан и гидрохлоротиазид) уже имеются российские данные по эффективности у пациентов с АГ. В рамках недавно опубликованного исследования ЭКСТРА-2, посвященного изучению эффективности и переносимости препарата Эксфорж в условиях реальной клинической практики, был проведен субанализ пациентов, получавших гидрохлоротиазид в качестве сопутствующей терапии. [25]. В целом в исследование были включены 2824 пациента, при этом 13,2% из них дополнительно к Эксфоржу получали диуретики и 20,5% – β -адреноблокаторы. Так, в выделенной подгруппе пациентов, получавших Эксфорж + гидрохлоротиазид, исходный уровень АД снизился на 45,1/22,0 мм рт. ст. ($p < 0,0001$) через 12 нед лечения, целевого АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) достигли 85,3% пациентов. В общей группе пациентов при этом среднее снижение АД было менее выражено и составило 38,9/19,6 мм рт. ст. ($p < 0,0001$), контроль АД также был несколько ниже (80% пациентов). Таким образом, мы находим подтверждение более высокой антигипертензивной эффективности трехкомпонентной терапии амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид, полученное, что особенно ценно, у российских пациентов.

Заключение

Современная концепция лечения АГ заключается в необходимости адекватного снижения уровня АД до целевого значения с целью максимального и долгосрочного уменьшения сердечно-сосудистого риска конкретного пациента. Основная причина неадекватного лечения АГ – это недостаточная эффективность назначаемых терапевтических режимов и, следовательно, низкая приверженность пациентов к лечению и дальнейшее прогрессирование заболевания. Появление тройной фиксированной комбинации препаратов – амлодипин/валсартан/ГХТ (препарат Ко-Эксфорж) расширяет возможности врача в контроле уровней АД у пациентов и открывает новые границы высокоэффективного и более безопасного лечения АГ.

Литература

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1442–536.
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases fact sheet [online]. Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/r=en/index.html> [Accessed 2009 Sep 9]
3. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
4. Materson BL, Reda DL, Cushman WC et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med* 1993; 328: 914–21.

5. Бубнова МГ, Оганов РГ. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска в клинической практике. Программа наблюдения ПРОГНОЗ. *Тер. арх.* 2009; 81 (9): 1–4.
6. Бубнова МГ, Оганов РГ. Программа наблюдения ПРОГНОЗ у пациентов с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска мозгового инсульта в клинической практике. *Фармакотерапия в кардиологии и ангиологии.* 2010; 3: 52–8.
7. Hajjar J, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. *JAMA* 2003; 290: 199–206.
8. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North Am settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens* 2002; 4: 393–404.
9. Wright JT, Bakris G, Greene T et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–31.
10. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease: the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST) – a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–16.
11. Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. *Manag Care* 2000; 9 (Suppl. 9): 2–6.
12. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination Therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 Participants from 42 Trials. *Am J of Medicine* 2009; 112: 290–300.
13. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003; 326: 1427–34.
14. Deeks ED. Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide. Fixed-Dose Combination in Hypertension. *Am J Cardiovasc Drug* 2009; 9 (6): 411–8.
15. Calboun DA, Lacourciere Y, Chiang YT et al. Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide: a randomized clinical trial. *J Hypertension* 2009; 54 (1): 32–9.
16. Calboun DA, Crikelair NA, Yen J, Glazer RD. Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Triple Combination Therapy in Moderate/Severe Hypertension: Secondary Analyses Evaluating Efficacy and Safety. *Adv Ther* 2009; 26 (11): 1012–23.
17. Lacourciere Y, Glazer RD, Yen J et al. Twenty-four hour ambulatory BP control of therapy with amlodipine/valsartan/HCTZ triple combination compared to dual therapy in patients with moderate to severe hypertension [abstract no.P26301]. *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl. 4): S271.
18. Calboun D, Glazer R, Yen J et al. Effect of age, gender, race and ethnicity on efficacy of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination therapy in patients with moderate to severe hypertension [abstract no.P11269]. *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl. 4): S119.
19. Zappe DH, Crikelair N, Papst CC et al. Efficacy of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination in patients whose blood pressure was not controlled with dual combinations: the PROMPT extension study [abstract no.P11304]. *J Hypertension* 2009; 27 (Suppl. 4): S12.
20. White WB, Calboun DA, Samuel R et al. Improving blood pressure control: increase the dose of diuretic or switch to a fixed-dose angiotensin receptor blocker/diuretic? The Valsartan hydrochlorothiazide Diuretic for Initial Control and Titration to Achieve optimal Therapeutic Effect (Val-DICTATE) trial. *J Clin Hypertension* 2008; 10 (6): 450–8.
21. Flack JM, Calboun DA, Satlin L et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study. *J Hum Hypertension* 2009; 23 (7): 479–89.
22. Destro M, Luckow A, Samson M et al. Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicentre study: the EX-EFFeCTS study. *J Am Society Hypertension* 2008; 2 (4): 294–302.
23. Pool JJ, Glazer R, Weinberger M et al. Comparison of valsartan/hydrochlorothiazide combination therapy at doses up to 320/25 mg versus monotherapy: a double-blind, placebo-controlled study followed by long-term combination therapy in hypertensive adults. *Clin Ther* 2007; 29: 61–73.

24. Dablot B, Sever PS, Poulter NR et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with in antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumetiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

25. Карнов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. от лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. *Системные гипертензии*. 2010; 4: 14–20.

Астенический синдром в кардиологической практике

Ф.Ю.Копылов¹, Ю.М.Никитина¹, Е.А.Макух²

¹Кафедра профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ, Москва;

²Клиника кардиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

Резюме. Астенический синдром часто встречается в практике кардиолога. Астения может развиваться не только на фоне различных сердечно-сосудистых заболеваний, но и являться одним из симптомов психического расстройства, что необходимо учитывать при диагностике и лечении. Лечение астенического синдрома основано как на применении различных немедикаментозных подходов, так и использовании психофармакотерапии.

Ключевые слова: астения, сердечно-сосудистые заболевания, психофармакотерапия, антиастенические препараты.

Asthenic syndrome in cardiology

F.Yu.Kopylov¹, Yu.M.Nikitina¹, E.A.Makuh²

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (MSMU)

Summary. Asthenic syndrome often occurs in the cardiologist daily practice. Fatigue can develop not only against the background of various cardiovascular diseases, but also be a symptom of mental disorder, which should be considered in the diagnosis and treatment. Treatment of asthenic syndrome based on both the application of various non-drug approaches and the use of pharmacotherapy.

Key words: asthenia, cardiovascular diseases, psychopharmacotherapy, anti-asthenic drugs.

Сведения об авторах

Копылов Ф.Ю. – д-р мед. наук, доц. каф. профилактической и неотложной кардиологии фак. послевузовского образования врачей Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Никитина Ю.М. – канд. мед. наук, асс. каф. профилактической и неотложной кардиологии фак. послевузовского образования врачей Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Макух Е.А. – врач-психиатр психосоматического отделения УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Астения – один из самых распространенных в практике терапевта синдромов. Кратко данный симптомокомплекс можно описать как состояние повышенной утомляемости с частой сменой настроения, раздражительной слабостью, истощаемостью, трудностью концентрации внимания. Кроме того, для астении характерны гиперестезия (непереносимость яркого света, громких звуков), эмоциональная неустойчивость, слезливость, вегетативные нарушения (лабильность артериального давления и пульса, головная и мышечная боль, многочисленные неприятные телесные ощущения, колебания температуры, ухудшение аппетита, повышенное потоотделение, сексуальная дисфункция) и расстройства сна. При астении обычный ежедневный отдых не уменьшает чувство усталости. Астенические расстройства редко наблюдаются в чистом виде и зачастую сочетаются с тревогой, депрессией, стра-

хами, неприятными ощущениями в теле и ипохондрической фиксацией на своей болезни.

В МКБ-10 подобные состояния с характерными жалобами на повышенную утомляемость после умственной и физической работы, рассеянность, снижение способности к концентрации внимания, профессиональной продуктивности и активности в повседневной жизни, миалгии (в том числе тензионные головные боли), вегетативные дисфункции (кардиопульмональные, гастроинтестинальные, психосексуальные), головокружения, внутреннее напряжение, раздражительность, расстройства сна и аппетита определяются в рамках неврастения (F48.0).

На приеме у врачей общей практики и терапевтов 14–65% всех пациентов предъявляют жалобы на слабость и повышенную утомляемость, распространенность астении в общей популяции колеблется от 1,2 до 10%. В любом справочнике по внутренним болезням

упоминается о том, что астения может быть стержневым или сквозным синдромом при многих болезнях; начальным проявлением или завершением заболевания. Более того, астенические симптомы наименее специфичны из всех психических нарушений и являются «базовыми» по отношению к любым другим психическим расстройствам, иногда предшествуя или определяя и почти всегда завершая течение любой болезни, как соматической, так и психической.

При изучении астении обычно выделяют две формы – органическую и функциональную:

- **органическая** (40–45%, всех астенических состояний) возникает в результате тяжелых внутренних заболеваний (инфекционных, эндокринных, гепатологических, неврологических, онкологических и др.), а также на фоне нарушений психики или работы нервной системы (прежде всего шизофрения, злоупотребление психоактивными веществами);
- **функциональная (реактивная)** составляет 55–60% всех астений и характеризуется прежде всего принципиальной обратимостью, поскольку возникает на фоне ограниченных во времени или курабельных патологических состояний. К их числу относятся острая астения, возникающая как реакция на острый стресс или значительные перегрузки на работе, в ситуациях повышенной ответственности и дефицита времени («директорские неврозы», «синдром менеджеров»). Также рассматривается хроническая астения, появляющаяся после родов (послеродовая астения), инфекций (постинфекционная астения) или в структуре синдрома отмены, кахексии и др. В связи с чрезвычайной значимостью проблемы особо выделяется психиатрическая астения, при которой в структуре функциональных пограничных психических расстройств (тревога, депрессия, неврозы, инсомния и пр.) выявляется астенический симптомокомплекс. Функциональная астения в отличие от органической может проходить под воздействием лекарственных препаратов или самостоятельно. Иногда достаточно только устранить причину ее возник-

новения (например, перенапряжение на работе или большое количество алкоголя) и заболевание пройдет.

Специалисты-психиатры разделяют астению на гипер- и гипостеническую [3]. При гиперстенической астении для больного характерна сверхвозбудимость сенсорного восприятия, он постоянно чувствует тревогу, не может успокоиться, держать себя в руках, нервничает и злится по любому поводу. При этом даже совершенно нейтральные явления могут вызывать у него агрессию или приступ раздраженности.

Гипостеническая форма астении имеет прямо противоположные симптомы. Больной равнодушен к окружающему, очень быстро устает, часто плачет и не может сосредоточиться ни на чем надолго.

В психиатрической литературе можно встретить классификацию астении, основанную на ее облигатном или факультативном характере в структуре болезненных состояний.

- При **факультативной астении** больной страдает не только от ее проявлений, но и от более сложных нарушений психики – астено-депрессивных, астено-тревожных состояний и др.
 - При **облигатной** форме астении у пациента проявляются только ее симптомы – астеническое расстройство личности, астеническое развитие личности. При облигатной форме астении прием психотропной терапии очень часто дает значительное улучшение состояния.
- Астенический синдром может возникать как вследствие соматического заболевания, так и быть свойством личности (психастения, или астеническая психопатия); симптомом при психическом заболевании; признаком неврастения – невроза с облигатным (главным, основным) астеническим синдромом; одним из свойств психоорганического синдрома – неврозоподобная симптоматика при различных энцефалопатиях (сосудистых, травматических, токсических и др.).

Астенический синдром на фоне сердечно-сосудистых заболеваний

В практике кардиолога общая слабость и утомляемость у пациентов могут возникать при тяжелой недостаточности кровообра-

щения, воспалительных заболеваний (миокардит, инфекционный эндокардит). Закономерно отмечается слабость и после длительного постельного режима, об условленного, например, тяжелым течением инфаркта миокарда.

В то же время астенический синдром может оказаться следствием передозировки мочегонных, β -адреноблокаторов или других гипотензивных средств.

Если же признаков декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний нет, и больной не принимал вышеперечисленных препаратов, не был длительно обездвижен, то жалобы на общую вялость и слабость нехарактерны для пациентов с органическими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В таком случае после исключения основных причин астенического синдрома (инфекционные, эндокринные, гематологические, неврологические, онкологические и др. заболевания) можно подозревать у пациента наличие психических заболеваний или расстройств личности.

Невротические (психогенные) реакции

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями нередко отмечаются психогенные (невротические) реакции на сам факт соматического страдания с формированием неврастенической, истерической или обсессивно-фобической симптоматики. При длительном, хроническом течении соматических расстройств у больных наблюдаются стабилизация невротической симптоматики, формирование неврозов (состояний), а затем и невротических развитий личности.

Подобные изменения определяются как психотравмирующими факторами и особенностями личности больного, так и течением основного заболевания. Пребывание в стационаре, необходимость соблюдения лечебного режима и диетических предписаний, изменение в связи с болезнью привычного образа жизни по сути играют роль психогенных (зачастую хронических) воздействий, в значительной мере обуславливающих развитие психопатологических расстройств и психической астенизации.

В этом случае к симптомам сердечно-сосудистого заболевания добавляются астенические про-

явления: повышенная утомляемость, дневная сонливость, адинамия, аффективная лабильность, раздражительность, вспыльчивость, гиперестезии, ослабление внимания и памяти. Эти расстройства нередко сочетаются с головной болью, головокружением, шумом в ушах, вазовегетативными нарушениями [тахикардия, усиленная потливость, колебания артериального давления (АД), вегетососудистые пароксизмы] [2].

Пограничные психические расстройства

Кардионевроз (кардиофобия) – один из наиболее распространенных синдромов у пациентов кардиолога. Таким больным свойственно повышенное внимание к вопросам своего здоровья вообще и к функции сердца в частности: они часто измеряют пульс и АД, фиксируются на различных неприятных ощущениях в области сердца.

Незначительные изменения со стороны сердечной деятельности, возникающие после волнения, умственной или физической перегрузки, приведшей к состоянию длительной астенизации, вызывают у больных стойкую уверенность в наличии сердечного заболевания и обусловленный этим страх смерти.

Пациенты предъявляют жалобы на боли в грудной клетке разнообразного и зачастую неопределенного характера без четкой связи с физической нагрузкой, зависящие от эмоционального состояния больного. При этом болевые ощущения сопровождаются тревогой, напряжением, беспокойством.

Нередко эти же пациенты предъявляют жалобы на чувство «нехватки воздуха», ощущение «неполного вдоха», спазмы в горле («ком в горле»), ощущение остановки дыхания и приближения смерти. Описанные расстройства зачастую сочетаются с другой неврозоподобной симптоматикой, убежденностью в серьезности заболевания, навязчивыми мыслями о неполноценности дыхания, нарастающем кислородном голодании, чувством тревоги и страха смерти от удушья. Все это сопровождается выраженными вегетативными дисфункциями [2].

Описанные расстройства возникают у людей, испытывающих нервный стресс в процессе работы: большой объем подлежащей усвоению значимой информации, дефицит времени и высокая мотивация деятельности. В литературе описаны реакции типа «информационного невроза», «экспериментального невроза», синдромов «менеджера», «руководящих кадров», «белых воротничков», возникающих у лиц, занимающих административные должности, в ситуации повышенной ответственности, конкуренции, неуверенности в исходе своих начинаний. Также астенические расстройства характерны для рабочих, выполняющих достаточно сложные технические, но однообразные трудовые операции в строго установленном ритме. В этом случае преобладают раздражительность, чувство нервного напряжения, соматовегетативные симптомы (утрата аппетита, похудание, бессонница, снижение либидо, желудочные колики); причем эти расстройства полностью купируются отдыхом. В отдельных работах возникновение астенических расстройств рассматривается в связи с нарушениями адаптации при резком изменении климата, часового пояса. При описании астении у студентов-иностранцев, оказавшихся в этих условиях, подчеркивается важная роль таких факторов, как языковой барьер, отрыв от семьи, привычной культуры.

Аффективные психические расстройства

Исследования, проведенные в последние два десятилетия в разных странах, показали, что депрессия часто встречается в практике врачей общесоматического профиля. Распространенность депрессивных расстройств варьирует в зависимости от страны и региона проживания, однако усредненные оценки свидетельствуют, что депрессия наблюдается у 10–20% пациентов первичного звена здравоохранения.

Одни из основных жалоб пациентов с аффективными расстройствами, в частности депрессией, – повышенная утомляемость, дневная сонливость, адинамия, аффективная лабильность, раздражительность, ослабление внимания и памяти. Самая высокая распространенность аффективных расстройств отмечается в ранний постинфарктный период и после вмешательства на коронарных артериях.

Обычно у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, отмечается усиление тревоги и депрессии, продолжающееся до 3 мес (особенно высок уровень тревоги и депрессии в течение нескольких дней после выписки из стационара). Однако у 50–75% больных, исходно имевших симптомы большой депрессии или повышенное количество баллов по шкале депрессии, сохранялись ее симптомы от 3 мес до 1 г. Имеются данные о том, что у 10–20% больных без признаков клинически выраженной депрессии или с субсиндромальным ее уровнем в течение года развивался по крайней мере один ее эпизод.

Аффективные расстройства нередко манифестируют после аортокоронарного шунтирования (АКШ). На долю депрессий приходится до 30–60% послеоперационных психических расстройств, нередко обнаруживается их тенденция к затяжному (более года) течению.

В целом послеоперационные депрессии в сопоставлении с предоперационными отличаются значительным удельным весом астенических проявлений при сравнительной редуцированности тревожных расстройств. Более вероятно развитие послеоперационных депрессий у больных пожилого возраста на фоне интраоперационной гипотонии, пред- и послеоперационного болевого синдрома, депривации сна, экстракорпорального кровообращения, общей тяжести соматического состояния после АКШ. Соматогенная депрессия чаще всего характеризуется общей слабостью, непереносимостью нагрузок, а также повышенной сонливостью в дневное время с явлениями ранней инсомнии, когнитивными нарушениями [2].

Астенический синдром и особенности личности

Астенический синдром может быть свойством личности – психастения (астеническая психопатия). В данном случае в основе лежит система отношений между «Я» и окружающей средой, что и приводит к конфликту с развитием синдрома. Зачастую при невращении в основе акцентуации лежит мотив избыточной требовательности к себе, значительно превышающей потребности среды: преувеличенные педантизм, чувство долга, обязательности поддерживают и без того напряженный и тревожный характер. Возможен и обратный вариант, когда требует личность от внешней среды гораздо больше возможного,

значительно преуменьшая требования к себе и своему «Я». Это характерно для истерического типа личности. Пациенты убеждены, что их недооценили, а заслуги проигнорировали, специально не дали показать их способности. Развитие астенического синдрома на такой почве приводит к его демонстративности, эмоциональной подчеркнутости и привязанности к конкретной ситуации.

Для людей с астенической психопатией характерно субъективное обостренное восприятие экзогенных и эндогенных сигналов: болезненное обострение слуха мешает отдыху, больной вдруг начинает слышать действия соседей на два этажа выше, обычный дневной свет при выходе на улицу вызывает боль в глазах и слезотечение, чтение утомляет и раздражает. Повышению слуховой чувствительности (гиперакузии) сопутствует шум, гул в голове, головокружения, головная боль, непереносимость громких и даже обычных внезапных звуков, что сопровождается ухудшением общего самочувствия.

Зачастую характерна вегетативная лабильность: неустойчивое АД (от гипотензии до гипертензии), нарушения ритма сердца (преимущественно в виде тахикардии, но встречается и брадикардия), перебои в ритме сердца.

Больные жалуются на потемнение в глазах с головокружением, сердцебиение, особенно при перемене положения тела из горизонтального в вертикальное, при преждевременном пробуждении, ощущение пульсации сосудов в затылке, в висках. У ряда больных отмечается повышенная потливость. Последние годы чаще стали наблюдаться нарушения терморегуляции в виде субфебрилитета, вначале фиксированного к определенному времени суток, а затем беспрерывно возникающего по мере измерения температуры тела.

Вегетативные расстройства нередко сочетаются с функциональными расстройствами работы органов пищеварения (гиперсаливацией, давлением в области желудка, чувством переполнения после еды, отрыжкой типа аэрофагии, болями, запорами с внезапными поносами), дизурическими расстройствами (эпизодами полиурии с частым мочеиспусканием, слабостью и прерывистостью струи мочи, неудержимыми позывами в ситуациях эмоционального напряжения и волнения). Пациентов беспокоят различные по характеру и локализации мышечные и суставные боли, боли в брюшной полости, в области сердца, головные боли.

Большинство пациентов с астеническим синдромом отмечают нарушения сна от сонливости до инсомнии разной степени выраженности: затрудненное растянутое засыпание, тревожный, прерывистый и поверхностный сон с ранними пробуждениями. Все это сопровождается повышенной раздражительностью, несдержанностью, эмоциональной неустойчивостью.

Лечение

Лечение астенического синдрома включает в себя самые разные подходы: психотерапию, изменение образа жизни, упорядочение режима труда и отдыха, режима бодрствования и сна, регулярное питание, устранение причины эмоционального напряжения, физиотерапию, санаторно-курортное лечение. В ряде случаев подобные мероприятия способны прине-

сти ощутимую пользу и вывести человека из состояния астении. Однако по понятным причинам эти рекомендации не всегда выполнимы. С другой стороны, в ряде случаев этих мер бывает недостаточно, и врачу приходится прибегать к медикаментозной терапии.

Важность фармакотерапии в комплексе лечебных мероприятий возрастает по мере утяжеления и/или хронификации психопатологических расстройств. Считается, что около 2/3 наблюдаемых пациентов могут лечиться в общесоматической сети (амбулаторно в территориальной поликлинике или стационарно в многопрофильной больнице) под наблюдением врача общей практики при консультативном участии психиатра. Лишь 1/3 нуждаются в специализированной психиатрической помощи (кабинет или клиника неврозов, психоневрологический диспансер) – больные со стойкими конверсионными, соматизированными и аллопатическими расстройствами [3].

При подборе психофармакотерапии одним из наиболее значимых дифференцирующих астенические расстройства признаков является преобладание в психопатологической структуре синдрома полярных проявлений – гипер- либо гипестезии с отчуждением собственной активности и телесных чувств [3].

Транквилизаторы и ноотропы – препараты выбора при гиперестетической астении. Более универсальны препараты широкого спектра действия, обладающие высокой психотропной активностью и эффективные при стойких, генерализованных и относительно более легких психопатологических расстройствах. Клиническая активность препаратов узкого спектра действия ограничена воздействием на преходящие, относительно изолированные болезненные проявления [3].

Таким образом, при гиперестетических астенических синдромах с явлениями «простой» астении (ощущение утомления, повышенная чувствительность к внешним раздражителям и патологическим телесным ощущениям) предпочтительны транквилизаторы узкого спектра действия – оксазепам, медазепам, тофизапам, триоксазин в комбинации с ноотропами и стимуляторами [3].

В более тяжелых случаях (стойкие тревожные опасения ипохондрического содержания, генерализованные конверсионные проявления и другие патологические телесные ощущения) показаны транквилизаторы широкого спектра действия: диазепам, феназепам хлордиазепоксид, вводимые при необходимости парентерально. Ноотропы и стимуляторы, в ряде случаев усиливающие раздражительность и вегетативные моторные истерические проявления, назначают в меньших, чем при «простой» астении, дозах и менее продолжительными курсами (1–2 нед) [3].

Пациенты с гипостенической астенией с отчуждением собственной активности и телесных чувств относительно резистентны к традиционной терапии транквилизаторами, ноотропами и психостимуляторами, однако у половины больных удается добиться улучшения с помощью нейрорепетиков (трифлуоперазин, трифлуперидол, галоперидол, клозапин), причем в подобных случаях показана интенсивная терапия – внутривенные капельные вливания нейрорепетиков в сочетании с ноотропами. Обратное развитие симптоматики наблюдается на протяжении 1 мес с

момента начала терапии. Однако тенденция к хронификации делает в ряде случаев целесообразным продолжение лечения поддерживающими дозами в амбулаторных условиях [3].

При лечении астенических расстройств как альтернатива психостимуляторам нередко используют различные ноотропные или так называемые нейрометаболические средства, осуществляющие целенаправленное фармакологическое воздействие на познавательные функции и зоны психического и неврологического дефицита за счет активирующего специфического влияния на высшие интегративные функции мозга. С одной стороны, такая терапия доступна и безопасна в плане побочных эффектов, с другой, ее клиническая эффективность по существу остается недоказанной ввиду отсутствия крупных контролируемых плацебо-исследований, которые бы показали эффективность терапии ноотропами астенических состояний.

При лечении последних препаратами нейрометаболического действия выбор делают в пользу средств с активирующим эффектом. Такие лекарства имеют свойства психостимуляторов (повышение психомотивной активности) и ноотропов (улучшение когнитивных функций), однако не обладают нежелательными эффектами психостимуляторов (развитие осложнений и наличие противопоказаний при их использовании и др.), их можно применять более

широко, чем ноотропы, чей эффект прежде всего проявляется при терапии органически обусловленной астении. К препаратам подобного действия можно отнести деанола ацеглумат, салбутиамин, гопантеновую кислоту, фенилоксипиirroлидинилацетамид, Ладастен [1]. Необходимо отметить, что в настоящее время в клинико-фармакологической группе препаратов, применяемых при астенических состояниях, официально зарегистрировано только одно лекарственное средство из вышеперечисленных – Ладастен.

В заключение следует подчеркнуть, что при назначении антиастенических препаратов необходимо проведение полного соматического обследования для диагностики возможного соматического хронического заболевания и установления патогенетической его связи с явлениями астении. В таком случае антиастенические препараты следует добавлять к основной проводимой терапевтической стратегии.

Литература

1. Аведисова А.С. Антиастенические препараты как средства первого выбора при астенических расстройствах. Рус. мед. журн. Неврология. 2004; 12 (22): 1290–98.
2. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства.

Существуют ли перспективы применения петлевых диуретиков для лечения артериальной гипертензии?

В.В.Фомин

ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Резюме. Обсуждаются показания к применению петлевых диуретиков для лечения артериальной гипертензии и ограничения, существующие в настоящее время с точки зрения их внедрения в практику рутинной антигипертензивной терапии. На примере торасемида продемонстрированы перспективы применения петлевых диуретиков для лечения артериальной гипертензии.

Ключевые слова: петлевые диуретики, артериальная гипертензия, торасемид, антигипертензивная терапия.

Are prospects for the use of loop diuretics to treat essential hypertension?

V.V.Fomin

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia

Summary. The paper discusses the indications for use of loop diuretics to treat essential hypertension and the current limits in terms of their introduction into the practice of routine antihypertensive therapy. By using torasemide as an example, the author demonstrates prospects for using loop diuretics for the treatment of essential hypertension.

Key words: loop diuretics, essential hypertension, torasemide, antihypertensive therapy.

Сведения об авторе

Фомин Виктор Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и профболезней медико-профилактического факультета, декан факультета довузовского образования ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ. E-mail: fomin_vic@mail.ru

В настоящее время петлевые диуретики (ПД) не считают антигипертензивными препаратами, которые следует применять для длительного лечения артериальной гипертензии (АГ). В общепринятых рекомендациях [1] в качестве показаний к назначению ПД указаны только конечная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), при этом их назначение не преследует в качестве приоритетной цели собственно снижение артериального давления (АД). Именно поэтому при наличии этих заболеваний ПД нередко приходится применять и у нормотензивных больных, и, более того, с учетом определенных ограничений назначать их также пациентам с тенденцией к артериальной гипотензии.

Почему ПД не используют для длительного лечения АГ?

Ограничения в применении ПД для длительного лечения АГ определяются следующими факторами.

- Существенным увеличением диуреза при их приеме, способным существенно ухудшать качество жизни пациентов и таким образом затруднять постоянный прием этих препаратов амбулаторными больными.
- Риском провокации или усугубления нарушений электролитного гомеостаза, в том числе гипокалиемии, иногда трудно переносимой (мышечная слабость, судороги) и опасной с точки зрения развития наджелудочковых и желудочковых аритмий, а также внезапной смерти или угрожающей жизни гипонатриемии.

- Повышением сывороточной концентрации мочевой кислоты у лиц, которые уже его имеют, например с диагнозом суставной подагры, нередко ассоциированной с приступами уратной обструкции почечных канальцев).
- Трудностью сочетания со многими классами лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики) и рентгеноконтрастными агентами.
- Риском эпизодов неконтролируемой артериальной гипотензии.

Появление специально разработанных для лечения АГ тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, на первый взгляд, должно было бы привести к окончательному отказу от использования ПД для антигипертензивной терапии. Тем не менее в XXI в. интерес к применению ПД при АГ, напротив, возрождается, и уже сегодня очевидно, что для этого класса препаратов существуют особые показания и клинические ситуации, в которых другие лекарственные средства, в частности тиазидоподобные диуретики, оказываются малоэффективными.

ПД и гипертонические кризы

Сегодня ПД сохраняют позиции препаратов выбора для лечения многих клинических вариантов гипертонических кризов. Следует подчеркнуть, что, несмотря на современные возможности комбинированной антигипертензивной терапии, частота гипертонических кризов остается высокой. Одной из ключевых современных особенностей гипертонических кризов, по-видимому, следует считать то, что они

чаще возникают у пациентов, получающих антигипертензивные препараты и имеющих если не целевое, то близкое к таковому АД [2]. Так, показано, что более чем у 90% больных, госпитализированных в связи с гипертоническим кризом и его осложнениями, АГ была диагностирована задолго до возникновения настоящего эпизода [3]. Гипертензивные кризы, даже неосложненные, всегда сопряжены со значительным ухудшением прогноза. По данным многоцентрового отечественного ретроспективного исследования ОСАДА [4], у больных с частыми гипертоническими кризами существенно реже удается достичь целевого АД. Частые неосложненные гипертонические кризы сопряжены с достоверно большими частотой и относительным риском нефатального мозгового инсульта/транзиторных ишемических атак, хронической сердечной недостаточности, гипертрофии левого желудочка и признаков миокардиальной ишемии. Таким образом, результаты исследования ОСАДА свидетельствуют, что частые неосложненные гипертонические кризы обуславливают достоверное увеличение частоты и риска «больших» сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

Почему ПД используют для купирования гипертонических кризов? Прежде всего эти препараты, непосредственно модулируя активность транспортера $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ толстого восходящего сегмента петли Генле, представляют собой один из наиболее эффективных подходов к управлению натрийурезом [5]. Существенно увеличивая мочевую экскрецию натрия и осмотически свободной воды, эти препараты позволяют добиться значительного уменьшения перегрузки объемом, что особенно важно при гипертонических кризах, сопровождающихся признаками левожелудочковой недостаточности.

ПД при гипертонических кризах:

- Обеспечивают быстрое и устойчивое контролируемое снижение АД.
- Могут быть использованы в парентеральной форме.
- Сочетаются с большинством представителей других классов антигипертензивных препаратов, используемых для купирования гипертонических кризов.
- Позволяют предупредить и/или купировать многие угрожающие жизни осложнения гипертонического криза (например, острую левожелудочковую недостаточность с отеком легких).

ПД и АГ с поражением почек

В настоящее время не вызывает сомнений неуклонный рост среди больных АГ числа лиц, имеющих признаки почечного поражения – хроническую болезнь почек, в том числе III и последующих стадий, основным признаком которых является снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² и/или клиренса эндогенного креатинина менее 60 мл/мин. Так, по данным крупного популяционного регистра КЕЕР [6], хроническая болезнь почек III–IV стадии может выявляться более чем у 50% больных АГ; распространенность стойкого снижения СКФ становится выше в группе пациентов, страдающих сахарным диабетом типа 2 [9]. Именно эти пациенты нуждаются в первоочередном достижении целевых величин АД как с точки зрения торможения необратимого ухудшения почечной функции, так и с точки зрения предупреждения фаталь-

ных сердечно-сосудистых осложнений, но именно у них антигипертензивная терапия часто оказывается особенно трудной, поскольку стойкое снижение СКФ является одной из наиболее весомых детерминант резистентной АГ.

Общепризнано, что при наличии хронической болезни почек особенно оправдана попытка применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II, которые позволяют достичь как торможения прогрессирования почечной недостаточности, так и снижения риска основных сердечно-сосудистых осложнений и смерти [7]. Вместе с тем применение этих препаратов, особенно в полных дозах, нередко бывает ограничено ростом сывороточной концентрации креатинина и калия, связанной в том числе и с исходным наличием выраженного нефросклероза, своевременно не распознанного атеросклеротическим стенозом почечных артерий, длительным неконтролируемым приемом нестероидных противовоспалительных препаратов и ненаркотических анальгетиков. В исследовании SOLVD частота гиперкалиемии у получавших ИАПФ составила 1,2%, что в 3 раза больше таковой в группе, принимавшей плацебо [8]. Также заметной оказалась частота гиперкалиемии и гиперкреатининемии в исследовании ONTARGET в группе больных, получавших блокаторы рецепторов ангиотензина II [9]. Таким образом, применение последних не следует рассматривать как заведомо более безопасную с точки зрения риска «почечных» нежелательных явлений альтернативу ИАПФ. Соответственно, значительно возрастает актуальность поиска стратегии предупреждения и устранения гиперкалиемии, индуцированной ИАПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II, у представителей группы риска, например у лиц, исходно имеющих сниженную СКФ. Общепризнанная и однозначно интерпретируемая тактика действий в подобной ситуации не разработана, тем более что многие классы лекарственных препаратов, увеличивающих экскрецию калия с мочой, в частности тиазидовые и тиазидоподобные диуретики, при стойком снижении СКФ значительно ослабляют свое действие. В связи с этим в качестве одного из наиболее реальных подходов следует рассматривать комбинацию ИАПФ или блокатора рецепторов ангиотензина II с ПД [10].

Известно, что диуретическое, в том числе натрийуретическое и калийуретическое действие фуросемида при ХПН сохраняется, но для его реализации требуется применение высоких доз препарата. Значительное снижение эффективности фуросемида при ХПН обусловлено в первую очередь тем, что у данной категории пациентов существенно снижается интенсивность клубочковой фильтрации фуросемида в первичную мочу и, следовательно, взаимодействия его с таргетными клетками толстого восходящего сегмента петли Генле. В отличие от фуросемида эффективность торасемида при стойком ухудшении фильтрационной функции почек меняется менее заметно, и при назначении пациентам с ХПН препарат обуславливает у них снижение повышенного АД и уменьшения выраженности периферических отеков [11].

Продемонстрировано, что при хронической болезни почек III–V стадии (СКФ от 1,1 до 63,7 мл/мин,

в среднем $8,9 \pm 9,6$ мл/мин) острая проба с торасемидом и длительный его прием обуславливают значительное увеличение натрийуреза и диуреза. Диуретические и натрийуретические свойства торасемида сохранялись и у больных, находящихся на программном гемодиализе с остаточным диурезом >300 мл/сут. После однократной внутривенной инфузии торасемида в дозе 200 мг у них зарегистрировано увеличение количества мочи (в среднем на 563 мл) и мочевого экскреции натрия (в среднем на $51,2$ ммоль/сут) [12]. При СКФ, не превышающей 30 мл/мин, торасемид вызывает достоверное увеличение натрийуреза (с 154 ± 30 до 232 ± 59 ммоль/сут, $p < 0,01$) и экскреции хлорид-иона (с 128 ± 21 до 233 ± 84 ммоль/сут, $p < 0,01$) [13].

ПД при АГ с поражением почек:

- Сохраняют способность контролировать натрий-объемзависимый компонент патогенеза АГ за счет эффективного управления натрийурезом.
- Могут позволить преодолеть феномен резистентности АГ к антигипертензивной терапии, предупредить развитие и/или нарастание левожелудочковой сердечной недостаточности, в том числе связанной с гипертензивным кризом.
- Эффективны в профилактике гиперкалиемии, индуцированной блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и, таким образом, позволяют максимально долго сохранять применение этих препаратов у больных ХПН.

Зачем ПД свойства антагониста альдостерона?

Принципиальным отличием торасемида от других ПД является наличие у него свойств антагониста альдостероновых рецепторов [14]. С одной стороны, антагонизм к альдостероновым рецепторам, имеющийся у торасемида, значительно снижает риск индукции торасемидом почечных потерь калия с последующей гипокалиемией [15], свойственной другим петлевым и всем тиазидовым диуретикам, особенно при неадекватном их назначении, ухудшающей не только качество жизни, но и долгосрочный прогноз больных [16]. С другой стороны, торможение торасемидом стимуляции периферических альдостероновых рецепторов позволяет рассчитывать на устранение так называемых долгосрочных «геномных» эффектов альдостерона и, следовательно, с предупреждением или замедлением активации процессов дезадаптивной гипертрофии и фиброза в тканях-мишенях (миокард, сосудистая стенка, почечная ткань) [17–19]. С этой точки зрения торасемид можно рассматривать как перспективный компонент комбинированной антигипертензивной терапии при АГ высокого и очень высокого риска, в том числе и в случаях, если пациент уже получает ИАПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II – препараты, непосредственно препятствующие синтезу альдостерона.

Антиальдостероновым эффектом, по-видимому, не в меньшей степени, чем натрийуретическим действием, можно было бы объяснить большую по сравнению с другими диуретиками способность торасемида уменьшать выраженность гипертрофии левого желудочка у больных АГ. Целенаправленные попытки достижения стабилизации и по возможности регресса гипертрофии левого желудочка у больных АГ прин-

ципиально важны с точки зрения улучшения долгосрочного прогноза, и эти попытки могут стать более успешными при включении торасемида в схемы комбинированной антигипертензивной терапии. В связи с этим влияние торасемида на формирование гипертрофии левого желудочка нуждается в изучении в контролируемых исследованиях.

Со способностью блокировать альдостероновые рецепторы, как и с выраженным натрийуретическим действием, можно связать также существенную эффективность торасемида с точки зрения снижения повышенного АД. Сегодня очевидно, что АГ, интерпретируемая как эссенциальная, может быть сопряжена с гиперпродукцией альдостерона, как связанной с наличием аденомы или гиперплазии надпочечников, проявляющихся в известном синдроме Конна, так зачастую и не имеющей четкого морфологического субстрата [20]. Так, по данным крупного исследования RAPY [21], в ходе которого распространность первичного и идиопатического гиперальдостеронизма оценивалась у 1125 больных АГ, в 4,8% случаев выявлена аденома одного из надпочечников, в 6,4% случаев – идиопатический гиперальдостеронизм. Следует подчеркнуть, что согласно данным проспективных эпидемиологических исследований, например Framingham Offspring, прирост сывороточной концентрации альдостерона даже на одно стандартное отклонение представляет собой независимую детерминанту стойкого повышения АД [22]. Наличие гиперальдостеронизма, особенно гипокалиемического, при АГ всегда сопряжено с более выраженным поражением органов-мишеней и большей частотой ассоциированных клинических состояний (цереброваскулярные заболевания, ХСН, ишемическая болезнь сердца) [23].

Неконтролируемая и истинно резистентная АГ также нередко бывают связаны с гиперпродукцией альдостерона, в том числе и в случаях, если потенциально устранимого источника этой гиперпродукции (например, аденомы надпочечников) выявить не удается. Включение спиронолактона в схемы комбинированной антигипертензивной терапии, применяемой у данной категории пациентов, как правило, позволяет добиться достоверного снижения АД; в пользу этого, в частности, свидетельствуют результаты анализа части пациентов, включенных в исследование ASCOT-BPLA [24]. Вместе с тем спиронолактон в достаточных дозах опасен с точки зрения нежелательного повышения сывороточной концентрации калия, а также нередко плохо переносится мужчинами из-за развития не менее чем у 10% из них болезненной гинекомастии [25]. В связи с этим назначение торасемида можно рассматривать как альтернативу применению спиронолактона в ситуациях, если предполагают связь АГ с гиперпродукцией альдостерона, при том, что первичного гиперальдостеронизма диагностировать не удалось, а также у всех больных, АД которых не отвечают на полнodosовые комбинации из двух и тем более из трех антигипертензивных препаратов. Назначение торасемида этим больным полностью соответствует общепринятым представлениям, предполагающим максимально активное применение диуретиков при резистентной и неконтролируемой АГ [26].

Наличие свойств антагониста альдостерона у торасемида:

- Существенно повышает его эффективность и переносимость, в том числе как антигипертензивного препарата.
- Обеспечивает ему дополнительные возможности положительного влияния на долгосрочный прогноз за счет замедления темпа поражения органов-мишеней.
- Открывает перспективы его применения при резистентной и неконтролируемой АГ.

ПД при АГ: выводы

Очевидно, что ПД до конца не исчерпали свой потенциал как препараты для лечения АГ. С одной стороны, они по-прежнему используются для лечения неотложных состояний и в качестве третьего или четвертого антигипертензивного препарата, а с другой – отдельные представители данного класса препаратов, в частности торасемид, за счет наличия особых свойств имеют самостоятельные показания к применению у пациентов со стойким повышением АД.

Показания к применению торасемида при АГ могут быть существенно расширены за счет ее резистентных к лечению форм, а также купирования гипертонических кризов. Торасемид может являться компонентом комбинированной антигипертензивной терапии при АГ, ассоциированной с ХСН и/или хронической болезнью почек, а также в ситуации, когда риск сердечно-сосудистых осложнений высок или очень высок. Благодаря торасемиду – петлевому диуретику со свойствами антагониста альдостерона (в настоящее время в ряде стран доступна его пролонгированная форма, особенно удобная для амбулаторного применения) – у ПД как средства для лечения АГ, по-видимому, появляются новые перспективы, и уже сегодня они могут быть успешно воплощены в жизнь в реальной клинической практике.

Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. Комитет экспертов РМОАГ/ВНОК. 2010; 3: 5–26.
2. Marik PE, Varon J. Hypertensive crises: challenges and management. *Chest* 2007; 131: 1949–62.
3. Bennett NM, Shea S. Hypertensive emergency: case criteria, sociodemographic profile, and previous care of 100 cases. *Am J Public Health* 1988; 78: 636–40.
4. Колос И.П., Чазова И.Е., Терещенко С.Н., Наконечников С.Н. Риск сердечно-сосудистых осложнений у больных частыми гипертоническими кризами. *Тер. арх.* 2009; 9: 9–12.

5. Bhalla V, Hallows KR. Mechanisms of ENaC regulation and clinical implications. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1845–54.
6. Kalaitzidis R, Li S, Wang C et al. Hypertension in early-stage kidney disease: an update from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (Suppl. 4): 22–31.
7. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134 (8): 629–36.
8. Kostis JB, Shelton B, Gosselin G et al. Adverse effects of enalapril in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). SOLVD Investigators. *Am Heart J* 1996; 131 (2): 350–5.
9. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358 (15): 1547–59.
10. Russo D, Gazzotti RM, Testa A. Torasemide, a new loop diuretic, in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1990; 55 (2): 141–5.
11. Fliser D, Schröter M, Neubeck M et al. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 1994; 46 (2): 482–8.
12. Gebr TW, Rudy DW, Matzke GR et al. The pharmacokinetics of intravenous and oral torasemide in patients with chronic renal insufficiency. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56 (1): 31–8.
13. Ritsler T, Schwab A, Kramer B et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of loop diuretics in renal failure. *Cardiology* 1994; 84 (Suppl. 2): 155–61.
14. Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W, Bähr V. Torsemide inhibits aldosterone secretion in vitro. *Life Sci* 1998; 63 (3): 45–50.
15. Struthers AD. Impact of aldosterone on vascular pathophysiology. *Congest Heart Fail* 2002; 8: 18–22.
16. Franse LV, Pabor M, Di Bari M et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000; 35: 1025–30.
17. López B, González A, Hermida N et al. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide. *Kidney Int Suppl* 2008; 111: 19–23.
18. López B, González A, Beaumont J et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic kidney failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (9): 859–67.
19. Mosso L, Carvajal C, Gonzales A et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161–5.
20. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (11): 2293–300.
21. Vasan RS, Evans JC, Larson MG et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 33–42.
22. Born-Flintberg E, Reincke M, Rump LC et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (4): 1125–30.
23. Berecek KH, Farag A, Babityar G et al. Adding low-dose spironolactone to multidrug regimens for resistant hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6 (3): 211–2.
24. Chapman N, Dobson J, Wilson S et al. Effect of spironolactone on blood pressure in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839–45.
25. Mantero F, Lucarelli G. Aldosterone antagonists in hypertension and heart failure. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000; 61 (1): 52–60.
26. Handler J. Maximizing diuretic therapy in resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9 (10): 802–6.

— * —

Хроническое легочное сердце: классификация, клиника, диагностика, лечение. Часть I

О.В.Полякова, Г.Г.Арабидзе

Московский государственный медико-стоматологический университет

Резюме. В первой части обзора представлены отечественные и зарубежные данные клинических и экспериментальных исследований, касающиеся современных взглядов на определение, классификацию, клиническую и морфологическую картину, а также подходы к лечению хронического легочного сердца (ХЛС). Приведены классификации ХЛС по стадиям и функциональным классам в зависимости от уровня легочной недостаточности, насыщения артериальной крови кислородом, гипертрофии правого желудочка и недостаточности кровообращения. Представлены современные методы диагностики ХЛС.

Ключевые слова: хроническое легочное сердце, легочная гипертензия, гипертрофия правого желудочка, вазоконстрикция мелких ветвей легочной артерии и прекапилляров, рефлекс Савицкого–Эйлера–Лиле-странда, оксид азота (NO), простагландины, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы.

Chronic pulmonary heart: classification, clinic, diagnostics, treatment. Part 1

O.V.Polyakova, G.G.Arabidze

Hospital Therapy Department №2 MSMSU

Summary. In the first part of this review both domestic and foreign data from clinical and experimental researches relating to modern views on the definition, classification, clinical and morphological picture, as well as approaches to the treatment of chronic pulmonary heart (CPH) are presented. The CPH classification in stages and functional classes depending on the level of pulmonary failure, arterial oxygen saturation, right ventricular hypertrophy and heart failure are given. Modern methods of diagnosing CPH are introduced as well.

Key words: chronic pulmonary heart, pulmonary hypertension, right ventricular hypertrophy, vasoconstriction of the small branches of pulmonary arteries and precapillaries, reflex Savitsky-Euler-Lilestranda, nitric oxide (NO), prostaglandins, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase inhibitors.

Сведения об авторах

Полякова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 Московского государственного медико-стоматологического университета. Тел.: (499) 252-06-25.

Арабидзе Григорий Гурамович – докт. мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 Московского государственного медико-стоматологического университета. E-mail: arabidze@mail.ru

Легочное сердце – патологическое состояние, характеризующееся дилатацией и/или гипертрофией (а затем и недостаточностью) правого желудочка сердца вследствие артериальной легочной гипертензии [1, 4, 6, 16, 22, 51].

Впервые этот термин предложен в 1935 г. (МДжинн и Уайт). Из отечественных ученых в XIX в. проблему легочного сердца изучали Г.И.Сокольский (1838 г.), Э.И.Изаксон (1870 г.), С.П.Боткин (1886 г.), а в XX в. крупным вкладом в учение о легочном сердце стали труды Б.Е.Вотчала, определившие современные подходы к классификации, патогенезу, ранней диагностике и принципам лечения этого состояния [24].

Хроническое легочное сердце (ХЛС) по фазе течения может быть компенсированным и декомпенсированным [22]. Согласно классификации, предложенной Б.Е.Вотчалом в 1964 г. [22], выделяют три основные формы ХЛС: васкулярную, бронхолегочную и торакодифрагмальную. Васкулярная форма легочного сердца развивается при легочных васкулитах,

первичной легочной гипертензии, горной болезни, рецидивирующей тромбоземболии легочных артерий, резекции легкого.

Бронхолегочная форма наблюдается при диффузном поражении бронхов и легочной паренхимы [5] – при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), тяжелом течении бронхиальной астмы, бронхиолите, хроническом обструктивном бронхите, эмфиземе легких, диффузном пневмосклерозе и фиброзах легких в исходе неспецифических пневмоний, туберкулезе, пневмокониозе, саркоидозе, синдроме Хаммена–Рича (диффузный фиброзирующий альвеолит), рестриктивных процессах – фиброзы и гранулематозы. Торакодифрагмальная форма легочного сердца развивается при значительных нарушениях вентиляции и кровотока в легких вследствие деформации грудной клетки (кифосколиозы и др.), патологии плевры, диафрагмы (при торакоплатике, массивном фибротораксе, болезни Бехтерева), пиквикском синдроме, синдроме ночного апноэ.

Классификация легочной гипертензии при хронических неспецифических заболеваниях легких (ХНЗЛ) Н.Р.Палева [22] дополняет классификацию Б.Е.Вотчала. В данной классификации выделяют три стадии развития хронического легочного сердца:

- **I стадия** (доклиническая) характеризуется транзиторной легочной гипертензией с признаками напряженной деятельности правого желудочка, которые выявляются только при инструментальном исследовании;
- **II стадия** определяется по наличию признаков гипертрофии правого желудочка и стабильной легочной гипертензии при отсутствии недостаточности кровообращения;
- **III стадия**, или стадия декомпенсированного легочного сердца (син.: легочно-сердечная недостаточность), наступает со времени появления первых симптомов недостаточности правого желудочка.

ХЛС по уровню легочной недостаточности, насыщению артериальной крови кислородом, гипертрофии правого желудочка и недостаточности кровообращения делится на четыре стадии:

- **I стадия** – легочная недостаточность 1-й степени. ЖЕЛ/КЖЕЛ снижается до 20%, газовый состав не нарушен. Гипертрофия правого желудочка отсутствует на ЭКГ, но на эхокардиограмме она есть. Недостаточности кровообращения на этой стадии нет.
- **II стадия** – легочная недостаточность 2-й степени. ЖЕЛ/КЖЕЛ до 40%, насыщаемость кислородом до 80%, появляются первые косвенные признаки гипертрофии правого желудочка, недостаточность кровообращения +/-, т.е. только одышка в покое.
- **III стадия** – легочная недостаточность 3-й степени. ЖЕЛ/КЖЕЛ менее 40%, насыщаемость артериальной крови до 50%, появляются признаки гипертрофии правого желудочка на ЭКГ в виде прямых признаков. Недостаточность кровообращения 2А.
- **IV стадия** – легочная недостаточность 3-й степени. Насыщение крови кислородом менее 50%, гипертрофия правого желудочка с дилатацией, недостаточность кровообращения 2Б (дистрофическая, рефрактерная) [24].

Степени легочной гипертензии (давление в легочном стволе): 1-я степень – 31–50 мм рт. ст.; 2-я степень – 51–75 мм рт. ст.; 3-я степень – 75 мм рт. ст. и выше [24].

В.П.Сильвестров [22] на основании результатов клинико-лабораторных исследований выделил четыре функциональных класса (ФК) хронического легочного сердца.

I ФК – начальные изменения (латентная гипертензия):

- в клинике преобладают симптомы бронхолегочного заболевания;
- умеренные нарушения вентиляционной функции легких или синдром изолированной обструкции мелких бронхов;
- гипоксическая вазоконстрикция и перестройка гемодинамики с увеличением МОК;
- гиперкинетический тип гемодинамики;
- латентная легочная гипертензия;
- компенсаторные реакции иммунной системы (увеличение Т-супрессоров);
- отсутствие дыхательной недостаточности (ДНО);
- явлений НК нет (НК0).

II ФК – умеренная стабильная легочная гипертензия:

- в клинике преобладают симптомы бронхолегочного заболевания;
- умеренные нарушения внешнего дыхания по обструктивному типу;
- альвеолярная гипоксия, гипоксическая вазоконстрикция, увеличение легочного сосудистого сопротивления;
- стабильная умеренная легочная гипертензия;
- перегрузка правого желудочка;
- гиперкинетический тип гемодинамики;
- истощение компенсаторных возможностей иммунной системы;
- ДН 1-й степени;
- НК 0-й степени.

III ФК – значительная легочная гипертензия:

- к симптомам основного заболевания и дыхательной недостаточности присоединяются признаки начинающейся сердечной недостаточности (постоянная одышка, тахикардия, набухание шейных вен);
- выраженная легочная гипертензия;
- ЭКГ и рентгенологические признаки гипертрофии и дилатации правых отделов сердца;
- эукинетический тип гемодинамики;
- вторичная иммунологическая недостаточность;
- ДН 2–3-й степени;
- НК 1-й степени.

IV ФК – резко выраженная легочная гипертензия:

- резко выраженная легочная гипертензия;
- гипокинетический тип гемодинамики;
- вторичная иммунологическая недостаточность;
- ДН 2–3-й степени;
- НК 2–3-й степени [22].

ХЛС до стадии декомпенсации распознается по симптомам гиперфункции, затем гипертрофии правого желудочка, выявляемых вначале с помощью ЭКГ, рентгенологического исследования грудной клетки и других инструментальных методов, а в последующем и по клиническим признакам: появлению выраженного сердечного толчка (сотрясение передней грудной стенки при сокращениях сердца), пульсации правого желудочка, определяемой пальпаторно за мечевидным отростком, усилению и постоянному акценту II тона сердца над стволом легочной артерии при усилении I тона над нижней частью грудины [4, 20, 22, 51].

В стадии декомпенсации появляется право-желудочковая недостаточность: тахикардия; акроцианоз; набухание шейных вен, сохраняющееся на вдохе (их набухание только на выдохе может быть обусловлено бронхиальной обструкцией), никтурия; увеличение печени, периферические отеки [2, 4, 22].

При формировании ХЛС наблюдается развитие сердечных аритмий, которые при длительной регистрации ЭКГ выявляются у 89–92% больных. Имеют место практически все виды нарушений сердечного ритма, нередко наблюдается сочетание нескольких их видов. Наиболее часто встречаются синусовая тахикардия, предсердная экстрасистолия, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, мерцание и трепетание предсердий. Реже – желу-

дочковые нарушения ритма и проводимости. Степень градации желудочковой экстрасистолы возрастает по мере декомпенсации сердечной недостаточности на фоне ухудшения легочной вентиляции и газового состава крови. Частота желудочковых нарушений ритма сердца у больных при декомпенсации ХЛС сравнима с частотой возникновения их при острой коронарной патологии. Кроме того, при развитии и прогрессировании ХЛС, наряду с увеличением прогностически неблагоприятных нарушений ритма сердца, снижаются показатели variability сердечного ритма (BCP), что позволяет прогнозировать развитие аритмогенных катастроф у этой группы больных. Прогностическая значимость показателей BCP возрастает при наличии сердечной недостаточности [8].

Выявить причину развития нарушений ритма сердца сложно. Трудно сказать однозначно, с чем связано их возникновение: с сопутствующей ишемической болезнью сердца или с имеющейся место гипоксией. Ясно одно, что наличие сердечных аритмий утяжеляет течение и ухудшает прогноз ХЛС у больных ХОБЛ [7, 8, 16].

Выраженность симптомов ХЛС зависит от стадии [22]. На *I стадии* на фоне основного заболевания усиливается одышка, появляется цианоз в виде акроцианоза, но правая граница сердца не расширена, печень не увеличена, в легких физикальные данные зависят от основного заболевания. На *II стадии* одышка переходит в приступы удушья с затрудненным вдохом, цианоз становится диффузным, из данных объективного исследования: появляется пульсация в эпигастральной области, тоны глухие, акцент II тона над легочной артерией непостоянный. Печень не увеличена, может быть опущена. На *III стадии* присоединяются признаки правожелудочковой недостаточности – увеличение правой границы сердечной тупости и увеличение размеров печени. Постоянные отеки на нижних конечностях. На *IV стадии* возникает одышка в покое, вынужденное положение, часто присоединяются расстройства ритма дыхания типа Чейн–Стокса и Биота. Отеки постоянные, не поддаются лечению, пульс слабый частый, быстрое сердце, тоны глухие, систолический шум у мечевидного отростка. В легких масса влажных хрипов. Печень значительных размеров, не сокращается под действием гликозидов и мочегонных, так как развивается фиброз. Больные постоянно дремлют.

Патогенез легочной гипертензии и легочного сердца

Три основных фактора лежат в основе патогенеза легочной гипертензии и легочного сердца – вазоконстрикция мелких ветвей легочной артерии и прекапилляров вследствие гипоксии (рефлекс Савицкого–Эйлера–Лильестранда), облитерация сосудов малого круга кровообращения и перегрузка сосудов малого круга давлением и объемом. На начальных этапах развития легочной гипертензии доминирует один из упомянутых факторов в зависимости от ведущей причины развития синдрома. Анатомические изменения (бронхообструкция, эмфизема легких) приводят к редукции сосудистого ложа, сужению прекапилляров, что вызывает повышение сосудистого легочного сопротивления и легочную гипертензию [4, 6, 13, 16, 22, 32, 46, 51].

На повышение легочного давления влияет и ряд других факторов: нарушение бронхиальной проходимости, повышение внутриальвеолярного и внутригрудного давления, полицитемия, изменения реологических свойств крови, нарушение метаболизма вазоактивных веществ в легких [4, 6, 16, 22, 36, 37].

Тканевая гипоксия связана с легочной вазоконстрикцией, обусловленной сосудосуживающим действием биологически активных веществ [4, 22]. Блокада синтеза оксида азота (NO), регулирующего сосудистый тонус, приводит к усилению гипоксической вазоконстрикции. Его синтез активируется при нарушениях кровотока и при воздействии ацетилхолина, брадикинина, гистамина и фактора агрегации тромбоцитов [6, 16, 19, 35, 38, 41–44, 48]. Одновременно в ответ на воспаление из эндотелиальных клеток освобождается простагландин и также участвует в сужении сосудов [16]. Уже на ранних этапах формирования недостаточности кровообращения наблюдается снижение концентрации натрийуретического фактора в плазме крови, в результате чего не происходит адекватной вазодилатации легочных сосудов, и давление в малом круге кровообращения остается повышенным [8, 16]. Увеличение ангиотензинпревращающего фермента вызывает повышение сосудистого тонуса и ОПСС. АПФ одновременно участвует в инактивации NO в легких, что вызывает потерю легочными сосудами способности отвечать вазодилатацией на эндотелиозависимые субстанции [8, 9, 49]. Кроме того, ангиотензин II оказывает как прямое, так и опосредованное действие (через активацию симпатoadреналовой системы) на миокард и сосуды, что вызывает повышение артериального давления [8, 9, 13]. Многочисленными исследованиями показано, что эндотелин-1 – мощный вазоконстриктор эндотелиального происхождения, обладающий пролиферативным и профибротическим эффектами, играет важную патогенетическую роль в развитии легочной гипертензии. Эндотелин – растворимый пептид, регулирующий кровоток на уровне микрососудов и микроциркуляторного русла. Эндотелин индуцирует увеличение содержания ионов кальция, ведущих к вазоконстрикции. Его уровень в крови повышен у больных при всех формах легочной гипертензии [15, 16, 50]. Вопросы развития недостаточности кровообращения при ХЛС являются дискуссионными. Большинство авторов основным патогенетическим механизмом развития недостаточности кровообращения при ХОБЛ считают легочную гипертензию, приводящую к перегрузке правых отделов сердца. Ряд исследователей связывают возникновение правожелудочковой недостаточности у больного легочным сердцем с экстракардиальными причинами. При хронической гипоксии и ацидозе усиливается секреция альдостерона надпочечниками, что приводит к увеличению реабсорбции натрия почками, и происходит задержка жидкости. Углекислый газ вызывает периферическую вазодилатацию с последующей активацией ренин-ангиотензиновой системы, что сопровождается выработкой вазопрессина. Увеличение внеклеточного объема жидкости и легочная гипертензия приводят к расширению правого предсердия и высвобождению предсердного натрийуретического пептида, который служит основной защитой от отеков, но может быть подавлен ренин-ангиотензин-альдостероновой системой [1, 2, 8].

Патологическая анатомия

При ХЛС увеличивается масса миокарда правого желудочка сердца (развивается гипертрофия), и в той или иной степени возрастает объем правых отделов органа. Степень гипертрофии определяют при помощи раздельного взвешивания сердца или по увеличению толщины стенки правого желудочка у его основания (в норме она составляет примерно 3,3–4,9 мм). Диагностическая ценность последнего показателя снижается по мере дилатации правого желудочка, сопровождающейся истончением его стенки. Изменение в сторону преобладания массы миокарда правого желудочка (в норме отношение массы правого желудочка к массе левого составляет 1:2) дает основание для установления диагноза легочного сердца только в случаях, когда определяется патология органов дыхания или сосудов легких и отсутствуют первичные заболевания сердца, приводящие к гипертрофии правого желудочка [18].

ХЛС может иметь различные анатомические характеристики в зависимости от особенностей основного заболевания, наличия и степени компенсаторных возможностей миокарда (компенсированное легочное сердце или в стадии декомпенсации). В одних случаях (чаще при необструктивных формах патологии легких) выявляются гипертрофия трабекулярного аппарата и расширение желудочка при некотором утолщении стенки, увеличение вначале приносящего, а позже и выносящего тракта, что в совокупности характерно для перегрузки правого желудочка как давлением, так и объемом. Такой тип гипертрофии определяется, например, при первичной легочной артериальной гипертензии. В других случаях преобладают признаки перегрузки желудочка давлением: гипертрофия самой стенки, иногда резко выраженная, при умеренной гипертрофии трабекулярного аппарата. Толщина стенки правого желудочка может превосходить толщину стенки левого. Верхушка сердца формируется за счет миокарда правого желудочка, а не левого, как в норме [20, 44].

В стадии компенсации ХЛС мышца правого желудочка упругая, розового цвета; форма желудочка сохранена. При декомпенсированном легочном сердце мышца дряблая, желтоватого цвета, форма желудочка изменена; отмечаются признаки хронического застойного полнокровия в органах. Микроскопически при ХЛС определяются гипертрофия мышечных волокон, огрубение стромы, утолщение эндокарда, дистрофические изменения кардиомиоцитов, нарастающие в период декомпенсации ХЛС.

Диагностика ХЛС

Большое значение имеет спирография, которая выявляет тип и степень дыхательной недостаточности, а также исследование газового состава крови. Данные методы позволяют диагностировать патологию паренхимы легких или воздухоносных путей [30].

Для пациентов с легочной гипертензией характерно снижение диффузионной способности легких для монооксида углерода (DLco; обычно в пределах 40–80% от должного) и снижение объемных показателей. РаО₂ находится в пределах нормы или ниже нормальных показателей, а РаСО₂ уменьшено за счет альвеолярной гипервентиляции.

При ХОБЛ выявляется необратимая обструкция в сочетании с увеличенным остаточным объемом легких, снижением DLco и нормальным или повышенным значением PaCO₂ [4, 5].

Снижение объема легких в сочетании с уменьшением DLco может быть признаком интарстициально-го заболевания легких.

ЭКГ-признаки ХЛС

1. Хронические обструктивные заболевания легких (вероятные, но не диагностические признаки увеличения правого желудочка):

- а) «P-pulmonale» (в отведениях II, III, aVF);
- б) отклонение оси сердца вправо более 110°;
- в) R/S соотношение в V₆ < 1;
- г) rSR в правых грудных отведениях;
- д) блокада правой ножки пучка Гиса (частичная или полная).

2. Заболевания легочных сосудов или интерстициальной ткани легких; общая альвеолярная гиповентиляция (диагностические признаки увеличения правого желудочка):

- а) классические признаки в V₁ или V₃ R (доминирующий R или R с инвертированным T-зубцом в правых грудных отведениях);
- б) часто сочетается с «вероятными» критериями, указанными выше.

Основные типы электрокардиограммы при ХЛС:

- а) R-тип – определяется высокий зубец R в правых грудных, а также во II, III отведениях;
- б) RSR'-тип (по наличию зубца R' в отведении V₁) – отмечается увеличение зубца S при уменьшении зубца R в отведениях I, II и левых грудных, зубец R в отведении aVR;
- в) S-тип – определяются глубокие зубцы S во всех стандартных и грудных отведениях, желудочковый комплекс в отведениях V₁ и V₂ имеет форму QS [10, 11, 30].

Рентгенологические данные

Рентгенологические данные появляются очень поздно. Одним из ранних симптомов является выбухание ствола легочной артерии на рентгенограмме. Легочная артерия выбухает, часто сглаживая талию сердца, что может быть ошибочно принято за митральную конфигурацию сердца [30].

На рентгенограмме органов грудной полости больного с эмфиземой легких и ХЛС сердце часто имеет относительно небольшие размеры, дуга легочного конуса выбухает, корни расширены за счет крупных ветвей легочных артерий, периферический сосудистый рисунок легких обеднен. В терминальной стадии ХЛС на рентгенограмме органов грудной полости больного с эмфиземой легких и ХЛС можно выявить увеличение сердца в размерах преимущественно за счет правых отделов, выбухание дуги легочного конуса, расширение корней за счет крупных ветвей легочных артерий, обеднение периферического сосудистого рисунка легких [30].

Эхокардиографические признаки легочного сердца:

- дилатация правого желудочка;
- гипертрофия правого желудочка (только при ХЛС);
- дрожание и парадоксальное движение межжелудочной перегородки;

- снижение сократимости правого желудочка;
- трикуспидальная регургитация;
- расширение легочной артерии;
- повышение давления в легочной артерии, регургитация на клапане легочной артерии;
- расширение НПВ и уменьшение ее коллабирования на вдохе [31, 34, 39, 40, 45, 47].

В последнее время доказана возможность использования магнитно-резонансной томографии и мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике легочной гипертензией. Данные методы позволяют выявить расширение правых отделов сердца, дилатацию ствола и крупных ветвей легочной артерии [14].

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз с гипертрофией правого желудочка при первичной патологии сердца – непереносимое условие диагноза легочного сердца. В редких случаях поздней диагностики ХЛС (в стадии декомпенсации с кардиомегалией) необходимо его дифференцировать с пороками сердца, дилатационной кардиомиопатией, кардиосклерозом в исходе ишемической болезни сердца. Клинически в пользу легочного сердца свидетельствует резко выраженный цианоз, поскольку декомпенсация легочного сердца наступает обычно при высокой степени дыхательной недостаточности с уровнем гипоксемии, который практически никогда не наблюдается при первичной патологии сердца. Исключением являются веноартериальные шунты при врожденных дефектах перегородок сердца и патологических соустьях между аортой и легочным стволом. В этих случаях ингаляция больным 100% кислорода не приводит к уменьшению гипоксемии и цианоза, который при дыхательной недостаточности в тех же условиях резко уменьшается или исчезает. Тщательное рентгенологическое исследование и эхокардиография при всех вышеуказанных болезнях сердца позволяют выявить гипертрофию или дилатацию его левых отделов, при клапанных пороках на эхокардиограммах определяются изменения пораженных клапанов, а с помощью доплер-эхокардиографии могут быть установлены патологические потоки крови через дефекты перегородок [31].

В процессе ведения пациентов с ХЛС раннее выявление декомпенсации правого желудочка сердца часто связано с дифференциальной диагностикой сердечной и дыхательной недостаточности, поскольку последняя (особенно при бронхиальной обструкции) проявляется рядом сходных симптомов вплоть до развития периферических отеков (вследствие гипоксии почек, надпочечников). При этом учитывают следующие основные различия: повышение венозного давления и набухание шейных вен при бронхиальной обструкции связаны с экспираторным повышением внутригрудного давления и исчезают на вдохе, в то время как при правожелудочковой недостаточности шейные вены в период вдоха не спадаются; преимущественное проявление диффузного цианоза на кистях, стопах может имитировать акроцианоз за счет сердечной недостаточности, но в отличие от последней при диффузном цианозе кисти рук остаются теплыми; опущение края печени на 2–5 см ниже края ребер за счет эмфиземы легких не сочетается с изменением ее размеров при перкус-

сии по Курлову, как это происходит у больных с увеличением печени вследствие недостаточности правого желудочка, при которой нередко определяется также гепатоюгулярный рефлюкс (давление на выступающий край печени ладонью приводит к набуханию шейных вен). Отеки при сердечной недостаточности развиваются постепенно, им предшествует никтурия; введение строфантина приводит к увеличению диуреза, в то время как отеки, которые вызывают только с дыхательной недостаточностью, появляются на фоне тяжелой гипоксии, не уменьшаются после применения сердечных гликозидов и исчезают после устранения гипоксии, например путем оксигенобаротерапии (однако это не исключает связи отеков с сердечной недостаточностью, возникающей вследствие гипоксии миокарда и исчезающей после ее устранения) [20].

Диагностика торакодиафрагмального сердца часто сложна, надо всегда помнить о возможности его развития при кифосколиозе, болезни Бехтерева и др. Наиболее важные признаки – раннее появление цианоза и заметное усиление одышки без приступов удушья. Синдром Пиквика характеризуется триадой симптомов – ожирение, сонливость, выраженный цианоз. Впервые этот синдром описал Диккенс в «Посмертных записках пиквикского клуба», он часто связан с черепно-мозговой травмой, ожирение сопровождается жаждой, булимией, артериальной гипертонией. Нередко развивается сахарный диабет [14].

ХЛС при первичной легочной гипертензии называется болезнью Аерза (описан в 1901). Полиэтиологическое заболевание неясного генеза, преимущественно болеют женщины от 20 до 40 лет. Патоморфологическими исследованиями установлено, что при первичной легочной гипертензии происходит утолщение интимы прекапиллярных артерий, т.е. в артериях мышечного типа отмечается утолщение меди, и развивается фибриноидный некроз с последующим склерозом и быстрым развитием легочной гипертензии. Симптомы разнообразны: обычно жалобы на слабость, утомляемость, боли в сердце или в суставах, у 1/3 больных могут появляться обмороки, головокружения, синдром Рейно. В дальнейшем нарастает одышка – признак, свидетельствующий, что первичная легочная гипертензия переходит в стабильную завершающую стадию. Быстро нарастает цианоз, который выражен до степени чугунного оттенка, становится постоянным, быстро нарастают отеки. Диагноз первичной легочной гипертензии устанавливается методом исключения. Наиболее часто этот диагноз патологоанатомический. У этих больных вся клиника прогрессирует без фона в виде обструктивного или рестриктивного нарушения дыхания. При эхокардиографии давление в легочной артерии достигает максимальных цифр. Лечение малоэффективно, смерть наступает от тромбоэмболии [4, 18, 20].

Список литературы будет опубликован во второй части обзора, посвященной лечению.

Заключение экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Национального Общества по изучению атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) по оптимизации терапии статинами в клинической практике

The opinion of the experts of the All-Russian Research Society of Cardiologists (ARRSC), the National Society of Atherosclerosis Study (NSAS), the Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RSCRSP) by Optimizing Statin Therapy in Clinical Practice

Несмотря на наметившиеся в последние годы положительные тенденции, сердечно-сосудистые заболевания остаются причиной смертности населения номер один в Российской Федерации.

До 85% всех сердечно-сосудистых смертей приходится на различные формы ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания, в то время как существующие подходы в первичной и вторичной профилактике позволяют значительно

снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Результаты рандомизированных клинических исследований с ингибиторами ГМГ-Ко-А-редуктазы (статины) и данные метаанализов показали, что снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) плазмы крови на 30–40% от исходного значения снижает риск развития сердечно-сосудистых событий более чем на 1/3. Существующие сегодня в арсенале врачей статины

(ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин и розувастатин) хорошо изучены в различных популяциях пациентов. Доказательная база каждого из применяемых препаратов показала его эффективность, хорошую переносимость и безопасность у разных пациентов. В соответствии с российскими и международными рекомендациями пациенты с ИБС достигают целевых значений ХС ЛПНП только в 10–30% случаев (L-TAP-II, DYSIS 2009). Это связано с низким процентом назначения статинов у больных высокого сердечно-сосудистого риска и ИБС, плохой приверженности к терапии, «курсовым» лечением статинами 1 и 2-й генерации в начальных дозах (МСС-2006; Российские исследования ПОРА-2008 и ПЕРСПЕКТИВА-2010). Кроме того, практикующие врачи предпочитают не титровать однажды назначенную дозу статина.

В этой связи представляется актуальным оптимизация терапии статинами, что позволит врачам в повседневной клинической практике уже на старте назначать оптимальную, более эффективную дозу статина и добиться целевых значений ХС ЛПНП у большинства пациентов. Рациональное назначение оптимальных стартовых доз статинов будет способствовать снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и повышению продолжительности жизни.

Одним из самых популярных и наиболее часто назначаемых в мире статинов, имеющих большую доказательную базу, является аторвастатин. Аторвастатин может быть назначен в любой стартовой дозе от 10 до 80 мг/сут в зависимости от степени риска и уровня ХС ЛПНП. Высокая клиническая эффективность оригинального препарата аторвастатин (Липримар) по снижению неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов представлена более чем в 400 клинических исследованиях с участием более 80 тыс. пациентов с различными нозологиями: острый коронарный синдром (MIRACLE – G.Schwartz, 2001, PROVE-IT – C.Cannon, 2004), ИБС (ALLIANCE – M.Koren, 2004, AVERT – B.Pitt, 1999, GREACE – V.Athyros, 2004, IDEAL – T.Pedersen, 2005, TNT – D.LaRosa, 2005) мозговой инсульт и транзиторная ишемическая атака (SPARCL – P.Amarengo, 2006, CARDS – Hitman, 2007, TNT – A.Waters, 2006), сахарный диабет (CARDS – 2004, 4D – Wanner, 2005), хронические заболевания почек (4D – Wanner, 2005, TNT – J.Shepherd, 2008, CARDS – Hitman, 2006, ALLIANCE – M.Koren, 2009); артериальная гипертензия с факторами риска (ASCOT-LLA – P.Sever, 2003). Установлено, что аторвастатин может быть с успехом применен у самых разных пациентов: пожилых (SAGE – P.Deedwania, 2007, CARDS – Nail, 2006, TNT – Wenger, 2006, ALLIANCE – M.Koren, 2000);

¹ При подготовке к операциям реваскуляризации миокарда необходимо рассмотреть возможность назначения аторвастатина до вмешательства (ангиопластики) в дозе 80 мг за 12 ч и в дозе 40 мг за 2 ч с целью улучшения исходов и снижения риска пери- и постоперационных осложнений (данные ARMYDA ACS).

² При подготовке к операциям, в том числе вне сердечно-сосудистой системы, пациентов высокого риска необходимо рассмотреть возможность назначения аторвастатина в дозе от 20 до 80 мг/сут периоперационно (не менее чем за 1 мес до вмешательства) с целью снижения заболеваемости и смертности в пери- и постоперационном периоде (ESC Guidelines, 2009).

женщин (BELLES – P.Raggi, 2005; BONES – H.Bone, 2007), детей 10–17 лет (Pediatric study – McCrindle, 2003), пациентов с наследственной гиперлипидемией (ASAP – T.Smilde, 2001), пациентов с периферическим атеросклерозом (TREADMILL – E.Mohler, 2003), пациентов с ИБС после оперативного вмешательства (ARMYDA-ACS – G.Patti, 2007, 3 – G.Patti, 2003, RECAPTURE – G.Sciascio, 2009). Следует подчеркнуть, что все перечисленные клинические исследования были проведены с использованием оригинального препарата аторвастатин (Липримар), а выявленное в ходе данных исследований снижение сердечно-сосудистых осложнений и смертности при терапии препаратом Липримар можно объяснить не только его выраженным гиполипидемическим действием, но и разнообразными плеiotропными эффектами. Убедительные данные по безопасности и переносимости препарата Липримар во всем диапазоне доз (10–80 мг/сут) получены в клинических исследованиях и обобщены в двух метаанализах (C.Newman, 2003, 2006).

Для наиболее эффективного применения статинов в клинической практике необходим конкретный алгоритм действий. Существующая доказательная база и опыт многолетнего клинического применения аторвастатина позволяют дифференцированно рекомендовать различным группам пациентов определенные стартовые дозы аторвастатина.

1. Пациентам высокого и очень высокого риска:

1а) с осложненными формами ИБС – острым коронарным синдромом, перенесенным инфарктом миокарда; ишемическим мозговым инсультом, транзиторной ишемической атакой; семейной гиперхолестеринемией с клиническими проявлениями атеросклероза – после реконструктивных операций на сердце и сосудах^{1,2} необходимо рассмотреть возможность назначения аторвастатина в дозе 80 мг/сут на максимально длительный срок.

Стратегия снижения уровня ХС ЛПНП – «чем ниже, тем лучше», до целевого значения <2,0 ммоль/л (прием аторвастатина неопределенно долго).

Цель терапии – предотвращение сердечно-сосудистых осложнений, снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, увеличение продолжительности жизни у данной когорты пациентов;

1б) с неосложненными стабильными формами ИБС, а также ее эквивалентами (аневризма аорты, атеросклероз периферических артерий, каротидный атеросклероз) необходимо рассмотреть возможность назначения аторвастатина в дозе 40 мг/сут на максимально длительный срок, что позволяет до 50% снизить уровень ХС ЛПНП и риск развития сердечно-сосудистых осложнений. При хорошей переносимости и недостиже-

нии целевых значений ХС ЛПНП (>2,0 ммоль/л) доза аторвастатина может быть увеличена до 80 мг/сут с целью дополнительного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Стратегия снижения уровня ХС ЛПНП до целевого уровня <2,0 ммоль/л (прием аторвастатина неопределенно долго).

Цель терапии – предотвращение сердечно-сосудистых осложнений, снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, увеличение продолжительности жизни у данной когорты пациентов.

2. Пациентам без ИБС, но с высоким сердечно-сосудистым риском (SCORE >5%), с одним, но выраженным фактором риска; с ИБС и низким уровнем ХС ЛПНП (<2,0 ммоль/л) необходимо рассмотреть возможность назначения аторвастатина в стартовой дозе 20 мг/сут на максимально длительный срок лечения.

Стратегия снижения уровня ХС ЛПНП до целевого значения <2,5 ммоль/л (прием аторвастатина неопределенно долго).

Цель терапии – первичная профилактика (предотвращение) развития сердечно-сосудистых осложнений.

3. Для лиц с артериальной гипертонией без ИБС и умеренным сердечно-сосудистым риском (SCORE 1–4%) рассмотреть возможность назначения аторвастатина в стартовой дозе 10 мг/сут (последующая титрация дозы согласно уровню ХС ЛПНП).

Стратегия снижения уровня ХС ЛПНП до целевого уровня <3,0 ммоль/л (прием аторвастатина не менее пяти лет).

Цель терапии – первичная профилактика (предотвращение) развития сердечно-сосудистых осложнений.

4. Пациентам с гиперхолестеринемией (тип IIa), комбинированной гиперлипидемией (тип IIb), дисбеталипопротеинемией (тип III), семейной эндогенной гипертриглицеридемией (тип IV) рекомендуется рассмотреть возможность назначения аторвастатина в дозе 10–80 мг/сут в качестве монотерапии или в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами, исходя из уровня ХС ЛПНП и величины сердечно-сосудистого риска. Возможность назначения комбинированной гиполипидемической терапии (статины + фибрат или статины + никотиновая кислота) следует рассмотреть при исходном уровне триглицеридов ≥5,6 ммоль/л.

Стратегия снижения уровня ХС ЛПНП – согласно величине сердечно-сосудистого риска по системе SCORE.

Цель терапии – коррекция уровня ХС ЛПНП, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Москва, 9 ноября 2010 г.

Состав Совета экспертов

1. Р.Г.Оганов – председатель
2. В.В.Кухарчук – председатель
3. Д.М.Аронов
4. Н.М.Ахмеджанов
5. С.А.Бойцов
6. М.Г.Бубнова
7. М.В.Ежов

8. С.Ю.Марцевич
9. И.В.Сергиенко
10. А.В.Сусеков

Composition of the Board of Experts

1. R.G.Oganov, Chairman
2. V.V.Kukharchuk, Chairman

3. D.M.Aronov
4. N.M.Akhmedzhanov
5. S.A.Boitsov
6. M.G.Bubnova
7. M.V.Ezhov
8. S.Yu.Martsevich
9. I.V.Sergiyenko
10. A.V.Susekov

Правила предоставления рукописей к публикации в журнале «Cardiosоматика» (Кардиосоматика)

Уважаемые коллеги! Журнал РосОКР «Cardiosоматика» (Кардиосоматика) готов принимать статьи к публикации

I. Общие требования к предоставляемым материалам

1. Статья должна соответствовать профилю и уровню научных публикаций журнала.
2. Язык публикуемых статей – русский.
3. Объем статьи не должен превышать 14 страниц (30 000 знаков) Список литературы следует ограничивать основными источниками (желательно не более двадцати).
4. Очередность публикации статей определяет редакция.
5. Статьи публикуются при положительном решении редакции. Автор может получить мотивированный отказ в публикации от главного редактора журнала по телефону или электронной почте.
6. К рассмотрению принимаются статьи, направленные в редакцию:
 - на электронном носителе (дискета, CD, DVD, флеш-диск);
 - посредством электронной почты по адресу: aronovdm@mail.ru проф. Аронову Д.М.
 Предоставление статьи на бумажном носителе не обязательно. Статьи, CD-диски и другие электронные носители не возвращаются.
7. Статья предоставляется в виде единого файла, включающего рисунки, таблицы, список литературы, резюме с ключевыми словами. Формат файла MS Word или rtf. Желательно использование популярных шрифтов (Times New Roman, Arial и т.д.), размер шрифта 12, межстрочный интервал полуторный. Таблицы следует оформлять средствами MS Word непосредственно в статье. Название графического материала необходимо приводить в ссылке на него, а нумерацию производить арабскими цифрами. По умолчанию графические материалы будут напечатаны в черно-белом исполнении, по возможности – в цвете.
8. Титульный лист должен содержать фамилию, имя и отчество автора; ученые степени, звания, должность и место работы; контактную информацию (почтовый адрес с индексом, телефон, адрес электронной почты). Если авторов несколько, необходимо указать информацию о каждом авторе.
9. Авторы несут ответственность за содержание статей и за сам факт их публикации.
10. Редакция не всегда разделяет мнения авторов и не несет ответственности за недостоверность публикуемых данных.
11. Редакция не несет ответственности перед авторами и/или третьими лицами и организациями за возможный ущерб, нанесенный публикацией статьи.
12. Научные статьи на усмотрение редакции могут быть подвергнуты независимой экспертизе (рецензированию). Рецензенты – специалисты ведущих российских клиник и институтов, доктора медицинских наук.

II. Требования ВАК к публикациям

Необходимо предоставить (дополнительно к вышеописанному):

- краткую аннотацию статьи на русском языке;
- перечень ключевых слов на русском языке.

В конце статьи обязателен библиографический список. Его оформление должно соответствовать ГОСТ 7.0.5-2008. «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления».

В случае невыполнения указанных требований редакция оставляет за собой право отказать в публикации статьи.

— * —

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической
медицины Росмедтехнологий»
ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Всероссийское научное общество кардиологов
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 господа!

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.
- Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.
- 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 пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.
- Роль медикаментозной терапии в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике.

Информация о конференции представлена на сайте РосОКР www.rosokr.ru, а также в ведущих российских журналах.

Ожидаемое число участников конференции – 600 человек.

Приглашаем принять участие в симпозиумах, выступлениях и выставке лекарственных средств.

По вопросам участия в конференции необходимо связаться

с проф. Ароновым Давидом Мееровичем

по тел.: (495) 623–59–17 или 8 (916) 596–51–54 и проф. Бубновой Мариной Геннадьевной по тел.: (495) 624–01–15 или 8 (903) 752–21–86.

Заявки на участие в конференции направлять проф. М.Г.Бубновой по e-mail:

MBubnova@gnicPM.ru или проф. Д.М.Аронову по e-mail: aronovdm@mail.ru

Стоимость участия в конференции:

- симпозиум продолжительностью 1,5 ч – 100 000 руб.
- выступление 15 мин – 20 000 руб.
- выставка лекарственных средств – 55 000 руб.

Адрес проведения конференции:

Москва, ул. Пречистенка, д. 16. Центральный Дом ученых РАН.

Проезд: м. Кропоткинская, далее пешком (600 м).

Оргкомитет конференции

