

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертония – метафизика и диалектика

ТЕМА НОМЕРА: ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

Исход острого коронарного синдрома и осложнения острого инфаркта миокарда при нарушениях углеводного обмена

Особенности антиишемического эффекта триметазидина в комбинации с метопрололом у больных со стенокардией

Экспрессия провоспалительных цитокинов при стабильной стенокардии

Методические вопросы организации и выполнения реабилитационных программ физических тренировок на поликлиническом этапе у больных с разными формами ишемической болезни сердца

Статины в лечении и профилактике прогрессирования атеросклероза у больных с ишемической болезнью сердца

ФАКТОРЫ РИСКА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Эффективность комбинации ингибиторов абсорбции и синтеза холестерина в коррекции гиперлипидемии

и синдрома нарушенной толерантности к пищевым жирам у больных с коронарной болезнью сердца (исследование ЭСТЕТИКА)

Курение и сердечно-сосудистая система

Самоконтроль гликемии как основа управления сахарным диабетом

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Клиническая эффективность разных форм непрерывного образования пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью

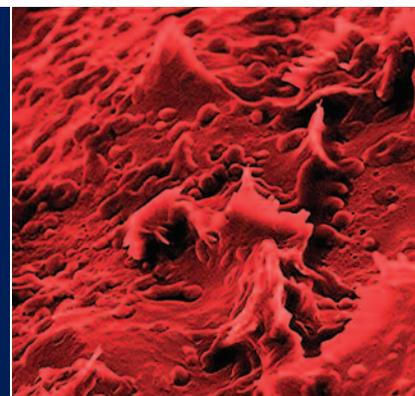
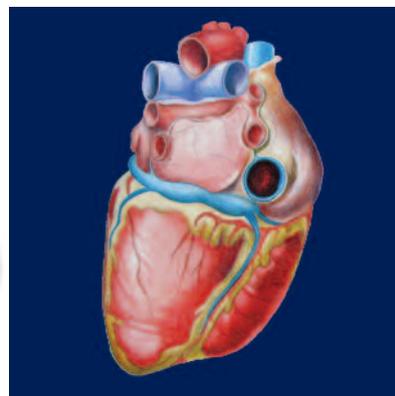
ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Возможности современного ингибитора ангиотензинпревращающего фермента зофеноприла в клинической практике: кардиопротективные, антиишемические и антиатерогенные эффекты

Клинико-экономическая эффективность лечения больных с хронической сердечной недостаточностью

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ответы к клинической задаче (кейсу), опубликованной в предыдущем номере



CardioСоматика
(КардиоСоматика)
№ 1, том 4, 2013

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати.
Reg. номер: ПИ № ФС77-41500
от 4 августа 2010 г.
Общий тираж 10 тыс. экз.

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

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

Все права защищены. 2013 г.



Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83
E-mail: or@hmpmp.ru

Медицинский директор:
Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:
Э.А. Батова

Научные редакторы:
А.В. Шухова (руководитель отдела),
М.Б. Капелович, Д.А. Катаев,
А.Ю. Макарычева, Е.В. Наумова, А.С. Огнева

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:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Научное производственно-практическое издание.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускается без
размещения знака информационной продукции.

Общественная общероссийская организация
All-Russian Public Organization

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

CardioСоматика (КардиоСоматика)

Kardiosomatika (Cardiosomatics)

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Редакционная коллегия

Арутюнов Г.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Бузиашвили Ю.И. (Москва) – проф., д-р мед. наук,
акад. РАМН
Дегтярева Е.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.
Довгалецкий П.Я. (Саратов) – д-р мед. наук, проф.
Иоселиани Д.Г. (Москва) – д-р мед. наук, проф.;
чл.-кор. РАН
Задюченко 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.;
чл.-кор. РАМН

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.,
чл.-кор. РАМН
Лямина Н.П. (Саратов) – д-р мед. наук, проф.
Мазаев В.И. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
Медведева И.В. (Тюмень) – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. 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)
Honored Scientist of the Russian Federation

Deputy Editor-in-Chief

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

Editorial Board

Prof. Arutyunov G.P., MD (Moscow)
Prof. Buziashvili Yu.I., MD, Academician
of Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)
Prof. Degtyareva E.A., MD (Moscow)
Prof. Dovgalevsky P.Ya., MD (Saratov)
Prof. Ioseliani D.G., MD, Associate Member
of Russian Academy (Moscow)
Prof. Zadionchenko V.S., MD (Moscow)
Prof. Karpov R.S., MD, Academician
of Russian Academy 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, Associate Member
of Russian Academy of Medical Sciences (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. Mazaev V.I., MD (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. Syrkin 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)

Журнал включен в перечень научных журналов и изданий, рекомендуемых ВАК РФ

Представлен в Российском индексе научного цитирования

Электронная версия: www.con-med.ru, www.rosokr.ru и на сайте научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

Содержание

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия – метафизика и диалектика

В.В.Ли, В.С.Задюченко, Т.В.Адашева, С.В.Павлов, Н.Б.Шахрай

5

Chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: metaphysics and dialectic

V.V.Li, V.S.Zadionchenko, T.V.Adasheva, S.V.Pavlov, N.B.Shakhray

5

ТЕМА НОМЕРА: ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

Исход острого коронарного синдрома и осложнения острого инфаркта миокарда при нарушениях углеводного обмена

С.В.Кагорин, Л.С.Шашкова, А.М.Мкртумян, И.А.Аверкова

11

The outcomes of acute coronary syndrome and complications of acute myocardial infarction in carbohydrate metabolism disorders

S.V.Kakorin, L.S.Shashkova, A.M.Mkrtumyan, I.A.Averkova

11

Особенности антиишемического эффекта триметазидина в комбинации с метопрололом у больных со стенокардией

П.Ю.Бардыбахин, Е.В.Бочкарева, И.В.Ким

16

Features of anti-ischemic efficacy of trimetazidine, assigned in combination with metoprolol in patients with angina

P.Yu.Bardybakhin, E.V.Bochkareva, I.V.Kim

16

Экспрессия провоспалительных цитокинов при стабильной стенокардии

А.Н.Закирова, Н.Э.Закирова

20

Expression of proinflammatory cytokines in stable angina

A.N.Zakirova, N.E.Zakirova

20

Методические вопросы организации и выполнения реабилитационных программ физических тренировок на поликлиническом этапе у больных с разными формами ишемической болезни сердца

Д.М.Аронов

23

Methodological issues in the organization and implementation of outpatient rehabilitation exercise programs in patients with different forms of coronary heart disease

D.M.Aronov

23

Статины в лечении и профилактике прогрессирования атеросклероза у больных с ишемической болезнью сердца

Т.Е.Морозова, О.А.Вартанова

28

Statins in the treatment and the prevention of the progression of atherosclerosis of patients with coronary heart disease

T.E.Morozova, O.A.Vartanova

29

ФАКТОРЫ РИСКА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Эффективность комбинации ингибиторов абсорбции и синтеза холестерина в коррекции гиперлипидемии и синдрома нарушенной толерантности к пищевым жирам у больных с коронарной болезнью сердца (исследование ЭСТЕТИКА)

М.Г.Бубнова, Н.В.Перова, Д.М.Аронов, А.А.Зейнапур, И.Н.Озерова

35

Efficacy of a combination of cholesterol absorption and synthesis inhibitors in the correction of hyperlipidemia and dietary fat intolerance in patients with coronary heart disease (ESTHETICS trial)

M.G.Bubnova, N.V.Perova, D.M.Aronov, A.A.Zeinapur, I.N.Ozerova

36

Курение и сердечно-сосудистая система

Н.А.Барбараш, Л.С.Барбараш, О.Л.Барбараш, С.Л.Барбараш, И.Н.Завырылина

44

Smoking and cardiovascular system

N.A.Barbarash, L.S.Barbarash, O.L.Barbarash, S.L.Barbarash, I.N.Zavyrylina

44

Самоконтроль гликемии как основа управления сахарным диабетом

А.Ю.Майоров, О.Г.Мельникова, Ю.И.Филиппов

47

Self-monitoring of blood glucose as a basis for diabetes management

A.Yu.Mayorov, O.G.Melnikova, Yu.I.Filippov

47

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Клиническая эффективность разных форм непрерывного образования пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью

Г.П.Арутюнов, А.В.Евзерихина, А.К.Рылова, В.И.Лобзева

55

Clinical efficacy of various forms of continuing education of patients with chronic heart failure

G.P.Arutyunov, A.V.Evzerikhina, A.K.Rylova, V.I.Lobzeva

55

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Возможности современного ингибитора ангиотензинпревращающего фермента зофеноприла в клинической практике: кардиопротективные, антиишемические и антиатерогенные эффекты

М.Г.Бубнова

62

Capacities of the current angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril in clinical practice: cardioprotective, anti-ischemic, and antiatherogenic effects

M.G.Bubnova

62

Клинико-экономическая эффективность лечения больных с хронической сердечной недостаточностью

Е.И.Тарловская, С.В.Мальчикова

72

The clinical and economic efficiency of treatment in patients with chronic heart failure

E.I.Tarlovskaya, S.V.Malchikova

72

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ответы к клинической задаче (кейс), опубликованной в предыдущем номере

Е.Я.Парнес

76

Answers to the clinical problem (case) published in the previous issue

E.Ya.Parnes

76

Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия – метафизика и диалектика

В.В.Ли, В.С.Задюченко, Т.В.Адашева, С.В.Павлов, Н.Б.Шахрай
Кафедра терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО Московский государственный
медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ

Резюме. В обзорной статье представлены данные о проблеме коморбидной сердечно-сосудистой патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Анализируется проблема фенотипирования больных ХОБЛ с целью выделения групп пациентов со сходными клинико-функциональными характеристиками и прогностической эффективности терапии. Рассматриваются патогенетические параллели, эпидемиология, взаимное влияние на течение и прогноз артериальной гипертензии (АГ) и ХОБЛ. Общность основных патогенетических механизмов формирования и прогрессирования ХОБЛ и АГ определяет необходимость изучения клинико-функциональных особенностей данной коморбидной патологии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, артериальная гипертензия, коморбидность.

Chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: methaphysics and dialectic

V.V.Li, V.S.Zadionchenko, T.V.Adasheva, S.V.Pavlov, N.B.Shakhray
Department of Therapy and Family Medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
Ministry of Health of the Russian Federation

Summary. The paper provides a review of prevalence and outcomes of cardiovascular comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). From a clinical and patient-centered perspective, a COPD phenotype should be able to classify patients into distinct subgroups that provide prognostic information and allow to better determine appropriate therapy that alters clinically meaningful outcomes. It is hypothesized that both COPD and arterial hypertension (AH) have common pathway linking these comorbidities and explaining why they significantly complicate the management and influence the prognosis of patients with COPD and AH. Further studies will be required to explore this hypothesis and understand the relationship between COPD and AH.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, comorbidity.

Сведения об авторах

Ли Вера Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ. E-mail: vera0212@yandex.ru

Задюченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

Адашева Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

Павлов Сергей Валентинович – ст. лаб. каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

Шахрай Наталья Борисовна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

Конец XX и начало XXI в. ознаменовались очевидными качественными изменениями в медицине: стремительный рост технического прогресса и связанное с ним повышение уровня жизни привели к неуклонному росту продолжительности жизни и старению населения в целом, в связи с чем структура общей заболеваемости значительно изменилась. Одно из ведущих мест в настоящее время занимает коморбидная патология (КП), требующая изучения и выработки новых подходов к диагностике, ведению и лечению больных с наличием нескольких значимых заболеваний.

Коморбидность как неотъемлемая черта ХОБЛ

Современная трактовка ХОБЛ включает в себя не только положение о том, что это заболевание, характеризующееся малообратимым хроническим ограничением скорости воздушного потока, которое носит прогрессирующий характер и обусловлено па-

тологическим воспалительным ответом дыхательных путей и легочной паренхимы на действие ингалируемых патологических частиц или газов, локализовано только в легочной ткани [1]. В настоящее время считается общепризнанным, что для ХОБЛ характерны внелегочные системные проявления и определенные сопутствующие заболевания [1, 2].

Проблема коморбидности у больных ХОБЛ является одной из ключевых проблем диагностики, лечения и профилактики данного заболевания, представляет большой научно-практический, социально-экономический интерес и является недостаточно изученной. В среднем почти 2/3 больных ХОБЛ имеют сопутствующие заболевания. По данным Longitudinal Aging Study Amsterdam, из 2497 обследованных пациентов с разным базовым индексом болезней у 10,4% диагностирована ХОБЛ, 69,4% из которых страдали по меньшей мере одним сопутствующим заболеванием из группы сердечно-сосудистой, онкологической и эндокринной патологии [3].

Существует определенная неточность в терминологии – отсутствует четкое разделение системных внелегочных эффектов ХОБЛ и коморбидных состояний, но достаточно очевидно, что на развернутой стадии ХОБЛ у больных манифестируют определенные заболевания, которые в свою очередь негативно влияют на течение ХОБЛ, ухудшают качество жизни, увеличивают количество госпитализаций и риск смерти. Наиболее частой и значимой сопутствующей патологией являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1, 2].

Установлено, что обострения ХОБЛ с тяжелой дыхательной недостаточностью являются причинами смерти в 4–35% случаев, главным образом у больных, имеющих терминальные стадии ХОБЛ, в то время как ССЗ составляют от 25 до 50% смертельных исходов [4].

В исследование The Lung Health Study были включены 5887 курильщиков в возрасте 35–60 лет с умеренной степенью бронхиальной обструкции. В течение первых 5 лет 2,5% умерли, причем 25% из них – от сердечно-сосудистой патологии [5]. Согласно данным, полученным F.Holguin и соавт., наличие ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом (СД) значительно увеличивает частоту госпитализаций и уровень смертности у госпитализированных больных – с 1979 по 2001 г. число госпитализированных пациентов увеличилось от менее 5 до ≈12% [6]. Результаты Kaiser Permanente Medical Care Program продемонстрировали большую частоту встречаемости СД, АГ, инфаркта миокарда, инсульта, ХСН у больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ [7].

Наличие ХОБЛ в свою очередь также оказывает отрицательное воздействие на течение ССЗ – результаты The Lung Health Study показали, что 10% уменьшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) увеличивало общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую – на 28%, риск развития ИБС – на 20% [5]. Доказано, что ХОБЛ негативно влияет на выживаемость больных с ИБС, которым были проведены чрескожные коронарные вмешательства, и на прогноз пациентов, перенесших инфаркт миокарда [8].

Таким образом, следует констатировать, что проблемы эффективной диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ ограничиваются не только самим заболеванием, а носят более сложный, комплексный, глобальный характер в связи со значительным ростом пациентов, страдающих сопутствующей, в первую очередь кардиальной патологией. Все более очевидной становится необходимость проведения определенной систематизации данной КП, изучения взаимосвязи, взаимовлияния и взаимообусловленности сосуществующих заболеваний и ХОБЛ.

ХОБЛ в XXI в. – поиски фенотипов

В настоящее время достаточно очевидно, что существующая гетерогенность клинических симптомов у больных ХОБЛ и ее системный, полиорганный характер, разные темпы прогрессирования и частота обострений заболевания, отличительные особенности эффективности основных препаратов, используемых для лечения ХОБЛ, наличие разных сопутствующих заболеваний у больных в пределах одной и той же стадии заболевания не могут быть объяснены только прогрессирующим снижением легочной функции, падением $ОФВ_1$ [9].

Одним из дополнительных критериев для адекватной оценки, классификации и систематизации клинического многообразия ХОБЛ, прогноза и исхода заболевания, выбора эффективных терапевтических стратегий может явиться разработка так называемых фенотипов ХОБЛ. В современных условиях в понятие фенотипа ХОБЛ входит определенный признак или совокупность таковых, которые характеризуют отличия у больных ХОБЛ, касающиеся значимых клинических исходов заболевания, – симптоматика, обострения, темпы прогрессирования или смерть. Перечень этих характерных групповых признаков может быть дополнен определенными рентгенологическим паттерном, биомаркерами воспаления, разным сочетанием внелегочных системных проявлений и КП, и в идеале для каждого фенотипа предполагается наличие сходного эффекта от терапии ХОБЛ [9].

Предложенный принцип классификации значительно расширяет возможности эффективного «менеджмента» широкой популяции больных ХОБЛ, является перспективным для дальнейшего изучения патогенетических, патофизиологических и патоморфологических механизмов, составляющих основу формирования разных клинических вариантов течения ХОБЛ, а следовательно, будет способствовать дальнейшему развитию и поиску новых эффективных методов лечения данной патологии.

Несмотря на наличие широкого спектра препаратов ингаляционной терапии ХОБЛ, полученные результаты (отсутствие или незначительное влияние на прогноз) не вполне удовлетворяют исследователей и клиницистов, особенно в свете растущих доказательств системности и комплексности клинических проявлений заболевания. Важным трендом, наметившимся в последние годы, стала разработка расширенных терапевтических стратегий ХОБЛ, направленных на разные звенья патогенеза и органы, которые тем или иным образом задействованы или страдают в процессе манифестации и прогрессирования ХОБЛ.

В связи с перспективой нового направления в изучении ХОБЛ возобновлен интерес к более детальному исследованию двух основных уже известных фенотипов ХОБЛ – эмфизематозного и бронхитического, или так называемых розовых пыхтельщиков и синих отечников [10]. На современном этапе установлено, что эти две категории пациентов ХОБЛ различаются не только по основным параметрам тяжести обструктивных нарушений, стадийности ХОБЛ, но и по совокупности внелегочных системных проявлений и частоте встречаемости ССЗ. Больные, относящиеся к бронхитическому типу ХОБЛ, как правило, имеют меньшую степень обструктивных нарушений, но чаще страдают сопутствующими ССЗ, среди которых преобладает АГ, встречающаяся в 57,5% случаев [11].

Наличие большой когорты больных ХОБЛ с ССЗ определенным образом связано с повышенной предрасположенностью к развитию атеросклероза у данной категории пациентов. Не исключается существование вполне определенного отдельного фенотипа больных ХОБЛ с ССЗ, у которых атеросклеротический процесс имеет индивидуальные особенности. Исследования, проведенные J.Enriquez и соавт., выявили отличительные черты коронарного атеросклероза у больных ХОБЛ в виде многососудистого типа поражения с меньшим количеством окклюзий коронарных артерий, но имеющего большую рас-

Таблица 1. Распространенность АГ, ССЗ и СД у больных ХОБЛ (D.Mannino и соавт., 2008)

Стадии ХОБЛ по GOLD	Число больных		АГ, %	ССЗ, %	СД, %
	Абс.	%			
III или IV	530	2,6	51,1±2,2	22,1±1,8	14,5±1,5
II	2076	10,2	43,8±1,1	19,4±0,9	12,6±0,7
I	2892	14,3	40,4±0,9	18,7±0,7	10,1±0,6
0	4511	22,2	41,6±0,7	19,7±0,6	14,9±0,5

Таблица 2. Риск развития АГ, ССЗ и СД у больных ХОБЛ (D.Mannino и соавт., 2008)

Стадии ХОБЛ по GOLD	АГ	ССЗ	СД
III или IV	1,6 (1,3–1,9)	2,4 (1,9–3,0)	1,5 (1,1–1,9)
II	1,4 (1,3–1,6)	2,2 (1,9–2,5)	1,4 (1,2–1,6)
I	1,1 (0,9–1,2)	1,7 (1,5–1,9)	0,9 (0,8–1,1)
0	1,2 (1,1–1,3)	2,4 (2,1–2,8)	1,4 (1,3–1,6)

Примечание. В скобках представлен 95% доверительный интервал.

пространенность по сравнению с больными, не страдающими ХОБЛ [12]. Данный диффузный вариант коронарного атеросклероза, ассоциированный с ХОБЛ, менее перспективный для интервенционных методов лечения и имеющий худший прогноз, является аргументом в пользу наличия отдельного клинического варианта течения ХОБЛ или фенотипа «ХОБЛ и атеросклероз» [13].

Одним из объяснений патологического диффузного атеросклеротического ремоделирования коронарных сосудов являются неконтролируемая экспрессия провоспалительных цитокиновых молекул, активация системы протеиназ с повышенной выработкой металлопротеиназы, особенно во время обострений ХОБЛ, которые создают подходящую микросреду для повреждения сосудистой стенки [12].

Таким образом, возрастающее число пациентов с сочетанием ХОБЛ и ССЗ, расширение сведений о взаимовлиянии и взаимозависимости коморбидных состояний, появившиеся новые данные о влиянии дополнительных факторов на прогноз у больных ХОБЛ, помимо уровня ОВФ₁, среди которых важная роль отводится патологии сердечно-сосудистой системы, а также доказанная роль ХОБЛ как независимого фактора риска кардиальной патологии определяют необходимость дальнейшего детального исследования данной сочетанной патологии с целью разработки новых терапевтических стратегий.

АГ у больных ХОБЛ – отдельный фенотип?

Проблема развития и прогрессирования атеросклероза у больных ХОБЛ теснейшим и неразрывным образом связана с АГ, которая является наиболее многочисленной, распространенной и важной патологией у больных ХОБЛ и, несомненно, во многом определяет прогноз основного заболевания. Генез АГ при ХОБЛ не имеет однозначной трактовки: существуют концепции «пульмогенного» характера АГ у больных ХОБЛ, обусловленного наличием той или иной степени гипоксии и гипоксемии на фоне прогрессирующих вентиляционных нарушений [14]. Противоположной является точка зрения об отсутствии этиопатогенетической обусловленности АГ при ХОБЛ [15].

В поперечном исследовании J.Echave и соавт. изучалась частота сопутствующей патологии у 977 больных ХОБЛ разных стадий (средний возраст 70,1±9,8; 87,4% мужчин) – при использовании индекса коморбидности Charlson у 65,7% исследуемых выявлены коморбидные состояния, из которых 57,7%

составила АГ [16]. Согласно результатам исследования WHO LARES, у пациентов, имеющих диагноз хронического бронхита и эмфиземы, одним из наиболее частых сопутствующих заболеваний являлась АГ [17].

D.Mannini и соавт. изучили распространенность и влияние ССЗ, СД и АГ на частоту госпитализаций и риск смерти у больных ХОБЛ с разными стадиями по GOLD [18]. В исследовании приняли участие 20 296 пациентов, выбранных из баз данных Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) и Cardiovascular Health Study (CHS). Группа наблюдения из ARIC (иницированного в 1986 г. с целью изучения этиологии и последствий атеросклероза) состояла из 15 341 участника в возрасте от 45 до 64 лет, когорты пациентов из CHS (начавшегося в 1989 г.) – из 4955 мужчин и женщин старше 65 лет.

У 10 009 участников выявлены разные стадии ХОБЛ (от 0 до IV по GOLD), что составило 49,3% от общего числа обследованных лиц, при этом распространенность АГ варьировала от 40,4 до 51,1% и превышала аналогичные показатели сердечно-сосудистой патологии и СД (табл. 1).

В результате проведенного мультивариационного регрессионного анализа выявлено повышение риска развития АГ в 1,6 раза, ССЗ и СД – в 2,4 и 1,5 раза соответственно на более поздних стадиях ХОБЛ (III и IV по GOLD); табл. 2. В течение 5 лет наблюдения 1202 (5,9%) участника исследования умерли – при оценке данных выявлено 20-кратное возрастание риска смерти у пациентов, страдавших III или IV стадиями ХОБЛ в сочетании с комбинацией АГ, кардиоваскулярной патологии и СД, по сравнению с лицами, не имеющими нарушений показателей легочной функции и КП. Изолированное наличие ССЗ и СД при ХОБЛ на разных стадиях более значимо влияло на риск смерти по сравнению с изолированной АГ. Значимая взаимосвязь между этими явлениями отсутствовала ($p > 0,10$ для всех моделей).

Аналогичные данные получены при анализе частоты госпитализаций в течение 5 лет наблюдения за больными ХОБЛ с разной степенью нарушения показателей легочной функции и наличием АГ, кардиальной патологии и СД. Сочетание данных коморбидных заболеваний или изолированное присутствие каждого из них в равной степени увеличивало риск госпитализаций – при этом выявлялась значимая положительная взаимосвязь между функциональными нарушениями, коморбидными заболеваниями и частотой госпитализаций для всех моделей ($p < 0,05$).

Рис. 1. Структура КП у больных ХОБЛ (E.Crisafulli и соавт., 2010).

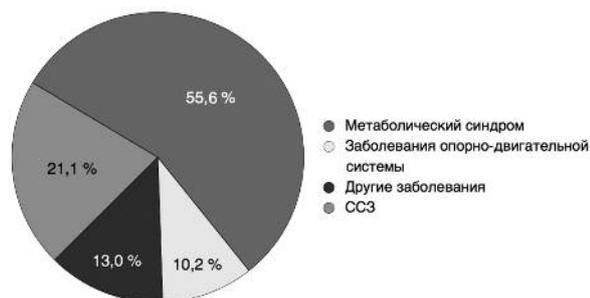


Рис. 2. Нозологический состав КП у больных ХОБЛ (E.Crisafulli и соавт., 2010).

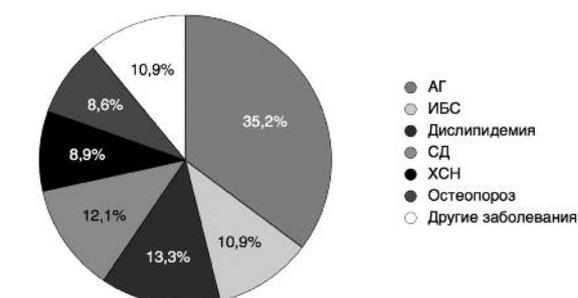


Таблица 3. Клинико-функциональные характеристики основных фенотипов ХОБЛ (P.Burgel и соавт., 2010)

Показатели	Фенотипы	1	2	3	4
Число (%)		44 (13,7)	89 (27,6)	93 (28,9)	96 (29,8)
Мужчины/женщины, %		70,4/29,6	84,3/15,7	74,2/25,8	75,0/25,0
Возраст, лет		58,0 (55,0–63,0)	68,0 (60,0–74,0)	59,0 (50,0–65,0)	72,5 (67,0–77,0)*
ОФВ ₁ (% от должного)		31,2 (21,3–37,5)	68,2 (57,4–75,9)	46,3 (35,3–60,3)	42,9 (32,5–63,5)
Стадии ХОБЛ по GOLD, %					
I		2,2	14,6	1,1	6,2
II		0	70,8	41,9	34,4
III		47,8	13,5	41,9	36,5
IV		50,0	1,1	15,1	22,9
ИМТ, кг/м ²		19,4 (17,7–23,5)	28,1 (25,2–31,9)	21,6 (19,0–23,7)	26,4 (23,7–30,1)*
Количество обострений ХОБЛ за 1 год		4,0 (3,0–6,0)	0,0 (0,0–1,0)	1,0 (0,0–2,0)	2,0 (1,0–3,0)*
Индекс одышки, баллы		3,0 (2,0–4,0)	1,0 (0,0–1,0)	1,0 (1,0–2,0)	3,0 (2,0–3,0)*
Сопутствующие заболевания, %					
ИБС		14,2	19,5	9,7	22,8*
ХСН		4,7	12,8	10,8	35,6*
СД		0,0	17,2	3,2	19,8*
АГ		19,1	57,5	20,4	45,7*

Примечание. Данные представлены в виде медианы 1 и 3-го квартилей Ме (К 25%; К 75%); **p*<0,05 (сравнение с 3-м фенотипом); ИМТ – индекс массы тела.

Важными выводами из данного исследования являются сведения о том, что наличие у больных ранней стадии ХОБЛ (0 по GOLD) является таким же фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, как и более поздние стадии заболевания (III и IV по GOLD). На более поздних стадиях (II и выше) возрастает риск развития АГ, которая тесно связана с манифестацией ССЗ. Последний факт крайне важен с точки зрения объяснения потенциальных механизмов взаимосвязи и взаимообусловленности между ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологией.

Такие же результаты получены E.Crisafulli и соавт. [19] при проведении обсервационного исследования, включившего 316 больных с разными стадиями ХОБЛ и КП с целью выявления наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний и оценки их влияния на результаты реабилитационных программ у больных ХОБЛ. При анализе общей структуры КП у больных ХОБЛ выявлено значительное преобладание пациентов, имеющих метаболический синдром (рис. 1) в 55,6% случаев. Результаты анализа конкретных сопутствующих заболеваний у больных ХОБЛ представлены на рис. 2 – доминирующим заболеванием являлась АГ, которая присутствовала у 35,2% обследованных.

В связи с достаточно убедительными статистическими данными об очевидном лидерстве АГ в каче-

стве сопутствующей патологии у больных ХОБЛ и ее негативном влиянии на течение и исход заболевания логично предполагать, что существует отдельный фенотип среди больных ХОБЛ, для которого характерно наличие АГ. Выявление и изучение данного клинического варианта не менее важно в связи с возможностями профилактического воздействия на атеросклеротический процесс.

В 2010 г. опубликованы результаты исследования, проведенного P.Burgel и соавт. [11], в котором проведена попытка разделения больных ХОБЛ на определенные фенотипы с учетом целого ряда клинико-функциональных показателей с помощью главного компонентного и кластерного анализов. В исследовании приняли участие 322 пациента, страдающих ХОБЛ разных стадий и сопутствующей патологией (табл. 3). При проведении анализа учитывались демографические и общеклинические данные, показатели спирометрии, основные клинические характеристики ХОБЛ, включая частоту обострений, индекс одышки, выраженность депрессивных нарушений, ингаляционная терапия ХОБЛ и наличие сопутствующих ИБС, ХСН, АГ и СД.

На основании полученных данных с применением кластерного анализа выделены 4 группы пациентов, которые отличались между собой не только основными клинико-функциональными параметрами

ХОБЛ, но и присутствием определенных коморбидных заболеваний, – эти группы составили так называемые фенотипы больных ХОБЛ. Результаты исследования подтвердили появившуюся в последние годы точку зрения о том, что изолированное использование показателя ОФВ₁ в качестве основного критерия стадийности ХОБЛ не позволяет в полной мере, комплексно оценить тяжесть заболевания и определить его прогноз, особенно при наличии КП.

Крайне важными являются полученные данные о том, что пациенты, имеющие сходные нарушения функции легких, могут значительно отличаться между собой по выраженности симптомов, степени одышки, исходам ХОБЛ (количество обострений и смерть) и, что не менее важно, по преобладанию той или иной КП. Выявленные фенотипы ХОБЛ доказывают необходимость дальнейшей разработки более дифференцированного и комплексного подхода к терапии больных ХОБЛ, так как существующие временные рекомендации по лечению и профилактике заболевания применимы в основном к пациентам с преобладанием респираторных нарушений (1-й фенотип) без учета экстрапульмональных проявлений ХОБЛ.

С этой позиции большой интерес представляют пациенты, относящиеся ко 2-му фенотипу, среди которого преобладают лица пожилого возраста, мужского пола, имеющие избыточную массу тела, умеренное снижение легочной функции, преимущественно со II стадией ХОБЛ, отсутствием частых обострений и наличием большого количества сопутствующих заболеваний, среди которых 57,5% составляет АГ.

Высокий процент сопутствующих заболеваний, в том числе и АГ (45,7%), выявлен и у пациентов, отнесенных к 4-му фенотипу ХОБЛ, у которых преобладали более тяжелые нарушения спирометрии, индекса одышки и течения ХОБЛ по сравнению со 2-м фенотипом.

Выявленные групповые особенности пациентов с ХОБЛ и сопутствующей патологией представляют более широкие возможности для дальнейшего поиска новых эффективных терапевтических стратегий. Особое внимание следует уделить выделенному 2-му фенотипу больных, так как в связи с преобладанием умеренных проявлений ХОБЛ в сочетании с высоким процентом АГ при относительно меньшей распространенности ССЗ по сравнению с 4-м фенотипом перспективы лечения, направленного на сдерживание прогрессирования, и профилактики кардиоваскулярных осложнений имеющейся КП у данной категории пациентов представляются более оптимистичными.

Этиопатогенетические взаимосвязи АГ и ХОБЛ

В настоящее время вопросы причинно-следственных связей АГ и ХОБЛ остаются спорными и неопределенными. Очевидным является признание некоторой общности основных патофизиологических, патогенетических механизмов, обуславливающих развитие взаимосвязей и взаимовлияния, что в свою очередь приводит к формированию определенных клинических вариантов течения данной КП и значительно ухудшает прогноз заболевания.

Одним из направлений, объясняющих взаимоотношения между ХОБЛ и ССЗ, является концепция системного воспаления низкой градации, инициирующего и поддерживающего полиорганную пато-

логию, при которой поражение легких и сердечно-сосудистой системы занимает центральные позиции. Многие аспекты в теории системного воспаления при ХОБЛ остаются неизвестными, и прежде всего вопрос об «эпицентре» воспалительной реакции: являются ли легкие локальным патологическим периферическим очагом персистирующего воспаления, которое, сопровождаясь неконтролируемым выбросом в кровотоки провоспалительных цитокинов и каскадом воспалительных реакций, приводит к манифестации или прогрессированию уже существующих сопутствующих, в том числе и ССЗ? Или поражение малых дыхательных путей, легочной паренхимы и эндотелия при ХОБЛ – одно из проявлений системного полиорганного заболевания, в основе которого лежит генерализованная воспалительная реакция [2, 20]? Кроме того, существует гипотеза о том, что старение само по себе представляет определенный хронический воспалительный процесс, проявляющийся разными органными нарушениями, при этом сердечно-сосудистая и респираторная системы поражаются наиболее часто [20].

Несомненным объединяющим звеном и аргументом в пользу определенной общности АГ и ХОБЛ является доказанная роль курения, как главного фактора риска развития ХОБЛ, прогноза и общего суммарного сердечно-сосудистого риска у больных АГ. Как известно, курение является одной из главных причин развития системного воспаления низкой градации, лежащего в основе формирования как ХОБЛ, так и атеросклероза и связанной с ним сердечно-сосудистой патологии.

Концепция системного воспаления, объединяющая процессы развития атеросклероза и ассоциированных с ним ССЗ, инициации и прогрессирования ХОБЛ, может быть экстраполирована и на проблемы формирования и персистенции АГ, учитывая наибольшую частоту их сосуществования, – место и роль данного процесса в патогенезе данной КП являются недостаточно изученными.

В первую очередь системное воспаление низкой градации, развивающееся у больных ХОБЛ, поражает мелкие дыхательные пути и легочную паренхиму и с течением времени приводит к стойким нарушениям газообмена с развитием хронической гипоксии и гипоксемии. Н.М.Мухарлямов указывал на определенную патогенетическую общность АГ и ХОБЛ на основании полученных данных о связи между увеличением степени вентиляционных нарушений и повышением цифр артериального давления на этом фоне. Эти данные послужили в свое время утверждению о существовании симптоматической, «пульмогенной» АГ [14]. В настоящее время наличие вторичной формы АГ на фоне ХОБЛ не является общепризнанным, данная проблема носит сложный характер и не имеет однозначного решения, тем не менее участие гипоксии и гипоксемии в развитии АГ на фоне значимых обструктивных нарушений представляется достаточно обоснованным.

Еще одним патологическим связующим звеном, определяющим взаимосвязь АГ и ХОБЛ, является наличие оксидативного стресса, роль которого в генезе данных заболеваний является доказанной. Известно, что при ХОБЛ оксидативный стресс обусловлен как процессами воспаления, так и воздействием оксидантов, содержащихся в сигаретном дыме [1]. При АГ окислительный стресс тесно связан с инактивацией оксида азота, поражением эндотелия – важного органа-мишени [21].

В последние годы активно обсуждаются результаты исследований, продемонстрировавшие нарушение функции эндотелия с признаками апоптоза у курильщиков при отсутствии каких-либо спирометрических или рентгенологических признаков ХОБЛ. У обследуемых лиц выявлено изолированное снижение показателей диффузионной способности легких, повышение уровня циркулирующих эндотелиальных микрочастиц, характерных для клеточного апоптоза и свидетельствующих о повреждении эндотелия легочного микрососудистого русла и легочной ткани. На основании полученных данных выдвинута гипотеза о наличии ранних изменений в микроциркуляторном русле и легочной ткани, которые являются предшественниками развития эмфиземы в рамках ХОБЛ. Этот феномен назван сосудистым или эмфизематозным подфенотипом, или эндотелиальной хронической деструктивной болезнью легких, как приквела (прелюдии) ХОБЛ [22].

В свете концепции системной воспалительной реакции логично предположить, что изменения, происходящие в системе легочной артерии с формированием легочной гипертензии у больных ХОБЛ, могут быть экстраполированы и на проблему развития и/или прогрессирования АГ и определенным образом расцениваться в качестве универсальной модели патологического процесса.

Развитие эндотелиальной дисфункции, нарушение баланса в системе «оксиданты/антиоксиданты», системное воспаление низкой градации – главная патологическая триада, играющая ключевую роль в развитии и прогрессировании ХОБЛ и АГ. С этой точки зрения логично предположить, что при сосуществовании данных заболеваний развитие определенных ассоциаций, определяющих течение данной КП, неизбежно.

Заключение

Таким образом, проблемы причинно-следственных взаимоотношений ХОБЛ и АГ продолжают оставаться сложными и малоизученными, не носят однонаправленного «метафизического» характера и не имеют однозначного решения. Подход к изучению данного вопроса должен быть комплексным, разносторонним, учитывающим клинические и патогенетические особенности данных заболеваний во всем их многообразии и взаимосвязанности, что позволит развивать новые и совершенствовать существующие терапевтические стратегии.

Литература

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011). www.gold-copd.com
2. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 204–12.
3. Kriegsman DM, Deeg DJ, Stalman WA. Comorbidity of somatic chronic diseases and decline in physical functioning: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 55–65.

4. McGarvey LP, John M, Anderson JA et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62: 411–5.
5. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL et al. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333–9.
6. Holguin F, Folch E, Redd SC et al. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005; 128: 2005–11.
7. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005; 128: 2068–75.
8. Selvaraj CL, Gurm HS, Gupta R et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2005; 96: 756–9.
9. Han MK, Agusti A, Calverley PM et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 (5): 598–604.
10. Авдеев С.Н. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии. *Пульмонология. Cons. Med.* 2010; с. 3–29.
11. Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J* 2010; 36: 531–9.
12. Enriquez JR, Parikh SV, Selzer F et al. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *Chest* 2011; 140(3): 604–10.
13. Paul Man SF, Leipsic JA, Man JP, Sin DD. Is Atherosclerotic Heart Disease in COPD a Distinct Phenotype. *Chest* 2011; 40 (3): 569–71.
14. Мухарлямов Н.М., Самтбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. *Кардиология.* 1974; 12 (34): 55–61.
15. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленов Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при их сочетании с артериальной гипертензией. *Рос. кардиол. журн.* 2000; 2: 20–5.
16. Echave JM, Martin-Escudero JC, Anton E et al. Comorbidity in COPD in Spain. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: A1462.
17. Boutin-Forzano S, Moreau D, Kalaboka S et al. Reported prevalence and co-morbidity of asthma, chronic bronchitis and emphysema: a pan-European estimation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 695–702.
18. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32 (4): 962–9.
19. Crisafulli E, Gorgone P, Vagaggini B et al. Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities. *Eur Respir J* 2010; 36: 1042–8.
20. Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic Manifestations of COPD. *Chest* 2011; 139 (1): 165–73.
21. Cachofoeiro V, Miana M et al. Inflammation: A Link Between Hypertension and Atherosclerosis. *Current Hypertension Reviews* 2009; 5 (1): 40–8.
22. Gordon C, Gudi K, Krause A et al. Circulating endothelial micro-particles as a measure of early lung destruction in cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 224–32.

Исход острого коронарного синдрома и осложнения острого инфаркта миокарда при нарушениях углеводного обмена

С.В.Какорин¹, Л.С.Шашкова², А.М.Мкртумян², И.А.Аверкова²

¹ГУЗ Городская клиническая больница №63 Департамента здравоохранения, Москва;

²ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

Резюме. В статье представлены данные о влиянии нарушения углеводного обмена в зависимости от его выраженности, степени тяжести, а также типа сахароснижающей терапии на течение ишемической болезни сердца. Проведен анализ исходов острого коронарного синдрома в Q-образующий и Q-необразующий инфаркты миокарда, нестабильную стенокардию, а также осложнения острого инфаркта миокарда острой аневризмой левого желудочка, частоты развития отека легких у пациентов с нормальным и нарушенным углеводным обменом.

Ключевые слова: сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, сахароснижающая терапия, острый коронарный синдром, острая аневризма левого желудочка, отек легких.

The outcomes of acute coronary syndrome and complications of acute myocardial infarction in carbohydrate metabolism disorders

S.V.Kakorin¹, L.S.Shashkova², A.M.Mkrtumyan², I.A.Averkova²

¹Moscow City Hospital №4;

²Moscow state university of medicine and dentistry named after A.I.Evdokimov

Summary. Influence of carbohydrate metabolism disturbance depending on expressiveness, degree of severity and type of glucose lowering therapy to current of ischemic heart disease are presented in article. Acute coronary syndrome outcomes to Q-forming and non-Q-forming myocardial infarction, unstable stenocardia, and complications to acute left ventricular aneurysm, frequency of progress pulmonary edema were analyzed in patients with normal and impaired carbohydrate metabolism.

Key words: diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, glucose lowering therapy, acute coronary syndrome, acute left ventricular aneurysm, pulmonary edema.

Сведения об авторах

Какорин Сергей Валентинович – канд. мед. наук, зав. отд.-нием неотложной кардиологии ГУЗ ГКБ №4

Шашкова Людмила Святославовна – аспирант каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ

им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

Мкртумян Ашот Мусаелович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ

им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

Аверкова Ирина Александровна – аспирант каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ

им. А.И.Евдокимова Минздрава РФ

Введение

В докладе президента Американской диабетической ассоциации по вопросам общественного здоровья и образования на конгрессе в Сан-Диего в июне 2011 г. приводились данные, что каждый третий человек, рожденный после 2000 г., на протяжении своей жизни заболеет диабетом [1]. В Российской Федерации, по данным Государственного регистра, заболеваемость сахарным диабетом типа 2 (СД 2) возросла за 10 лет на 50% и на 1 января 2010 г. составила 3 млн 121 тыс. больных [2]. На сегодняшний день СД 2 занимает 3-е место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Основной причиной летальности у пациентов является развитие острого инфаркта миокарда – ОИМ (55%) и острого нарушения мозгового кровообращения (29%) [3–5].

Несмотря на широкое использование сахароснижающих препаратов (СП) для терапии СД 2, остается неясным, как разные представители этой группы влияют на долгосрочный риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [6]. Чтобы убедиться в положительном влиянии инсулина на течение ОИМ у пациентов с СД 2, было проведено ис-

следование DIGAMI [7], в котором показано, что при развитии у больных СД 2 ОИМ применяемая инфузия глюкозо-инсулин-калиевой смеси с последующим режимом инсулинотерапии позволяет снизить смертность через 1 и 3 года по сравнению с традиционной терапией пероральными СП (ПСП). Но при этом оставался невыясненным вопрос: такой эффект был связан с назначением инсулина в острой фазе ИМ или с хроническим применением инсулина вместо ПСП? Для решения этого вопроса было проведено исследование DIGAMI-2. В ходе 5 лет наблюдения при сравнении групп пациентов, получавших терапию инсулином и ПСП, значительных различий в показателях сердечно-сосудистой смертности между группами обнаружено не было [8].

В исследовании UKPDS-35 показано, что при адекватном качестве контроля гликемии и одинаковом снижении уровня HbA_{1c} метформин эффективнее, чем инсулин и производные сульфонилмочевины (СМ), уменьшал смертность от всех причин. Эти наблюдения позволили предположить, что кроме сахароснижающих свойств метформин обладает дополнительным защитным эффектом в отношении кардиоваскулярных осложнений [11, 12].

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с нарушениями углеводного обмена

Показатель	Результат				
	НТГ	ВВСД	СД легкого течения	СД средней тяжести	СД тяжелого течения
n	49	81	74	197	207
Возраст, лет, M±δ	66±13	68±13	73±10	69±10	70±9
Муж., n (%)	28 (57,1)	34 (42)	21 (28,4)	73 (37)	52 (25,1)
Жен., n (%)	21 (42,9)	47 (58)	53 (71,6)	124 (63)	155 (74,9)

Примечание. Здесь и в табл. 2–8: M – среднее значение, δ – среднее квадратичное отклонение, n – число пациентов, Муж. – мужчины, Жен. – женщины.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с ОКС в зависимости от предшествующей госпитализации СТ

Показатель	Результат									
	Только диета ¹	Метформин	Гликлазид	Глибенкламид	Гликлазид + метформин	Глибенкламид + метформин	Инсулин + гликлазид	Инсулин + глибенкламид	Инсулин + глибенкламид + метформин	Инсулин
n	178	25	104	107	12	37	8	27	6	74
Муж., n (%)	71 (39,9)	7 (28)	39 (37,5)	35 (32,7)	6 (50)	14 (37,8)	2 (25)	5 (18,5)	0	16 (27,6)
Жен., n (%)	107 (60,1)	18 (72)	65 (62,5)	72 (67,3)	6 (50)	23 (62,2)	6 (75)	22 (81,5)	6 (100)	58 (62,4)
Возраст, лет, M±δ	70±11	65±11	72±10	69±11	67±9	66±9	72±12	71±7	61±8	69±9

Примечание: здесь и в табл. 2, 4, 6, 8: ¹пациенты, не получающие никаких сахароснижающих средств.

В исследовании ADVANCE [13], где в качестве базовой терапии в группе интенсивного контроля использовался гликлазид, убедительно продемонстрирована важная роль в снижении сердечно-сосудистой смертности режимов терапии с меньшим риском гипогликемических состояний.

В исследовании ACCORD [14] и VADT [15] показано, что стратегия агрессивной многокомпонентной терапии приводит к повышению частоты тяжелых гипогликемий в группах интенсивного контроля и является одним из основных факторов повышения смертности.

Повышение риска общей и в ряде случаев сердечно-сосудистой смертности на терапии глибенкламидом в сравнении с другими препаратами СМ доказано многими исследованиями, в том числе данными крупных национальных регистров. В этом отношении очень интересны результаты крупного популяционного исследования 2011 г. [16], в котором показано, что монотерапия большинством производных СМ, включая глимепирид, глибенкламид, глипизид и толбутамид, ассоциируется с увеличением риска смерти и сердечно-сосудистых исходов по сравнению с метформинном. В другом исследовании при лечении гликлазидом риск сердечно-сосудистой смертности ниже, чем при применении глибенкламида [17].

На необходимость осторожности при выборе терапии глибенкламидом указывают и мировые ведущие рекомендации, регламентирующие тактику лечения СД 2. В Консенсусе экспертов Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета, в котором препараты СМ рекомендуются в качестве терапии первого ряда при интенсификации лечения СД 2, существует поправка: «кроме глибенкламида (глибурида) и хлорпропамида» [18].

Таким образом, продолжает обсуждаться вопрос применения СП для уменьшения сердечно-сосудистых заболеваний и смертности у больных СД 2. При этом представляет большой интерес влияние СП на течение ишемической болезни сердца (ИБС).

Цель нашего исследования – изучить влияние нарушений углеводного обмена и сахароснижающих стратегий на исход острого коронарного синдрома (ОКС), частоту развития осложнений ОИМ.

Материалы и методы

Исследование выполнено в отделении для больных с ОИМ ГКБ №63 г. Москвы в период с 2007 по 2009 г. Ретроспективному анализу подвергнуты 1220 историй болезней пациентов разного пола, выписанных из стационара с диагнозами «Нестабильная стенокардия», «Q-необразующий и Q-образующий ИМ». В исследование не включались пациенты с СД типа 1 и злокачественными новообразованиями.

Из 1220 изученных историй болезней 612 пациентов имели нормальный углеводный обмен (308 мужчин, 304 женщины, средний возраст 67±12 лет) и 608 пациентов – нарушенный углеводный обмен (208 мужчин, 400 женщин, средний возраст 70±11 лет). Таким образом, пациенты с СД были несколько старше и с преобладанием женщин в группе, что в целом является характерным для субпопуляции этих больных. Диагноз «СД 2 и нарушение толерантности к глюкозе» (НТГ) устанавливался на основании рекомендаций и критериев компенсации СД, представленных Федеральной программой «Сахарный диабет» (2007 г.) [19]. Всех больных с нарушениями углеводного обмена, госпитализированных с ОКС, т.е. наличием макрососудистых осложнений, следует расценивать как пациентов тяжелого течения, поэтому разделение по степени тяжести СД мы проводили, основываясь на данных перед поступлением в стационар.

В табл. 1 представлена клиническая характеристика пациентов, госпитализированных по экстренным показаниям в кардиореанимацию ГКБ №63 с диагнозом ОКС, имеющих нарушения углеводного обмена. В основу таблицы мы положили разделение больных в зависимости от выраженности нарушения углеводного обмена (НТГ и явный СД 2) и по степени тяжести перед поступлением в стационар, согласно критериям, представленным Федеральной программой «Сахарный диабет» (2007 г.) [19], а также выделили группу пациентов с впервые выявленным СД (ВВСД). В табл. 2 представлена клиническая характеристика пациентов в зависимости от проводимой до госпитализации сахароснижающей терапии (СТ). Разное число пациентов в группах соответствует структуре госпитализации.

Таблица 3. Влияние степени нарушения углеводного обмена на исход ОКС

p^*	Углеводный обмен	n	M	δ
1	ВВСД	81	6,36	0,84
2	НТГ	49	6,06	0,83
3	СД тяжелого течения	207	5,91	0,92
4	Нормальный углеводный обмен	612	5,87	0,96
5	СД средней тяжести	197	5,79	0,84
6	СД легкого течения	74	5,61	0,81

* p – уровень значимости: $p_{1-2}=0,0001$; $p_{2-3}=0,003$; $p_{3-4}=0,1$; $p_{4-5}=0,0002$; $p_{5-6}=0,0002$.

Таблица 4. Влияние сахароснижающей стратегии, предшествовавшей госпитализации, на исход ОКС

СТ	n	M	δ
Только диета ¹	178	5,9	0,9
Метформин	25	5,6	0,6
Гликлазид	94	5,9	0,9
Глибенкламид	95	6,1	0,9
Гликлазид + метформин	9	6,1	0,9
Глибенкламид + метформин	35	5,9	0,9
Инсулин + гликлазид	8	5,8	0,9
Инсулин + глибенкламид	26	5,7	0,9
Инсулин + глибенкламид + метформин	6	5,8	1,0
Инсулин	72	5,9	0,9

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Полученные показатели обрабатывались методом вариационной статистики. Данные представлены в виде среднего значения (M) и среднего квадратичного отклонения (δ). Проводился однофакторный дисперсионный анализ. Если выявлялась статистическая значимость различий в группе, то проводилось попарное сравнение (средние значения упорядочивались по убыванию и сравнивались ближайшие значения) при помощи критерия Стьюдента (t). Таким образом, в табл. 3, 5, 7 показатели средних значений расположены от большего к меньшему. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95% уровень вероятности). Для проведения статистического анализа использовалось балльное кодирование: исходу ОКС в нестабильную стенокардию присваивалось 5 баллов, в Q-необразующий ИМ – 6, в Q-образующий ИМ – 7; таким образом, более благоприятный исход ОКС стремился к 5, а менее благоприятный – к 7. Наличие острой аневризмы (ОА) левого желудочка (ЛЖ) кодировалось как 1, отсутствие – 0. Отек легких кодировался как 1, отсутствие – 0.

Влияние углеводного обмена на исход ОКС

Наиболее серьезным сосудистым осложнением СД 2 является ИБС с развитием ИМ. Течение ИБС часто осложняется ОКС, который объединен единым морфологическим субстратом – нестабильной атеросклеротической бляшкой, потерявшей свою целостность в ходе асептического воспаления. Потеря ее целостности предопределяет формирование тромба, ведущее к частичной или полной окклюзии коронарной артерии [20]. По данным международных регистров, в среднем 19–23% больных, госпитализированных с ОКС, страдают СД 2 [21–23], а значительной части пациентов, у которых НТГ при ОКС достигает диагностического уровня СД, этот диагноз ставится впервые – ВВСД 2 [23]. Представляет интерес изучение исходов ОКС в зависимости от степени тяжести СД перед госпитализацией (а также у паци-

ентов с ВВСД и НТГ) и влияния предшествовавшей госпитализации СТ. В табл. 3 представлены данные в балльной системе (более благоприятный исход ОКС стремился к 5, а менее благоприятный – к 7) по изучению исхода ОКС в нестабильную стенокардию, Q-необразующий и Q-образующий ИМ в зависимости от степени нарушения углеводного обмена.

У пациентов с ВВСД ($p=0,0001$), т.е. наличием нарушения углеводного обмена без их коррекции и медицинского контроля, исход ОКС был самый неблагоприятный ($6,36 \pm 0,84$). Он чаще реализовывался в Q-образующий ИМ. У пациентов с НТГ исход ОКС также часто реализовывался в ИМ. Интересен факт отсутствия достоверных различий исхода ОКС в группе пациентов с нормальным углеводным обменом и в группе СД тяжелого течения ($p=0,1$). Отсутствие различий исходов ОКС в этих двух группах можно объяснить, анализируя анамнез пациентов. Пациенты без нарушений углеводного обмена, как правило, обращаются за медицинской помощью нерегулярно, а прием лекарственных препаратов производят «по самочувствию». Поэтому в большинстве случаев факторы риска ИБС – артериальная гипертензия, дислипидемия, курение – у них не корректируются [24]. В то же время пациенты с СД тяжелого течения находятся на диспансерном учете у эндокринолога, включающем ежемесячные осмотры, контроль и коррекцию гликемии, липидов, артериального давления. Этим же объясняются достоверно более благоприятные по сравнению с пациентами с нормальным углеводным обменом ($p=0,0002$) исходы ОКС у пациентов с СД легкого течения ($5,61 \pm 0,81$) и СД средней тяжести ($5,79 \pm 0,84$).

Мы предположили, что проводимая терапия СП или их комбинациями может влиять на исход ОКС. Данные представлены в табл. 4.

При рассмотрении сахароснижающих режимов установлено, что среднее значение исходов ОКС на основании балльной системы между группами достоверно не различается ($p=0,2$), таким образом, ожидаемого влияния какого-либо из СП не выявлено. Соответственно, исход ОКС у пациентов с наруше-

Таблица 5. Влияние степени нарушения углеводного обмена на развитие ОА ЛЖ

p^*	Углеводный обмен	n	M	δ
1	ВВСД	81	0,09	0,28
2	СД тяжелого течения	207	0,05	0,23
3	СД средней тяжести	197	0,05	0,22
4	Нормальный углеводный обмен	612	0,03	0,47
5	НТГ	49	0	
6	СД легкого течения	74	0	

* $p_{1-2}=0,01$; $p_{2-3}=0,4$; $p_{3-4}=0,0001$; $p_{4-5}=0,0001$; $p_{5-6}=0,5$.

Таблица 6. Влияние СТ, предшествовавшей госпитализации, на частоту развития ОА ЛЖ

СТ	n	M	δ
Только диета ¹	178	0,02	0,29
Метформин	25	0,04	0,2
Гликлазид	104	0,05	0,21
Глибенкламид	107	0,07	0,25
Гликлазид + метформин	12	0,08	0,29
Глибенкламид + метформин	37	0,05	0,23
Инсулин + гликлазид	8	0,13	0,35
Инсулин + глибенкламид	27	0,07	0,27
Инсулин + глибенкламид + метформин	6	0	
Инсулин	72	0,04	0,2

ниями углеводного обмена зависит не от сахароснижающей стратегии, а от степени нарушения углеводного обмена.

Похожие данные были получены в популяционном исследовании больных, впервые госпитализированных в связи с ОИМ. Комбинация ПСП не ассоциировалась с риском развития ИМ. У пациентов, принимавших в течение как минимум 90 дней перед госпитализацией глибенкламид в виде монотерапии, относительный риск развития ОИМ был достоверно выше, чем у принимавших гликлазид или метформин. Риск развития ОИМ у пациентов, получавших инсулин, был достоверно выше, чем у получавших ПСП. Вместе с тем отсутствие СТ у больных СД соответствовало максимальному риску госпитализации в связи с ИМ [25].

Влияние углеводного обмена на развитие ОА

Представляет интерес изучение частоты развития ОА ЛЖ у пациентов с ОИМ в зависимости от степени нарушения углеводного обмена и проводимой СТ. Взаимосвязь частоты развития ОА и степени нарушения углеводного обмена представлена в табл. 5.

У пациентов с ВВСД, а это пациенты без медикаментозного лечения, частота развития ОА была в 3 раза выше по сравнению с пациентами с нормальным углеводным обменом. У больных СД средней тяжести и тяжелого течения частота развития ОА достоверно не различалась ($p=0,4$), при этом развивалась почти в 2 раза чаще по сравнению с пациентами с нормальным углеводным обменом. В возникновении ОА решающую роль играют размеры и глубина некроза миокарда [26]. Таким образом, СД средней тяжести и тяжелого течения, и особенно ВВСД, имеют плохой прогноз по частоте развития обширной зоны поражения с формированием ОА сердца. У пациентов с НТГ и СД легкого течения ОА не регистрировалась.

Мы предположили, что проводимая терапия СП или их комбинациями может влиять на частоту развития ОА. Наши данные о взаимосвязи развития ОА и

предшествующей сахароснижающей стратегии лечения СД представлены в табл. 6.

При сравнении влияния разных сахароснижающих режимов на развитие ОА не установлено достоверных различий между группами ($p=0,7$). Учитывая большую частоту развития ОА у пациентов с СД 2, изучение данной взаимосвязи представляет интерес, но требует большей выборки пациентов.

Отек легких у пациентов с нарушением углеводного обмена

Чем обширнее ИМ, тем тяжелее недостаточность кровообращения. Отек легких (ОЛ) может быть первым проявлением недостаточности кровообращения при ИМ [26]. Нарушения углеводного обмена у больных с ОИМ сопровождаются дисфункцией ЛЖ и развитием острой сердечной недостаточности. Гипергликемия в первые 24 ч заболевания является независимым фактором риска развития дисфункции ЛЖ и, соответственно, неблагоприятного прогноза у пациентов с ОИМ [27].

Мы провели анализ частоты развития ОЛ в зависимости от степени нарушения углеводного обмена (табл. 7) и предшествовавшей СТ (табл. 8).

ОЛ чаще ($p=0,001$) развивается у пациентов с ВВСД, т.е. у пациентов без предшествующей СТ, причем без достоверных различий с группой СД тяжелого течения ($p=0,4$). У пациентов с НТГ, СД легкого течения, СД средней тяжести развитие ОЛ достоверно не отличается от риска у пациентов с нормальным углеводным обменом.

При изучении влияния сахароснижающих тактик на развитие ОЛ, не установлено достоверных различий между группами ($p=0,9$).

Выводы

Отсутствие достоверных различий исходов ОКС в группе пациентов с нормальным углеводным обменом и в группе СД тяжелого течения объясняется тем, что пациенты с СД тяжелого течения находятся на диспансерном учете у эндокринолога с ежемесяч-

Таблица 7. Влияние степени нарушения углеводного обмена на развитие ОЛ

р*	Углеводный обмен	п	М	δ
1	ВВСД	81	0,14	0,35
2	СД тяжелого течения	207	0,13	0,34
3	СД легкого течения	74	0,08	0,28
4	СД средней тяжести	197	0,07	0,26
5	Нормальный углеводный обмен	612	0,06	0,58
6	НТГ	49	0,06	0,24

* $p_{1-2}=0,4$; $p_{2-3}=0,001$; $p_{3-4}=0,3$; $p_{4-5}=0,3$; $p_{5-6}=0,5$.

Таблица 8. Влияние предшествовавшей СТ на развитие ОЛ

СТ	п	М	δ
Только диета ¹	178	0,1	0,29
Метформин	25	0,04	0,2
Гликлазид	104	0,12	0,32
Глибенкламид	107	0,11	0,32
Гликлазид + метформин	12	0,17	0,39
Глибенкламид + метформин	37	0,14	0,35
Инсулин + гликлазид	8	0,13	0,35
Инсулин + глибенкламид	27	0,11	0,32
Инсулин + глибенкламид + метформин	6	0	
Инсулин	74	0,09	0,29

ным осмотром, контролем и коррекцией гликемии, липидов, артериального давления. Пациенты с нормальным углеводным обменом, как правило, обращаются за медицинской помощью нерегулярно, прием лекарственных препаратов производят «по самочувствию». Медицинским контролем объясняются достоверно более благоприятные исходы ОКС у пациентов с СД средней тяжести. Менее благоприятны исходы ОКС у пациентов с НТГ и хуже у пациентов с ВВСД, т.е. у пациентов с наличием нарушений углеводного обмена без их коррекции и медицинского контроля. Исход ОКС у пациентов с нарушениями углеводного обмена зависит не от сахароснижающей стратегии, а от степени тяжести СД.

У пациентов с ВВСД, а это пациенты без медикаментозного лечения, частота развития ОА была в 3 раза выше по сравнению с пациентами с нормальным углеводным обменом. У больных СД средней тяжести и тяжелого течения частота развития ОА не различалась, при этом была выше почти в 2 раза по сравнению с пациентами с нормальным углеводным обменом. Таким образом, СД средней тяжести и тяжелого течения, и особенно ВВСД, имеют плохой прогноз по частоте развития обширной зоны поражения с формированием ОА сердца. Причем не установлено различий во влиянии сахароснижающих режимов на развитие ОА.

ОЛ достоверно чаще встречался у больных СД тяжелого течения с наличием макрососудистых осложнений и ВВСД, т.е. наличием нарушений углеводного обмена без их коррекции и медицинского контроля. Не установлено достоверных различий между влиянием сахароснижающих тактик на развитие ОЛ.

Литература

1. Майоров АЮ. Сахарный диабет. 71-й Ежегодный конгресс Американской диабетической ассоциации (ADA). Сан-Диего. 2011; 3: 120–1.
2. Дедов ИИ. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция). Сахарный диабет. 2010; 48 (3): 6–13.

3. Zimmet P, Shaw J, Alberti G. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabet Med* 2003; 20 (9): 693–702.

4. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Followup report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–7.

5. Аметов АС., Соловьева ОЛ. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции. *РМЖ. Эндокринология*. 2011; 27: 1694–9.

6. Чукаева ИИ. и др. Изучение влияния воспаления на прогноз острой кардиоваскулярной патологии. Пути коррекции. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 5: 30–4.

7. Чазова ТЕ. и др. Роль факторов воспаления в развитии острого коронарного синдрома у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и нарушенной толерантностью к глюкозе. *Терапевт. арх.* 2007; 79 (6): 60–4.

8. Selvin E, Bolen S, Yeh H-C et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168 (19): 2070–80.

9. Malmberg KA, for the DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *Brit Med J* 1997; 314: 1512–5.

10. Malmberg K, Ryden L, Wedel H et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650–61.

11. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 854–65.

12. Аметов АС., Козедубова ИВ. Комбинированная терапия как особенность управления сахарным диабетом типа 2 у кардиальных больных. *Болезни сердца и сосудов*. 2007; 2 (2): 26–30.

13. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.

14. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.

15. Duckworth W, Abraira C, Mortiz T et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.

16. Scbramm TK, Gislason GH, Vaag A et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32 (15): 1900–8.

17. Khalangot M, Tronko M, Kravchenko V, Kovtun V. Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86: 247–53.

18. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association of the study of diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1–11.

19. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Максимова МА. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет». Методические рекомендации. Эндокринологический научный центр РАМН, М., 2007.

20. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Российские рекомендации экспертов ВНОК. М., 2007.

21. Franklin K, Goldberg RJ et al. GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. *The Global Registry of Acute Coronary Events. Arch Intern Med* 2004; 164: 1457–63; 47.

22. Hasada D, Begar et al. A prospective survey on the characteristic, treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and Mediterranean basin. *The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. Euro Heart J* 2002; 23: 1190–201.

23. Александров АА. Инфаркт миокарда и сахарный диабет: «Мюнхенский сговор». *Болезни сердца и сосудов*. 2007; 2 (2): 4–11.

24. Демидова ТЮ. Атеросклероз и сахарный диабет тина 2: механизмы и управление. *CardioСоматика*. 2011; 2.

25. Johnsen SP, Monster TBM, Olsen ML et al. Risk and short-term prognosis of Myocardial infarction among users of antidiabetic drugs. *Am J Therapeutics* 2006; 13 (2): 134–214.

26. Сыркин АЛ. Инфаркт миокарда. Медицинское информационное агентство, 1998; с. 88–111.

27. Kosuge M, Kimura K, Ishikawa J. Present hyperglycemia is associated with left ventricular dysfunction in patients with AMI. *Circ J* 2005; 69: 23–8.

Особенности антиишемического эффекта триметазида МВ в комбинации с метопрололом у больных со стенокардией

П.Ю.Бардыбахин, Е.В.Бочкарева, И.В.Ким
ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздрава РФ

Резюме. Влияние триметазида МВ на переносимость физической нагрузки и показатели углеводного обмена изучено у 28 больных со стабильной стенокардией напряжения, принимающих метопролол. Назначение триметазида МВ приводило к существенному усилению антиангинального и антиишемического эффекта терапии. Наиболее значимое улучшение показателей наблюдалось у больных с отсутствием антиишемического эффекта при приеме метопролола. В этой подгруппе больных пороговая продолжительность нагрузки увеличилась на $77,1 \pm 18,1$ с ($p < 0,05$), частота приступов стенокардии уменьшилась на $5,0 \pm 2,3$ в неделю ($p < 0,001$) по сравнению с периодом лечения метопрололом. Прием триметазида МВ не сопровождался изменениями уровня глюкозы и инсулина в крови натощак, а также показателя инсулинорезистентности HOMA2-IR. **Ключевые слова:** стенокардия напряжения, антиишемический эффект, углеводный обмен, триметазидин МВ, метопролол.

Features of anti-ischemic efficacy of trimetazidine MR, assigned in combination with metoprolol in patients with angina

P.Yu.Bardyakhin, E.V.Bochkareva, I.V.Kim
State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation

Summary. We studied the influence of trimetazidine MR on exercise tolerance and carbohydrate metabolism in 28 patients with stable effort angina, treated with metoprolol. The addition of trimetazidine MR to ongoing therapy with metoprolol substantially enhanced the antianginal and anti-ischemic efficacy of treatment. The most significant improvement was observed when the monotherapy with metoprolol wasn't effective. In this subgroup of patients the threshold exercise duration increased by $77,1 \pm 18,1$ s ($p < 0,05$), the angina frequency decreased by $5,0 \pm 2,3$ attacks per week ($p < 0,001$) in comparison with metoprolol. Trimetazidine MR didn't change the fasting blood glucose and insulin level and the index of fasting insulin resistance HOMA2-IR. **Key words:** stable effort angina, anti-ischemic effect, carbohydrate metabolism, trimetazidine MR, metoprolol.

Сведения об авторах

Бардыбахин Павел Юрьевич – врач-кардиолог, сотр. Научно-практического центра интервенционной кардиоангиологии

Бочкарева Елена Викторовна – д-р мед. наук, рук. лаб. медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ. Тел.: 8 (495) 621-62-23

Ким Ирина Витальевна – аспирант ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ

По данным международного многоцентрового исследования Angina Treatment Patterns (ATP) Survey, 59,8% больных со стенокардией в нашей стране находятся на комбинированной анти-

ангинальной терапии, в состав которой входят β-адреноблокаторы (БАБ) [1]. Одновременно с этим около 1/3 больных (27,7%) получают так называемые коронарные препараты, в том числе триметазидин МВ

(ТМЗ МВ). В России этот препарат принимают около 12% больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2]. ТМЗ МВ рекомендован Европейским обществом кардиологов в 2006 г. [3] и Всероссийским научным обществом кардиологов в 2008 г. [4] в качестве антиангинального препарата метаболического действия для терапии больным со стабильной стенокардией напряжения. При этом указывается, что ТМЗ МВ – единственный миокардиальный цитопротектор, имеющий достаточную доказательную базу для использования в качестве антиангинального средства.

БАБ оказывают выраженный антиангинальный и антиишемический эффект (АИЭ) несколько реже, чем препараты других групп [5, 6]. Так, по данным парных нагрузочных тестов, неселективный БАБ пропранолол в разовой дозе 40–80 мг был эффективен лишь у 45–67% больных со стабильной стенокардией напряжения, тогда как антагонисты кальция и нитраты были эффективны значительно чаще [5]. Более низкая эффективность БАБ при стенокардии может быть связана с наличием у препаратов этой группы нежелательных метаболических эффектов. БАБ вызывают торможение процессов липолиза [7–9] и развитие инсулинорезистентности тканей [10], что в совокупности может снижать доступность двух основных энергетических субстратов, свободных жирных кислот и глюкозы для обеспечения энергетических потребностей миокарда, в том числе при ишемии.

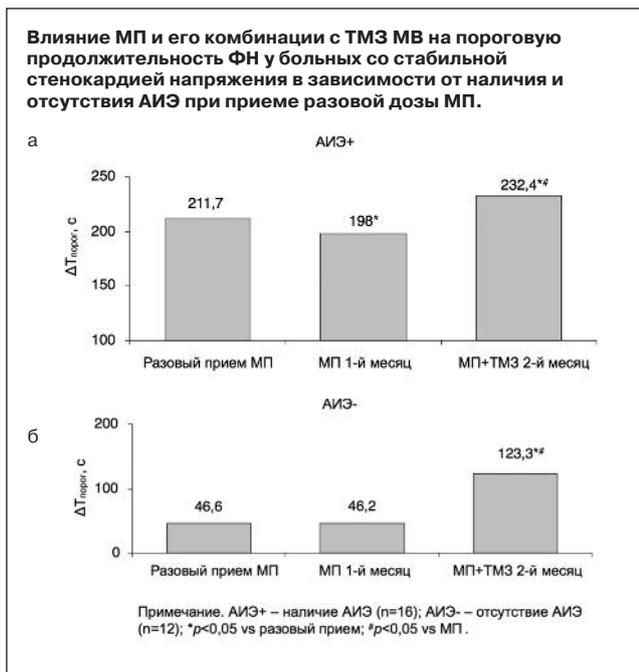
Недостаточная частота развития желаемого антиангинального эффекта при приеме БАБ служит одной из причин назначения их в комбинации с препаратами других групп, при этом сочетание с ТМЗ МВ относится к наиболее рациональным, поскольку действие ТМЗ МВ не связано с изменениями системной гемодинамики [11]. Дополнительным преимуществом ТМЗ МВ является нейтральное [11, 12] или положительное [13] влияние на показатели углеводного обмена, что особенно важно при комбинированном применении с БАБ, способствующими развитию инсулинорезистентности тканей [10].

С практической точки зрения важной особенностью действия ТМЗ МВ является его высокая эффективность в тех случаях, когда монотерапия БАБ, несмотря на выраженные изменения системной гемодинамики, не оказывает необходимого (требуемого, желаемого) АИЭ. По данным фармакодинамических исследований, назначение ТМЗ МВ оказывало значительный аддитивный эффект у больных со стенокардией с отсутствием АИЭ при приеме пропранолола и существенно не влияло на показатели переносимости физической нагрузки (ФН) при наличии выраженного АИЭ этого БАБ [6]. До настоящего времени не установлено, наблюдается ли указанная закономерность при комбинации ТМЗ МВ с другими БАБ, в частности кардиоселективными препаратами.

Цель исследования: оценить влияние ТМЗ МВ на переносимость ФН, уровень в крови глюкозы, инсулина и показатели инсулинорезистентности у больных со стабильной стенокардией напряжения в зависимости от АИЭ одного из наиболее часто применяемых кардиоселективных БАБ метопролола (МП).

Материал и методы

Обследованы 28 мужчин 46–68 лет с верифицированной ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса, не принимающие БАБ. Все больные имели положительные результаты теста с ФН на тредмиле, сопровождавшегося приступом стенокардии средней



интенсивности и/или снижением сегмента ST ишемического типа глубиной 1 мм и более ($\downarrow ST \geq 1$ мм). Нагрузки проводили по протоколу, принятому в ФГБУ ГНИЦ ПМ для фармакодинамических исследований антиангинальных препаратов. Интервал времени от начала нагрузки до появления $\downarrow ST \geq 1$ мм принимали за пороговую продолжительность нагрузки ($T_{\text{порог}}$).

В исследование не включали больных с сахарным диабетом типа 1 и 2, противопоказаниями к приему БАБ и проведению ФН, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, сердечной недостаточностью, перенесенным инсультом, инфарктом миокарда давностью менее 6 мес, неконтролируемой гипертонией, а также при невозможности полной отмены всей предшествующей медикаментозной терапии, за исключением сублингвальных таблеток нитроглицерина.

Исследуемые препараты: ТМЗ МВ (Предуктал МВ, Лаборатории Сервье, Франция) 35 мг, МП 50 и 100 мг.

Индивидуальный АИЭ МП в разовой дозе 50 и 100 мг оценивали методом парных ФН [11, 12]. В один и тот же день больной выполнял 2 нагрузки: 1-я – до приема препарата, 2-я – через 2 ч после приема. Препарат обладал АИЭ, если $T_{\text{порог}}$ увеличивалась на 120 с и более при 2-й нагрузке по сравнению с 1-й. Если увеличение $T_{\text{порог}}$ ($\Delta T_{\text{порог}}$) составляло менее 120 с, АИЭ отсутствовал. Парный тест с дозой МП 100 мг проводили только при неэффективности 50 мг препарата и отсутствии противопоказаний к увеличению дозы.

Значение $\Delta T_{\text{порог}} \geq 120$ с в качестве критерия эффективности препарата было принято в связи с тем, что, по данным фармакодинамических исследований, указанный показатель в 2 раза превышает эффект плацебо у данной категории больных в пределах $\pm 2\sigma$ ($\pm 2SD$) [5], что при регулярном приеме обеспечивает снижение в 2 раза и более частоты приступов стенокардии на фоне повседневной активности больного.

Выбранную дозу МП (50 мг – 24 больным, 100 мг – 4 пациентам) назначали 2 раза в день на протяжении 1 мес, затем больные продолжали прием прежней дозы МП в комбинации с ТМЗ МВ по 35 мг 2 раза в день в течение 1 мес. В конце периодов монотерапии МП и его комбинации с ТМЗ МВ проводили контрольные ФН через 2 ч после приема очередной дозы.

Гемодинамический эффект оценивали с учетом показателя $\Delta\%$, характеризующего степень изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического (САД), диастолического артериального давления (ДАД), двойного произведения (ДП) на фоне препарата(ов) относительно исходного уровня и рассчитанного по формуле:

$$\Delta\text{ЧСС}\% (\text{АД, ДП}) = [\text{ЧСС}_2 (\text{АД}_2, \text{ДП}_2) - \text{ЧСС}_1 (\text{АД}_1, \text{ДП}_1)] / \text{ЧСС}_1 (\text{АД}_1, \text{ДП}_1) \times 100\%$$

где 1 – до приема, 2 – через 2 ч после приема.

Формула для расчета ДП, являющегося эквивалентом поглощения кислорода миокардом:

$$\text{САД} \times \text{ЧСС} / 100 \text{ (условных единиц)}.$$

Показатели углеводного обмена – уровень глюкозы и инсулина – определяли в сыворотке крови натощак. Концентрацию глюкозы измеряли автоматизированным глюкозооксидазным методом, концентрацию инсулина – радиоиммунологическим методом (Insuline IRMA, Immunotech, Czech Republic). Инсулинорезистентность тканей оценивали по индексу HOMA2-IR (Homeostatic Model Assessment) с использованием компьютерной программы HOMA model, учитывающей концентрацию глюкозы и инсулина натощак [15]. Индекс HOMA2-IR позволяет получить более правильную, незавышенную оценку инсулинорезистентности по сравнению с индексом HOMA1-IR, рассчитанным по формуле [15]. Значения HOMA2-IR примерно в 1,5 раза ниже значений HOMA1-IR [16].

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных методов параметрической и непараметрической статистики (Statistica 7): определения средних значений показателей (M), стандартного отклонения (SD) для показателей ФН, медианы (Me) и межквартильного интервала (25–75%) для показателей углеводного обмена. Достоверность различий результатов ФН оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента, динамику углеводных показателей – по критериям Вилкоксона и Манна–Уитни. Значения $p < 0,05$ расценивали как статистически значимые.

Результаты и обсуждение

По результатам парных ФН больные были распределены в 2 группы: у 16 пациентов препарат был эффективен, $\Delta T_{\text{порог}}$ составляло $211,7 \pm 80,4$ с. У 12 больных АИЭ МП отсутствовал, $\Delta T_{\text{порог}}$ составляло $46,6 \pm 34,0$ с (см. рисунок). Указанные группы больных до лечения не различались по функциональному классу стенокардии, $T_{\text{порог}}$, ЧСС и АД.

Через 1 мес приема МП в каждой из групп больных сохранялся уровень переносимости ФН, достигнутый при приеме разовой дозы (см. рисунок). Эффекта кумуляции или привыкания к действию препарата не отмечено.

На фоне комбинированного применения МП и ТМЗ МВ показатель $\Delta T_{\text{порог}}$ в группах больных с наличием и отсутствием АИЭ БАБ увеличился по сравнению с периодом монотерапии, соответственно, на $33,8 \pm 13,7$ и $77,1 \pm 18,1$ с ($p < 0,05$). Таким образом, аддитивный эффект ТМЗ МВ наблюдался в двух группах больных, но был значительно более выраженным при отсутствии АИЭ МП.

Частота приступов стенокардии у больных с наличием АИЭ МП уменьшилась через 1 мес с $7,3 \pm 2,5$ до $3,2 \pm 1,9$ в неделю ($p < 0,001$); у больных без АИЭ не изменилась и составляла $6,7 \pm 2,5$ и $6,3 \pm 1,8$ в неделю ($p > 0,05$). При приеме комбинации препаратов в группе больных с наличием АИЭ МП дальнейшего урежения ангинозных приступов не наблюдалось, их частота соста-

Динамика показателей углеводного обмена на фоне приема МП и его комбинации с ТМЗ МВ в зависимости от АИЭ разовой дозы МП (Ме, 25–75%)						
Показатели	АИЭ+ (n=16)			АИЭ- (n=12)		
	До лечения	МП 1-й месяц	МП+ТМЗ МВ 2-й месяц	До лечения	МП 1-й месяц	МП+ТМЗ МВ 2-й месяц
Глюкоза натощак, мг/дл	97,5 (90,0–110,5)	96,0 (87,0–105,0)	98,0 (91,5–101,5)	100,0 (98,5–106,0)	91,0* (89,0–107,5)	98,0 (90,5–101,0)
Инсулин натощак, мкМЕд/мл	9,7 (6,5–17,6)	7,0 (5,4–11,5)	11,0 (4,8–12,9)	10,4 (8,4–12,3)	11,5 (4,3–16,5)	10,8 (4,8–13,2)
НОМА-IR	1,30 (0,9–2,25)	0,90 (0,70–1,50)	1,45 (0,65–1,70)	1,35 (1,15–1,65)	1,50 (0,55–2,15)	1,45 (0,65–1,70)

* $p < 0,05$ – достоверность различий с соответствующим показателем до приема препарата по критерию Вилкоксона.

вила $3,9 \pm 2,1$ в неделю ($p > 0,05$). У больных с отсутствием АИЭ МП частота приступов стенокардии после начала приема ТМЗ МВ уменьшилась до $5,0 \pm 2,3$ в неделю ($p = 0,028$ vs периода монотерапии).

Разовый прием МП сопровождался существенным снижением уровня АД и урежением ЧСС, причем по степени изменения указанных параметров группа больных с наличием АИЭ МП не имела преимуществ по сравнению с группой без АИЭ. Так, при разовом приеме МП у больных с наличием и отсутствием АИЭ Δ ЧСС% в покое составляло, соответственно, $23,8 \pm 1,7$ и $19,6 \pm 10,6\%$ ($p > 0,05$), Δ САД% – $7,3 \pm 7,9$ и $14,9 \pm 6,3\%$ ($p = 0,025$), Δ ДП% – $29,7 \pm 6,4$ и $31,6 \pm 11,5\%$ ($p > 0,05$). При нагрузке различий между группами также не было выявлено. На фоне регулярного приема МП дальнейших изменений показателей гемодинамики не наблюдалось. Таким образом, отсутствие АИЭ при приеме МП в обследованной группе больных не было связано с недостаточно выраженным влиянием препарата на гемодинамические параметры, что указывает на возможную роль метаболических эффектов в развитии данного феномена.

Исследование показателей углеводного обмена в определенной мере подтвердило данное предположение. До лечения группы с наличием и отсутствием АИЭ МП не различались по уровню в крови натощак глюкозы, инсулина и показателю НОМА2-IR (см. таблицу). Однако через 1 мес у больных с отсутствием АИЭ МП наблюдалось снижение концентрации глюкозы в крови натощак ($p = 0,026$), тогда как у больных с наличием АИЭ данный показатель не изменялся (см. таблицу), что, по-видимому, было связано со снижением продукции глюкозы в печени на фоне блокады аднергической активности [17]. В каждой из групп не было выявлено статистически значимых изменений концентрации в крови инсулина и НОМА2-IR, по-видимому, указанная продолжительность приема БАБ являлась недостаточной для развития инсулинорезистентности тканей. У больных с отсутствием АИЭ МП выявленное снижение уровня глюкозы в крови не сопровождалось развитием гипогликемии, наблюдавшиеся показатели концентрации относились к диапазону нормальных значений. Однако можно предположить, что снижение концентрации глюкозы в крови ниже привычных для больного значений при одновременном уменьшении доступности свободных жирных кислот могло оказывать неблагоприятное влияние на обеспечение энергетических потребностей миокарда при ишемии и препятствовать реализации АИЭ МП. В целом выявленные различия между группами в динамике концентрации глюкозы согласуются с предположением, что антиишемическое действие БАБ, и МП в частности, зависит от совокупности факторов, к которым относится не только гемодинамический, но и метаболический эффект препарата(ов), в том числе влияние на углеводный обмен.

Через 1 мес приема ТМЗ МВ у больных с отсутствием АИЭ МП отмечено восстановление исходных показате-

лей концентрации глюкозы, а у больных с наличием эффекта концентрация глюкозы не изменилась. Уровень в крови инсулина и показатели НОМА2-IR в каждой группе больных также оставались без изменений (см. таблицу). Следовательно, прием ТМЗ МВ не оказывал неблагоприятного влияния на показатели углеводного обмена у больных, принимающих МП, что является существенным фактором безопасности комбинированной медикаментозной терапии.

В проведенном исследовании назначение ТМЗ МВ больным, принимающим МП, сопровождалось существенным усилением АИЭ и антиангинального эффекта терапии. При этом наиболее значимое улучшение показателей переносимости ФН и выраженности ангинозного синдрома на фоне повседневной активности (оцениваемого по частоте приступов стенокардии) наблюдалось у больных с отсутствием АИЭ МП. Это совпадает с полученными ранее данными об эффективности комбинированного применения ТМЗ МВ и пропранолола [6] и позволяет предположить, что указанная закономерность может иметь более общий характер и проявляться при сочетании ТМЗ МВ не только с пропранололом и МП, но и с другими БАБ.

Выявленная закономерность имеет важное практическое значение для больных с сочетанием ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, поскольку дозы БАБ, обеспечивающие достаточное снижение АД, далеко не всегда оказывают желаемый антиангинальный эффект, если ангинозный синдром присутствует. В этих условиях при необходимости назначения комбинации лекарственных средств для усиления антиангинального эффекта БАБ препаратом выбора может являться ТМЗ МВ, который не оказывает дополнительного влияния на системную гемодинамику, в том числе не вызывает избыточного снижения АД, но существенно ослабляет при этом выраженность ангинозного синдрома.

Причины выявленного феномена пока не изучены. Можно предположить, что у определенной части больных со стенокардией доступность свободных жирных кислот для обеспечения энергетических потребностей миокарда имеет особенно важное, критическое значение. Если у таких больных прием БАБ сопровождается не только снижением в крови концентрации свободных жирных кислот, но и глюкозы, возможность реализации АИЭ, несмотря на снижение потребности миокарда в кислороде, может быть существенно затруднена. Назначение таким больным ТМЗ МВ, механизм действия которого обусловлен ингибированием β -окисления свободных жирных кислот вследствие подавления активности фермента длинноцепочечной 3-кетоацил-КоА-тиолазы способствует переключению метаболизма миокарда на более интенсивное использование глюкозы [18], что в конечном итоге приводит к возрастанию продукции аденозинтрифосфорной кислоты и повышает устойчивость миокарда к развитию ишемии.

Улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину на фоне ТМЗ МВ [14] позволяет предположить, что при более длительном приеме могут быть нивелированы неблагоприятные метаболические эффекты БАБ, связанные с развитием инсулинорезистентности тканей, что будет способствовать оптимизации эффекта препаратов этой группы. Подобный механизм действия ТМЗ МВ требует дополнительного изучения в специально спланированном исследовании с более длительным периодом комбинированной терапии и большей численностью больных.

Литература

1. Easteaugh JL, Calvert MJ, Freemantle N. Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. *Family Practice* 2005; 22: 43–50.
2. Daly CA, Clemens F, Sendon JLL, Tavazzi L et al. The initial management of stable angina in Europe from Euro Heart Survey. A description of pharmacological management and revascularization strategies initiated within the first month of presentation to a cardiologist in the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 1011–22.
3. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341–81.
4. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации, 2-й пересмотр. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 7 (6): 3–40.
5. Метелица В.И., Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В. и др. Индивидуальный выбор антиангинальных препаратов с помощью парных ВЭМ-тестов у больных стенокардией. *Терапевт. арх.* 1992; 9: 35–9.
6. Бутина Е.К., Кокурина Е.В., Дмитриева Н.А. и др. Сниженная чувствительность к антиишемическому эффекту пропранолола и возможность ее коррекции у больных стабильной стенокардией. *Терапевт. арх.* 2002; 34–9.

7. Sharma V, Dbillon P, Wambolt R et al. Metoprolol improves cardiac function and modulates cardiac metabolism in the streptozotocin-diabetic rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H1609–H1620.
8. Moro C, Polak J, Klimcakova E et al. Atrial natriuretic peptide stimulates lipid mobilization during repeated bouts of endurance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290 (5): E864–9.
9. Moro C, Pillard F, Glisezinski I et al. Exercise-induced lipid mobilization in subcutaneous adipose tissue is mainly related to natriuretic peptides in overweight men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295 (2): E505–13.
10. Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. *Q J Med* 2006; 99: 431–6.
11. Szwed H. Clinical benefits of trimetazidine in patients with recurrent angina. *Coron Artery Dis* 2004; 15 (1): 17–2.
12. Ribeiro LW, Ribeiro JP, Stein R et al. Trimetazidine added to combined hemodynamic antianginal therapy in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Am Heart J* 2007; 154 (1): 78.e1–7.
13. Fragasso G, Piatti PM, Monti L et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003; 146 (5): E18.
14. Cai JS, Peng ZJ. Effect of trimetazidine on insulin resistance in patients with coronary heart disease. *Nan fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2006; 26 (2): 222–6.
15. Wallace NM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487–95.
16. Geloneze B, Vasques ACJ, Stabe CFC et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53 (2): 281–7.
17. Vardeny O, Zembrack J, Gilbert EM. Effects of beta-blocker titration on glucose homeostasis in heart failure. *J Pharm Technol* 2009; 25 (2): 71–8.
18. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000; 86: 580–8.

Экспрессия провоспалительных цитокинов при стабильной стенокардии

А.Н.Закирова, Н.Э.Закирова

ИПО ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Уфа

Резюме. Цель: оценить выраженность экспрессии провоспалительных цитокинов при стабильном течении ишемической болезни сердца (ИБС).

Материалы и методы: обследованы 83 больных с ИБС, из них у 30 диагностирована стенокардия II функционального класса (ФК), у 27 – стенокардия III ФК, у 26 – стенокардия IV ФК. В контрольную группу вошли 25 здоровых лиц. Для характеристики иммуновоспалительных реакций изучали уровень С-реактивного белка (СРБ), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) иммуноферментным методом.

Результаты: при стенокардии II ФК установлены нормальные значения СРБ и провоспалительных цитокинов, а стенокардия III ФК характеризовалась умеренным повышением маркеров воспаления. Стенокардия IV ФК ассоциировалась с максимальными величинами провоспалительных цитокинов и СРБ.

Заключение. Выраженность иммуновоспалительных реакций ассоциируется с тяжестью течения стенокардии у больных с ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, иммуновоспалительные реакции, цитокины.

Expression of proinflammatory cytokines in stable angina

A.N.Zakirova, N.E.Zakirova

Bashkortostan State Medical University, Ufa

Summary. Objective: to evaluate the severity of immuno-inflammatory responses under stable stenocardia in patients with ischemic heart disease (IHD).

Patients and intervention: the study included 83 patients suffering from IHD. Among them 30 cases were diagnosed as functional class (FC)-II stenocardia, 27 cases as FC-III stenocardia and 26 cases as FC-IV stenocardia. The control group included 25 healthy persons. For characterizing the immuno-inflammatory responses we examined the level of C-reactive protein (CRP), pro-inflammatory (IL-1 β , IL-6, TNF- α) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines by the immunoenzymic procedure.

Results: FC-II stenocardia showed normal levels of CRP and pro-inflammatory cytokines. FC-III stenocardia was associated with a moderate increase in markers of an inflammation. FC-IV stenocardia was characterized by maximum levels of CRP and pro-inflammatory cytokines.

Conclusion. The intensity of immuno-inflammatory responses depends on more or less serious course of stenocardia in patients with IHD.

Key words: ischemic heart disease, stable stenocardia, immuno-inflammatory responses, cytokines.

Сведения об авторах

Закирова Аляра Нурмухаметовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. кардиологии ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава РФ. E-mail: a.n.zakirova@yandex.ru

Закирова Нэлли Эриковна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. функциональной диагностики ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава РФ. E-mail: a.n.zakirova@yandex.ru

Существенное значение в развитии атеросклероза и возникающей на его основе ишемической болезни сердца (ИБС) придается иммунновоспалительным реакциям. К потенциальным провоспалительным факторам относятся окисленные липопротеиды низкой плотности и провоспалительные цитокины [1–3]. Провоспалительные цитокины являются посредниками межклеточных взаимодействий и поддерживают местное воспаление в атеросклеротической бляшке, активируя клетки эндотелия и индуцируя экспрессию молекул адгезии, протромботическую активность эндотелия [4, 5]. Реальность воспалительной теории атеросклероза подтверждается обнаружением в крови больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями повышенного уровня маркеров системного воспалительного ответа, таких как С-реактивный белок (СРБ) [6, 7]. Роль таких медиаторов воспаления, как провоспалительные цитокины, в клинических условиях у больных с ИБС со стабильной стенокардией остается недостаточно ясной, между тем в эксперименте их участие в становлении хронического воспаления подтверждено [8].

Целью исследования явилась оценка выраженности экспрессии провоспалительных цитокинов при стабильном течении ИБС.

Материалы и методы

В исследование включены 83 мужчины, страдающие ИБС со стабильной стенокардией (средний возраст 53,3 \pm 4,2 года), из них у 30 человек диагностирована стенокардия II функционального класса (ФК), у 27 – стенокардия III ФК, у 26 пациентов выявлена стенокардия IV ФК. Большинство больных со стенокардией II (66,7%), III (77,8%) и IV ФК (84,6%) имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда.

Диагноз ИБС устанавливали на основании клинических, инструментальных, биохимических данных. Пациенты с артериальной гипертонией 3-й степени, сложными нарушениями ритма сердца и хронической сердечной недостаточностью III–IV ФК, тяжелыми заболеваниями печени, почек, легких, крови, эндокринных органов, с активными воспалительными процессами, онкологическими и иммунопатологическими заболеваниями в исследовании не включались.

В контрольную группу вошли 25 здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст 49,9 \pm 6,1 года). Для верификации ИБС проведены велоэргометрия и суточное мониторирование электрокардиограммы, коронарография. Для характеристики иммунновоспалительных реакций изучали содержание СРБ, уровень провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в сыворотке крови методом иммуноферментного ана-

лиза с помощью тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ «Statistica for Windows 6.0». При анализе материала рассчитывали средние величины (M), их стандартные ошибки (m) и стандартные отклонения с доверительной вероятностью 95%. Достоверности различий оценивали по критерию Стьюдента (t). Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Для оценки значимости иммунновоспалительных реакций в развитии ИБС изучены показатели СРБ, провоспалительных цитокинов у больных с ИБС с разным течением стенокардии (см. таблицу).

Установлено, что уровень СРБ при стенокардии легкого течения (II ФК) находился в пределах нормы и значимо возрастал при тяжелой стенокардии. Показатели СРБ у больных со стенокардией III и IV ФК превышали в 1,8 и 2,6 раза данные здоровых лиц. Максимальные параметры СРБ определены при стенокардии IV ФК.

Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6 при стенокардии II ФК имело тенденцию к повышению, а при стенокардии III ФК было увеличено на 35,3% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При тяжелом течении стенокардии (IV ФК) имелись наибольшие показатели ИЛ-6, которые существенно превышали данные здоровых и больных со стенокардией II ФК. При корреляционном анализе, проведенном у больных со стенокардией IV ФК, выявлены прямые взаимосвязи между показателями ИЛ-6 и СРБ ($r = 0,48$; $p < 0,01$).

При оценке уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 β у больных с ИБС в зависимости от тяжести стенокардии обнаружено, что при стенокардии III и IV ФК его концентрация была выше параметров здоровых лиц (40,2; 53,6; $p < 0,01$), а при стенокардии легкого течения имелась только тенденция к возрастанию ($p > 0,05$). Максимальные величины ИЛ-1 β , значимо отличающиеся не только от данных контроля, но и от показателей стенокардии II ФК (47,4%; $p < 0,01$), установлены при стенокардии IV ФК. Концентрация ФНО- α – провоспалительного цитокина, играющего ключевую роль в процессах воспаления, при стенокардии легкого течения не отличалась от контроля, а с нарастанием тяжести заболевания повышалась, достигая максимальных значений при стенокардии III–IV ФК. Наиболее высокие показатели ФНО- α зарегистрированы при стенокардии IV ФК, его параметры более чем в 2 раза превышали данные контроля и стенокардии II ФК, а также значимо отличались от данных стенокардии III ФК (43,3%; $p < 0,05$).

Содержание СРБ и провоспалительных цитокинов при стабильной стенокардии (M±m)				
Показатели	Контроль (n=25)	Стабильная стенокардия		
		II ФК (n=30)	III ФК (n=27)	IV ФК (n=26)
СРБ, мг/л	2,2±0,36	2,4±0,18	4,1±0,48 ^{ab}	5,8±0,71 ^{abc}
ИЛ-1β, пг/мл	35,6±4,14	37,1±3,93	49,9±4,02 ^a	54,7±3,76 ^{ab}
ИЛ-6, пг/мл	42,5±3,92	50,4±0,45	57,5±4,74 ^a	68,2±6,81 ^{ab}
ФНО-α, пг/мл	21,2±2,89	25,6±2,11	35,3±4,86 ^a	50,6±5,25 ^{abc}

Примечание: а – различия с контролем; в – со стенокардией II ФК; с – со стенокардией III ФК (p<0,05).

Обсуждение

В последние годы важное значение в развитии атеросклероза и ИБС придается иммуновоспалительным реакциям [1, 3, 4, 6, 9], показано, что уровень СРБ коррелирует с тяжестью атеросклероза коронарных, мозговых и периферических артерий [2, 7, 10]. Нами установлено, что изменение уровня СРБ ассоциируется с тяжестью течения стенокардии и наиболее выражено при высоком IV ФК стенокардии. Известно, что синтез и секреция СРБ регулируются провоспалительными цитокинами на уровне транскрипции гена СРБ [2, 9, 11].

ИЛ-6 играет важную роль в системном воспалении как основной медиатор острой фазы, стимулирующий выработку белков острой фазы гепатоцитами. С помощью ИЛ-6 активируются также клетки эндотелия, моноциты, происходят прокоагулянтные реакции [12, 13]. Кроме того, он участвует в иммунорегуляции, действуя на процесс пролиферации и дифференциации β-лимфоцитов. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, в которых установлена корреляция между показателями СРБ, ИЛ-6, ФНО-α и выраженностью атеросклероза коронарных артерий по данным коронарографии [1, 7, 14]. Кроме того, в нескольких проспективных исследованиях [13, 15] показано значение ИЛ-6 в качестве предиктора развития клинических проявлений атеросклеротического поражения сосудов у здоровых лиц без признаков заболевания.

ИЛ-1β является главным медиатором, ответственным за развитие местной воспалительной реакции и острофазового ответа на уровне организма [2, 3, 6]. В литературе имеются сведения, что нарушение коронарного кровотока с ишемией миокарда ведет к повышению его содержания в крови [1, 6, 16, 17]. Нами установлено, что выраженность экспрессии ИЛ-1β зависит от тяжести течения стенокардии и наиболее значима при тяжелой стенокардии IV ФК. Следует полагать, что ИЛ-1β принимает активное участие в развитии атеросклероза и формировании клинического течения ИБС, что, по-видимому, обусловлено его влиянием на функцию эндотелия и систему свертывания крови, способностью индуцировать синтез провоспалительных цитокинов и экспрессию адгезивных молекул, стимулировать прокоагулянтную активность и воздействовать на метаболизм липидов [9, 13].

ФНО-α является одним из наиболее активных цитокинов, играет ключевую роль в процессе воспаления. Взаимодействие ФНО-α со специфическими рецепторами приводит к активации факторов транскрипции, которые являются регуляторами генов широкого спектра провоспалительных медиаторов: ИЛ-1β, ИЛ-6, простагландинов, фактора активации тромбоцитов, а также гормонов [1, 4, 12, 16]. Кроме того, ФНО-α принимает участие в регуляции апоптоза клеток [3, 9]. Нами установлено, что у больных с ИБС от-

мечается повышение уровня ФНО-α, сопряженное с тяжестью течения стенокардии.

Таким образом, тяжелое течение стенокардии ассоциируется с гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов, что свидетельствует о наличии уже на этапе стабильной стенокардии персистирующего воспаления, при котором увеличивается риск развития тромботических осложнений и острого коронарного синдрома.

Выводы

1. При ИБС установлена активация иммуновоспалительных реакций, выраженность которых сопряжена с тяжестью течения стенокардии.
2. Гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и повышенный синтез СРБ выявлены при стабильной стенокардии IV ФК.
3. Минимальные иммунологические сдвиги отмечены при стабильной стенокардии II ФК.

Литература

1. Лутай МИ, Голикова ИП, Деяк СИ. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца. Укр. мед. журн. 2006; 2: 80–3.
2. Ребров АЛ, Воскобой ИВ. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза. Терапевт. арх. 2004; 1: 78–82.
3. Packard R, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. Clin Chem 2008; 54 (1): 24–38.
4. Мерай ИА, Павликова ЕА. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Русский врач. 2008; 5: 3–6.
5. Harrison DG. Endothelial and oxidative stress. Clin Cardiol 1997; 20: 11–7.
6. Насонов ЕВ. Иммунологические аспекты атеросклероза. Терапевт. арх. 2002; 5: 80–5.
7. Brunetti N, Troccoli R, Corrao M et al. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. Int J Cardiol 2006; 109: 248–56.
8. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. N Engl J Med 2005; 352 (16): 1685–95.
9. Pearson T. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. Circulation 2003; 107: 499–511.
10. Закирова Н.Э., Хафизов Н.Х., Закирова А.Н. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007; 2: 16–9.
11. Ridker P, Coak N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Score. Circulation 2004; 109: 1955–9.
12. Павликова ЕА, Мерай ИА. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α при ишемической болезни сердца. Кардиология. 2003; 8: 68–71.
13. Палеев Ф.Н., Абудеева И.С., Москалец О.В., Белокопытова И.С. Изменения интерлейкина-6 при различных формах ишемической болезни сердца. Кардиология. 2010; 2: 69–72.

14. Кухарчук В.В., Зыков К.А., Масенко В.П. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией. *Кардиологический вестник*. 2007; 2: 3–13.

15. Volpato S, Guralnik J, Ferruci L. Cardiovascular disease, interleukin-6 and risk of mortality in older women. *Circulation* 2001; 103: 947–53.

16. Волков В.И., Серик С.А. Провоспалительные цитокины и растворимая молекула межклеточной адгезии при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2002; 9: 12–6.

17. Armstrong E, Morrow D, Salatine M. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Part 1: Introduction and Cytokines. *Circulation* 2006; 113: 72–5.

Методические вопросы организации и выполнения реабилитационных программ физических тренировок на поликлиническом этапе у больных с разными формами ишемической болезни сердца

Д.М.Аронов

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ

Резюме. В статье представлен обзор основных особенностей программы физических тренировок, применяемых при медицинской реабилитации больных с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца, включая и состояния после перенесенных операций на сердце и сосудах. На основании собственных и литературных сведений автор утверждает, что в настоящее время является общепринятым использовать для тренирующих нагрузок низкие или умеренные физические нагрузки. По своей эффективности они не отличаются от нагрузок высокой интенсивности. Кроме того, они безопасны, более экономичны и удобны. Особое внимание автор уделяет организационным вопросам физической реабилитации, в частности методу многосессионных тренировок с применением системы компьютеризованных тренажеров.

Ключевые слова: программы физических тренировок, низкие vs высокие нагрузки, система компьютеризованных тренировок.

Methodological issues in the organization and implementation of outpatient rehabilitation exercise programs in patients with different forms of coronary heart disease

D.M.Aronov

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation

Summary. The paper presents a review of the main features of a program of the exercises used in the medical rehabilitation of patients with acute and chronic coronary heart disease, including conditions after operations on the heart and vessels. Based on his and literature information, the author states that it is now accepted to use low- to moderate-intensity training exercises. They do not differ from high-intensity exercises in their effectiveness.

Furthermore, they are safe, more economical, and convenient. The author gives particular attention to the organizational issues of physical rehabilitation, particularly to multi-session trainings using the computerized trainer system.

Key words: training exercise programs, low- versus high-intensity exercises, computerized training system.

Сведения об авторе

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

Начиная с 2013 г., в практику здравоохранения России вводится новая система реабилитации больных с основными социально значимыми заболеваниями, связанными с высокой смертностью и/или с высокой инвалидизацией (после инсультов, травм с поражением центральной нервной системы, после острого коронарного синдрома (ОКС) и операций на сердце и сосудах, у онкологических больных, недоношенных детей).

Государственная система трехэтапной системы реабилитации после острого инфаркта миокарда (ОИМ), принятая в СССР в начале 80-х годов, дей-

ствительно была высокоэффективной. В ней хорошо были организованы мероприятия по реабилитации на стационарном (I этап) и санаторном этапах (II этап). «Перестройка» в СССР и последовавшие за ней социально-политические потрясения не позволили решить на должном уровне обеспечение поликлинического этапа кардиореабилитации (III этап). К счастью для страны (и в первую очередь для больных и врачей), Россия нашла силы и возможности для построения новой полной системы кардиореабилитации, соответствующей современным условиям. В новой системе четко прокламируется обес-

Рис. 1. Сравнение эффективности ФТ разной интенсивности у больных после ОИМ [2].

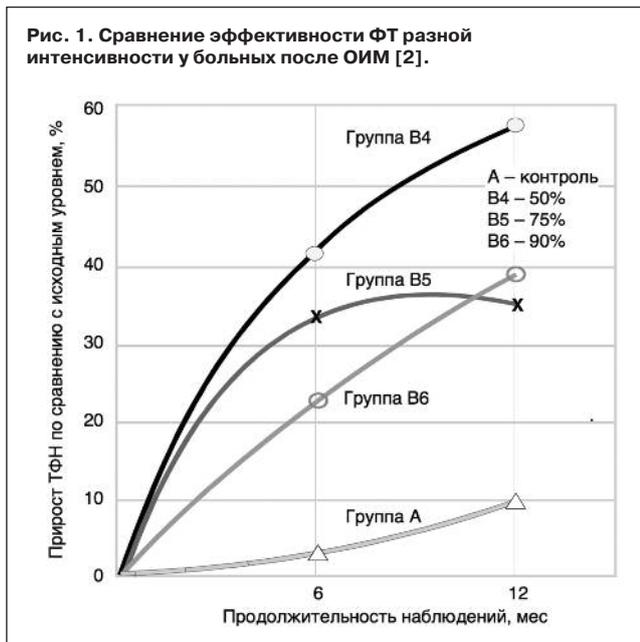


Рис. 2. Сравнение эффективности ФТ разной интенсивности у больных после ОИМ [2].



печение, в том числе и **поликлинического этапа кардиореабилитации** (закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», одобрен Государственной Думой РФ 9 ноября 2011 г.).

Поликлинический этап реабилитации продолжает и закрепляет эффекты, достигнутые на первых двух этапах. Поэтому он называется **«поддерживающим»**. Понятно, что он должен длиться всю оставшуюся жизнь пациента, сочетаясь с современными методами медикаментозной вторичной профилактики, модификацией факторов риска, программой психологической помощи, трудовой эрготерапией и рациональным трудоустройством, а также социальным консультированием и при необходимости – социальной помощью.

Таким образом, нам предстоит решить в ближайшее время одну из сложных задач кардиореабилитации – впервые в стране создать эффективную модель поликлинического (диспансерного) этапа реабилитации для когорты больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это особенно важно в связи с тем, что большая часть положительных эффектов кардиореабилитации обеспечивается именно на III этапе, осуществляемом в специализированных отделениях или центрах реабилитации.

В настоящей статье обсуждаются методологические вопросы одного из главных аспектов кардиореабилитации – применения программ физических тренировок (ФТ) у больных после ОКС и операций на сердце и сосудах.

ФТ являются одним из наиболее важных методов реабилитации кардиологических больных, у которых программы ФТ снижают общую и кардиальную смертность, существенно повышают физическую работоспособность (ФРС) и восстанавливают трудоспособность. Как указывается в известном руководстве по кардиологии, из 26% снижения смертности под влиянием комплекса реабилитационных программ 20% приходится на долю ФТ [1].

В 1985 г. нами [2] были опубликованы результаты весьма актуальной в то время работы по выявлению оптимальной тренирующей нагрузки (ТН) программ ФТ для больных, перенесших ИМ. Следует сказать, что к тому времени не было единой или более или менее согласованной позиции по этому во-

просу. Преобладали высказывания и рекомендации о необходимости применения высоких ТН. В СССР первые работы по применению ФТ были выполнены в Институте кардиологии Академии медицинских наук СССР в начале 70-х годов XX в. (Д.М.Аронов и его группа в сотрудничестве с Центральным НИИ курортологии и физиотерапии МЗ СССР – Н.А.Белая и ее сотрудники). Вероятно, под всеобщим влиянием рекомендаций по применению высоких нагрузок в программах физической реабилитации мы использовали в те годы термин «интенсивные» ФТ, хотя фактически речь шла об умеренных ТН.

В методических рекомендациях «Реабилитация больных, перенесших инфаркт миокарда, на диспансерно-поликлиническом этапе» (1983 г.), утвержденных МЗ СССР, впервые нами четко было рекомендовано для программы тренировок больных после ИМ использовать ТН на велоэргометре, равную 50% от индивидуальной пороговой мощности [3].

К подобной рекомендации мы пришли по результатам своего исследования [2], в котором 180 больных, перенесших инфаркт миокарда, рандомизированно включались в контрольную группу (группа А, обычное наблюдение у врача), а 3 остальных группы больных тренировались на велотренажерах с разной ТН, равной 50% от индивидуальной пороговой мощности, выявленной при велоэргометрической пробе (группа В4), 75% (группа В5) и с возрастающей нагрузкой, доходящей до 90% (группа В6).

Занятия проводились в спортивном зале одной из школ инструктором лечебной физкультуры (ЛФК) под руководством кардиолога. Длительность тренировок – 1 год. По результатам сравнительного анализа одногодичного наблюдения было установлено, что в группе А (контроль) существенных изменений в показателях ФРС и максимального потребления кислорода (O_2) не произошло. Зато во всех 3 группах, где применялись велотренажерные тренировки, показатели велоэргометрии и спироэргометрии достоверно улучшились.

На рис.1 видно, что толерантность к физической нагрузке (ТФН) возросла у больных с низким уровнем ТН на 58% по сравнению с исходным уровнем, у больных двух других групп – на 38 и 40% (разница

Результаты ЭКГ-пробы на тредмиле у сравниваемых групп пациентов						
Параметры	Исходные		Конец тренировок		12 мес	
	А	Б	А	Б	А	Б
ЧСС, уд/мин	83,9	84,3	81,0	82,3	78,1	77,1
САД, мм рт. ст.	116,5	117,7	121,2	121,1	130,4	126,9
САД _{max} , мм рт. ст.	153,3	151,5	161,7	159,7	167,5	167,3
Двойное произведение САД _{max} × ЧСС _{max}	223,5	220,0	250,4	242,8	263,0	255,2
Число МЕ	6,8	6,7	10,8*	9,9*	10,8	10,7

Примечание. А – группа высокого, Б – низкого уровня ТН, САД – систолическое артериальное давление. *Наблюдались достоверные внутригрупповые различия только к концу тренировок по числу МЕ ($p < 0,002$).

между группами – $p > 0,05$). Во всяком случае тренировки с наименьшей ТН, как видно из рис. 1, оказались более предпочтительными, чем с двумя высокими уровнями ТН.

Такая же закономерность наблюдалась и по приросту числа метаболических единиц (МЕ) по результатам спироэргометрии.

Прирост МЕ (т.е. максимального потребления O_2) составил 31% при низкой ТН и 17–18% при более высоких (рис. 2).

Во время тренировок группы В4 (50% ТН) ни разу не приходилось отстранять больных от занятия, снимать электрокардиограмму (ЭКГ) или оказывать какую-либо помощь. В двух других группах с более высокой ТН подобные случаи хотя и редко, но все же наблюдались.

В заключении статьи, посвященной данной работе, указывалось, что хотя все 3 уровня ТН дали почти одинаковый прирост максимального потребления O_2 и ТФН, в практической деятельности следует использовать 50% уровень ТН, поскольку он удобен, прост и безопасен. С тех пор во всех последующих методических рекомендациях и пособиях, и своих статьях на эту тему для врачей мы рекомендуем именно этот уровень ТН не только как эффективный, но и как более безопасный, удобный и медицинскому персоналу, и самому больному. Этот принцип был принят повсеместно в СССР и России.

После 2000 г. в международных рекомендациях (США, Европейских) появились указания использовать для тренировок «низкие» или «умеренные» (Low or moderate) нагрузки в программах тренировок больных с ишемической болезнью сердца, в том числе после ОКС и аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Это нашло отражение, в частности, в последней версии американских рекомендаций (2012, ACCF/ANA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline) по диагностике и лечению больных со стабильной стенокардией, изданных 7 ведущими кардиологическими, кардиохирургическими и торакальным хирургическим обществами [4]. В этих рекомендациях в разделе «Физическая активность» утверждается: «Врачи должны убеждать всех своих пациентов заниматься **умеренной физической активностью**, по крайней мере 5, желательно 7 дней в неделю для повышения повседневной активности с целью улучшения кардиопульмональной работоспособности и выхода их из числа больных с низкой ФРС, малоподвижных и с высоким риском» (класс I, уровень B).

В исследовании австралийских авторов [5] представлен серьезный материал по изучению сравнительной эффективности ФТ с применением ТН высокой и низкой интенсивности. В проспективное исследование рандомизированно включались больные, перенесшие ОИМ, через 3–4 нед от начала болезни.

Среди 479 больных с трансмуральным ИМ (с наличием зубца Q) удалось отобрать 308, соответствующих критериям включения в исследование. Сравнимые группы были идентичны по основным исходным параметрам.

Первое нагрузочное исследование на тредмиле выполнялось через 3 нед от начала болезни, последующие – в сроки 12 нед (конец тренировок) и 12 мес от начала ИМ. Собственно тренировки начинались через 1 мес от начала болезни и длились 8 нед. После получения информированного согласия больных они рандомизировались в группы высокой и низкой интенсивности используемых тренировочных программ. К концу года удалось собрать полные сведения о динамике показателей ФРС у 210 больных.

Программы тренировок высокой интенсивности включали в себя ходьбу и бег на баскетбольной площадке. Больные в течение 30 мин выполняли разные аэробные нагрузки высокой интенсивности (сопровождавшиеся 75–85% увеличением частоты сердечных сокращений – ЧСС – от максимальной возрастной). Как видно, тренировки этих больных походили на применявшуюся в группе В6 высокую (до 95%) нагрузку. Больные 2-й группы выполняли гимнастические упражнения, тренировались на велоэргометре до возрастания ЧСС не более чем на 20 уд/мин от исходной. Эта нагрузка даже несколько ниже, чем применявшаяся в группах В4 «умеренная» (50% от индивидуальной пороговой мощности). Как видно, разница в интенсивности нагрузок двух групп была существенной. Каждой группе больных советовали в течение дня заниматься ходьбой в комфортном темпе, по 30 мин в день.

Как видно из таблицы, тренировки высокой и низкой интенсивности привели к концу 1 года наблюдения к одинаковым результатам по основным изучаемым параметрам, включая и такой важный параметр ФРС, как двойное произведение, сопряженное с потреблением O_2 миокардом. Авторы представили также данные клинических исходов при 12-месячном наблюдении. Статистически достоверные различия между группами также отсутствовали.

Таким образом, ранние (через 4 нед от начала ИМ) ФТ в течение 8 нед привели к одинаковым результатам при двух разных методах физической реабилитации: к одинаковому повышению показателей ФРС, одинаковым сдвигам гемодинамики по результатам ЭКГ-пробы с физической нагрузкой, одинаковым клиническим эффектам (по результатам изучения основных конечных точек исследования).

Следует добавить некоторые персональные сведения о первом авторе исследования. Профессор A.Goble в течение 8 лет до 1996 г. был Президентом Совета по кардиологической реабилитации при Всемирной федерации кардиологов (автор публикуемой



статье являлся в это время членом данного Совета и хорошо знаком с A.Goble и его работами). В 2000 г. им в соавторстве с M.Worcester была издана монография «Лучшие национальные рекомендации по реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (Sydney, 2000 г.) [6]. В ней он однозначно и определенно утверждал, что результаты тренировок постинфарктных больных высокими или низкими по интенсивности программами одинаковы и, следовательно, резонно использовать в этих целях программы с низким уровнем ТН. К таким же выводам мы пришли в начале 80-х годов.

Далее он утверждал, что низкие нагрузки позволяют включать в тренировочные группы более тяжелых по функциональным возможностям кардиальных больных, пациентов с некоторыми сопутствующими заболеваниями, считавшимися ранее противопоказанием для тренировок.

Он указывал, что тренировки с низким уровнем ТН делают эти процедуры экономически более доступными, потому что могут выполняться с более дешевыми и простыми тренажерами, с меньшим числом персонала. A.Goble утверждал, что к низким уровням тренировочных программ можно допускать кардиальных больных без предшествующей ЭКГ-пробы с нагрузкой. Следует сказать, что мы согласны со всеми утверждениями профессора A.Goble, кроме последнего.

Видимо, авторитет A.Goble и результаты его исследования в конечном счете привели к тому, что после 2000 г. в американских и Европейских руководствах по реабилитации кардиальных и кардиохирургических больных (после ОКС, АКШ и т.д.) рекомендуются программы ФТ с низкой или умеренной ТН (класс I, уровень B).

Обычная поликлиника с ее так называемым диспансерным отделением не в состоянии справиться с целой серией специальных программ, требующих особых специалистов (врачей, инструкторов и методистов ЛФК, психологов и психотерапевтов, диетологов, преподавателей для школ для больного). Обычные врачи не имеют специальной подготовки по указанным и другим не обозначенным здесь вопросам кардиореабилитации.

Кроме того, в поликлиниках нет соответствующих помещений и залов для ЛФК и групповых ФТ, нет учебных комнат для школ для больных, помещений для психотерапии и релаксации и др. В настоящее время в поликлиниках отсутствуют в достаточном

количестве велотренажеры, чтобы можно было тренировать большой поток больных после ОИМ, операций АКШ, внутрикоронарных инвазивных вмешательств, с нестабильной стенокардией. Для выполнения планов по медицинской реабилитации этой когорты больных потребуются более современные компьютеризированные системы вело- и тредмил-тренажеров.

Система компьютеризированных тренажеров (СКТ) будет неотъемлемой частью высокотехнологичных методов, обеспечивающих не только высокую пропускную способность для программ тренировок (в 5–6 раз большую по сравнению с эффективностью существующей системы), но и значительно повысит качество оказываемой помощи, обеспечит хорошие эргономические условия труда персонала. Благодаря этим качествам сократится время для подготовки больного к тренировке и, следовательно, увеличится число охватываемых тренировочным процессом больных. Кроме этого, существует целый ряд преимуществ, существенно отличающих тренировки с применением СКТ от одиночных некомпьютеризированных тренажеров.

На небольшом числе тренажеров (менее 10, нередко разнородных) обеспечивать большие потоки больных несколько раз за смену невозможно. Даже в самых оборудованных центрах нам доводилось видеть не более 6–7 тренажеров, к тому же некомпьютеризированных. Тренажерками в основном занимаются учреждения, выполняющие научные задания. При выполнении в 20 городах России кооперативного исследования по изучению эффектов одногодичной программы ФТ после перенесенного ОКС за 2 года включения в исследование больных основной (обычное лечение + тренировки) и контрольной групп (обычное лечение) нам удалось получить полные результаты у 394 больных, т.е. менее чем у 20 больных в одном центре, причем 1/2 из них служила контролем. Оказалось, что средняя посещаемость тренировок больными была равна 2,3 раза. Тренировки проходили однократно в день и лишь изредка 2 раза за смену. Справедливости ради нужно добавить, что работа выполнялась вне плановых заданий. Тем более впечатляющим оказался результат работы: случаи смерти, ИМ, инсульта и тромбоэмболии у тренировавшихся больных были на 62% ниже, чем у нетренировавшихся [7].

Итак, в России тренировки больных после ОКС по реабилитационным программам практически не выполнялись. Нам хорошо известно, что на сегодняшний день в наших поликлиниках нет реальной возможности использовать программы тренировок для реабилитации больных не только после ОИМ, ОКС, но и после АКШ, стентирования/баллонирования вечных артерий. При этом международные рекомендации по кардиореабилитации рекомендуют проводить тренировки не только после ОКС и АКШ, но и большой когорте больных со стабильной стенокардией, АГ, хронической сердечной недостаточностью, после операций по поводу пороков сердца, пораженной периферических артерий, что пока недостижимо для нас.

В России не существует опыта интенсивного использования тренировочных программ (несколько раз за 1 смену, как это происходит в хорошо функционирующих реабилитационных центрах за рубежом, где тренировки проводятся в 2 смены каждые 1,5 ч). Одновременно в них тренируются до 100 человек за 1 занятие.

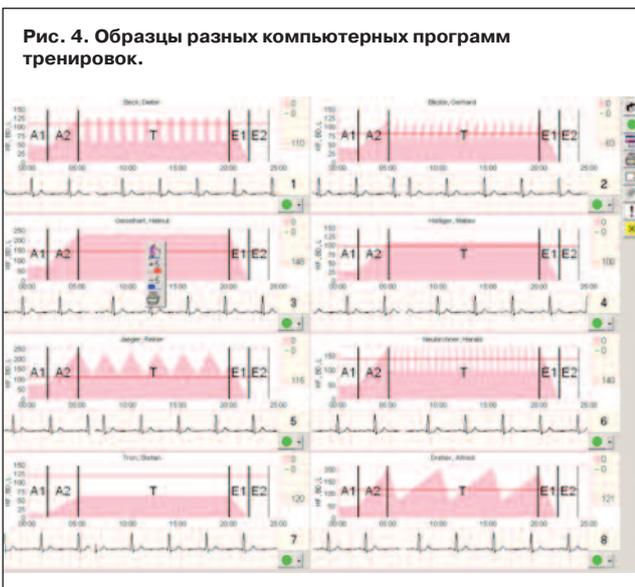


Рис. 4. Образцы разных компьютерных программ тренировок.



Рис. 5. Обзор основной значимой информации в процессе тренировки. (Слева направо следуют: ФИО больного, цифры артериального давления, ЭКГ, ЧСС, график нагрузочной кривой, уровень нагрузки).

Совершенно ясно, что такая пропускная способность может быть обеспечена при новых высокотехнологических возможностях, предоставляемых с помощью СКТ (см. рис. 1).

Подобные системы или комплексы имеют целый ряд достоинств. В их состав входит до 16 стандартных тренажеров, объединенных в единую сеть с пультом управления и монитором (рис. 3). За процессом тренировок 16 больных наблюдает 1 человек (в наших условиях – кардиолог, за рубежом – хорошо подготовленный помощник врача).

Каждый тренажер имеет на рулевой части индивидуальный монитор, позволяющий больному следить за своим ЧСС в процессе занятий, за мощностью выполняемой нагрузки, укладывать в рамку так называемого окна ЧСС (верхний и нижний уровень колебаний ЧСС при тренировке).

Помимо обеспечения индивидуально заданных параметров тренировки, СКТ содержит разные варианты тренировочных программ, которые могут быть предоставлены больным: 3 программы тренировок с постоянной нагрузкой, 3 – с контролем по ЧСС. Можно задать программе выполнение нагрузок разного вида: непрерывную стабильную, интервальную (нагрузка перемежается покоем в течение 1–2 мин), быстро возрастающую (ежеминутное увеличение нагрузки на 10 или более Вт); рис. 4. Каждый из этих видов нагрузок имеет свое предназначение в зависимости от характера патологии сердечно-сосудистой системы. Кроме того, СКТ предлагает сложно-сочетанные программы контроля тренировочного процесса с online-вводом некоторых параметров биохимии крови (лактатов, глюкозы крови); рис. 5.

Система включает в себя тренажеры велосипедного типа и тредмилы.

Использование подобной системы тренажеров позволяет включать в тренировочные занятия больных с разными уровнями исходной ФРС. Рекомендуемые ныне тренировки предусматривают отдельные занятия больных разных функциональных классов, поскольку больные с более тяжелым классом требуют большего внимания при тренировочном занятии, чем это нужно больным с более благоприятным функциональным классом. При компьютеризированной системе каждому больному назначается своя программа, которая не требует вмешательства кардиолога. Это экономит время, уменьшает рабо-

чую нагрузку персонала, что позволяет увеличить число сеансов тренировок за 1 смену. При наличии полного комплекса тренажеров вполне возможно за 1 смену выполнить тренировочную сессию с 16 больными 5 раз в смену, т.е. пропустить 80 больных. Для России это невиданный доселе показатель производительности труда, позволяющий тренировать 400 человек в неделю или 1600 в месяц. Среднее реабилитационное учреждение за 1 год (220 рабочих дней) может выполнять 21 600 тренировочных занятий. Если больные будут тренироваться по 3 мес (т.е. по 36 занятий), то полный курс физической реабилитации смогут пройти 600 больных, перенесших ОКС или операцию на сердце. При двухсменной организации тренировок с помощью 1 компьютеризованной системы тренажеров можно реабилитировать 1200 больных. Такое число больных выписывается за 1 год из кардиологических отделений крупной областной больницы или из стационаров, расположенных в городах с населением 400–500 тыс. человек. Очень поучителен пример реабилитационного центра при больничной кассе «Маккаби» (Израиль). Тренировочный зал на 150 человек, оснащенный аппаратурой наблюдения и тренажерами, работает 16 ч в сутки без перерыва. Больничная касса частично участвует в оплате этих занятий, другую часть оплачивают пациенты или же их работодатели.

Элементарной является для этих тренажеров система сигнализации (звуковая, визуальная), срабатывающая при отклонении от заданной программы или возникновении какой-либо опасности для больного.

ФТ являются обязательным и весьма эффективным компонентом реабилитации для всех кардиологических больных, включая лиц с тяжелой сердечной недостаточностью независимо от ее этиологии.

Положительные эффекты ФТ на больных с сердечно-сосудистой патологией весьма многоплановы. Под их влиянием уменьшается смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. В одном из первых метаанализов конца 80-х годов XX в. приводился анализ результатов реабилитации больных, перенесших ИМ, с помощью ФТ. В метаанализе были представлены данные о 4554 больных, включенных в 22 рандомизированных исследования. Было установлено, что при наблюдении в течение 3 лет по сравнению с контрольной группой у тренировавшихся больных

общая смертность (от всех причин) достоверно сократилась на 20%, сердечно-сосудистая смертность – на 23%, фатальные повторные ИМ – на 25%. Особенно впечатляли сведения о внезапной смерти за 1 год – их риск снизился на 37% [8]. Следует сказать, что новейший метаанализ в целом подтвердил ранее полученные сведения. Общая смертность снизилась на 20%, сердечно-сосудистая – на 26% [9]. Систематические ФТ весьма благоприятно влияют на торможение прогрессирования коронарного атеросклероза и его обратное развитие у больных с коронарной болезнью сердца [10, 11].

Торможение прогрессирования атеросклероза и его частичный регресс обусловлены тем, что ФТ у больных восстанавливают нарушенную функцию эндотелия, подавляют воспаление [12], существенно увеличивают уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и снижают уровни атерогенных липидов, в том числе и после жировых нагрузок.

Все это приводит к повышению перфузии миокарда, уменьшению его ишемии, повышению максимального потребления O_2 и ФРС человека [13].

Со стороны легочно-сердечного аппарата вследствие стимулирования компенсаторных процессов повышается эффективность работы сердца. Снижается потребление O_2 на единицу работы, увеличивается так называемый кислородный пульс (экстракция O_2 при 1 сердечном сокращении). Улучшаются также сократимость и гемодинамика при наличии хронической сердечной недостаточности. У больных улучшаются психологический профиль, показатели качества жизни [14].

Литература

1. Braunwald E. Heart disease. A text book of cardiovascular medicine WB Saunders Company. Philadelphia, London, Montreal Sydney, Tokyo 1996.
2. Аронов Д.М., Шарфнадель М.Г. Сравнительная оценка эффективности различных методов физических тренировок больных, перенесших инфаркт миокарда. Бюллетень ВКНЦ, 1985; 2: 76–81.
3. Аронов Д.М. и др. Реабилитация больных, перенесших инфаркт миокарда, на диспансерно-поликлиническом этапе. М, 1983.
4. 2012, ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease. J Am Coll Cardiol 2012; 60 (24).
5. Goble AJ, Hare DL, Macdonald PS et al. Effect of early programmes of high and low intensity exercise on physical performance after transmural acute myocardial infarction. Br Heart J 1991; 65: 126–31.
6. Goble AJ, Worcester MUC. Best practice guidelines for cardiac rehabilitation and secondary prevention: a synopsis Department of Human Services Victoria 1999.
7. Аронов Д.М. и др. Влияние физических тренировок на физическую работоспособность, гемодинамику, липиды крови, клиническое течение и прогноз у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных событий при комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе (Российское кооперативное исследование). Кардиология. 2009; 3: 49–56.
8. O'Connor CM, Califf RM, Massey EW et al. Stroke and acute myocardial infarction in the thrombolytic era: clinical correlates and long-term prognosis. J Am Coll Cardiol 1990; 3: 533–40.
9. Taylor RS et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: review and metaanalysis of randomized controlled trials. Am J Med 2004; 116: 10.
10. Schuler G, Hambrecht R, Schliert G et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. Circulation 1992; 86 (1): 1–11.
11. Niebauer J, Velich T, Hambrecht DR et al. 6 years of intensive physical exercise and low fat diet: effects on progression of coronary artery disease. Circulation 1995; 92 (Suppl. 1): 398.
12. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 2000; 342: 454–60.
13. Belardinelli R, Paolini I, Cianci G et al. Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. J Am Coll Cardiol 2001; 37 (7): 1891–900.
14. Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. Circulation 1999; 99: 963–72.

Статины в лечении и профилактике прогрессирования атеросклероза у больных с ишемической болезнью сердца

Т.Е.Морозова, О.А.Вартанова

Факультет послевузовского профессионального образования врачей ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Резюме. Статины, самые распространенные лекарственные средства для снижения уровня липидов, являются «стратегическими» препаратами в лечении больных с ишемической болезнью сердца, атеросклерозом, способными снижать сердечно-сосудистую и общую смертность. Это класс препаратов, позволяющий замедлить течение атеросклероза и сделать его более доброкачественным. Особое место среди статинов занимает розувастатин (Крестор®, «АстраЗенека») благодаря наличию у него ряда преимуществ фармакологических и клинических свойств. По сравнению с другими статинами он обладает более мощным ингибированием фермента за счет метансульфониламидной группы и наибольшей гиполипидемической активностью (снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности на 45–50% от исходных значений) в сочетании с хорошей переносимостью и экономическими преимуществами.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, холестерин, фармакотерапия, гиполипидемическая терапия, эффективность, переносимость, статины, розувастатин, аторвастатин.

Statins in the treatment and the prevention of the progression of atherosclerosis of patients with coronary heart disease

T.E.Morozova, O.A.Vartanova
I.M.Sechenov First MSMU, Moscow, Russia

Summary. Statins, the most common drugs to lower lipid levels, are «strategic» products for the treatment of patients with coronary heart disease (CHD), atherosclerosis, having the ability to reduce the cardiovascular and total mortality. This class of drugs can slow down the course of atherosclerosis and makes it more benign. A special place among statin places rosuvastatin (Crestor®, «AstraZeneca») due to his number of advantages of pharmacological and clinical properties. Compared with other statins, he has a far more powerful inhibition of the enzyme by metansulfonilamidnoy group and the most hypolipidemic activity (reduction of LDL cholesterol by 45–50% from baseline) in combination with the good tolerability and economic advantages.

Key words: cardiovascular disease, atherosclerosis, coronary heart disease, ischemic heart disease, angina, cholesterol, drug therapy, lipid-lowering therapy, efficacy, tolerability, statins, rosuvastatin, atorvastatin.

Сведения об авторах

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ. E-mail: temorozova@gmail.com

Варганова Ольга Анатольевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ

Введение

Атеросклероз – единственная болезнь человека, генетически предназначенная каждому. Его основные клинические проявления – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и заболевания сосудов головного мозга – имеют огромную социальную значимость, так как являются основными причинами смертности и инвалидизации взрослого населения экономически развитых стран мира, в том числе России, и имеют тенденцию к прогрессированию. По данным демографического ежегодника, в России в 2009 г. умерли от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) 1 136 700 человек, что составило 56,5% всех смертей, в то время как в США данные показатели в 2008 г. составили, соответственно, 811 900 человек и 32,3% [1, 2].

Одно из первых мест в структуре смертности от ССЗ занимает ИБС, основной причиной которой является атеросклероз коронарных артерий, причем наибольшее распространение имеют хронические формы заболевания, в частности стабильная стенокардия напряжения. Именно с этой клинической формой ИБС наиболее часто приходится сталкиваться врачам амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения. Это одна из самых частых причин обращения взрослых в медицинские учреждения, и число таких больных увеличивается с возрастом.

Основной стратегией лечения больных со стабильной ИБС являются предупреждение прогрессирования, улучшение прогноза и качества жизни. Для решения этих задач необходимо проводить фармакотерапию в соответствии с современными рекомендациями, основанными на принципах доказательной медицины. Именно на основе доказательной медицины четко определен круг лекарственных препаратов, улучшающих прогноз у больных со стенокардией, важное место среди которых занимают гиполипидемические средства [3].

Самые распространенные препараты для снижения уровня липидов – статины. Этот класс препаратов позволяет замедлить течение атеросклероза и сделать его более доброкачественным. Без преувеличения можно сказать, что успешное лечение атеросклероза стало возможным только благодаря серии блестящих открытий последних двух десятилетий, главным из которых можно назвать создание рецепторной теории обмена липидов и основанной на ней терапии статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы).

Механизм действия

Чтобы лучше понять механизм действия статинов, нужно вспомнить основные пути синтеза холестерина (ХС). Особое значение в патогенезе атеросклероза имеют нарушения метаболизма липидов, в первую очередь ХС, который играет важную роль во многих процессах жизнедеятельности. Поскольку большая часть ХС синтезируется в печени (70–75%), снижение его продукции печенью и является главной целью лекарственной терапии. ХС образуется в результате многоступенчатого процесса, а статины угнетают один из его этапов. Основным фермент, управляющий этим процессом, – ГМГ-КоА-редуктаза. Статины влияют на активность этого фермента и блокируют путь синтеза ХС в организме. Поэтому организм вырабатывает меньше ХС, а его уровень в крови пациента снижается.

Транспорт ХС в организме осуществляется с помощью разных липопротеидов (ЛП), большинство из которых являются атерогенными. В зависимости от плотности, размеров и наличия апобелков различают следующие типы ЛП: низкой плотности (ЛПНП), очень низкой плотности (ЛПОНП), промежуточной плотности и высокой плотности (ЛПВП). Основным переносчиком ХС в органы и ткани являются ЛПНП. Известно, что снижение повышенного уровня общего ХС (ОХС), в частности ХС ЛПНП, уменьшает риск развития ИБС [4]. Существуют и дополнительные механизмы усиления атерогенности ЛПНП в результате следующего каскада процессов модификации их в плазме крови: десалирование, потеря липидов, уменьшение размера частицы, увеличение электроотрицательного заряда, перекисное окисление ЛПНП.

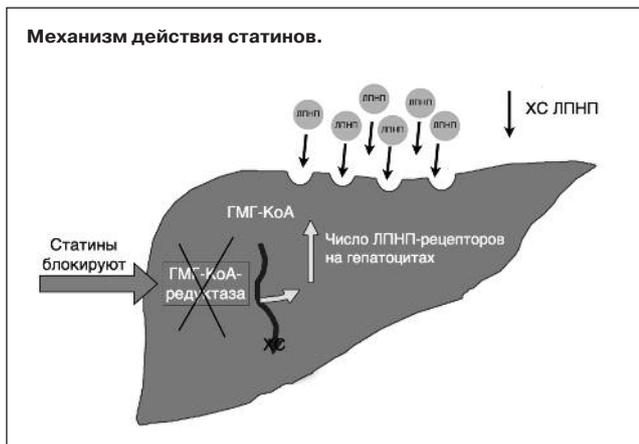
Единственным антиатерогенным ЛП является ЛПВП, который осуществляет «обратный» транспорт ХС из тканей, в том числе и из стенок артерий. Кроме того, свои протекторные свойства ЛПВП осуществляет за счет противовоспалительных, антиоксидантных, антиагрегантных и профибринолитических свойств. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что низкий уровень ХС ЛПВП является независимым фактором риска ИБС [4].

Статины конкурентно ингибируют (подавляют) активность фермента ГМГ-КоА-редуктазы в клетках печени, таким образом снижая синтез ХС (см. рисунок). В результате синтезируется больше белка для рецепторов ЛПНП, который раньше подавлялся внутриклеточным ХС. Количество рецепторов

Таблица 1. Нелипидные (плейотропные) эффекты статинов

Эффекты	Механизмы реализации	Клинические проявления
Уменьшение дисфункции эндотелия	Усиление экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и уменьшение ее деградации	Сосудорасширяющее действие
	Рост активности NO	Антиишемическое действие
	Подавление выработки эндотелинов	Уменьшение альбуминурии
Антитромботический	Подавление экспрессии клеточных молекул адгезии	Стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек
	Подавление хемотаксиса моноцитов	Предупреждение послеоперационного тромбоцитоза и тромботических осложнений АКШ
	Торможение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена	
	Торможение агрегации тромбоцитов	
Влияние на атерогенез	Снижение образования окисленных ЛПНП	Противовоспалительное и антиоксидантное действие
	Уменьшение синтеза воспалительных цитокинов моноцитами	Антипролиферативное действие
	Уменьшение белка воспаления – СРБ	Восстановление барьерной функции эндотелия
	Подавление пролиферации и миграции гладкомышечных клеток	Предотвращение постпрандиальной гиперлипидемии и ДЛП
		Предупреждение атеросклероза
Стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек		
Другие кардиальные эффекты	Коррекция дисфункции эндотелия	Антиаритмическое действие
	Подавление оксидативного стресса	Профилактика рестенозов после ангиопластики
	Антитромботический эффект	Предупреждение кальциноза аортального и митрального клапанов
	Влияние на атерогенез	Гипотензивный эффект
	Снижение гипергомоцистеинемии у больных с пересаженными сердцем и почками	Регресс гипертрофии миокарда
		Уменьшение частоты отторжения трансплантата
Влияние на другие органы и системы	Коррекция дисфункции эндотелия	Снижение риска развития сосудистой деменции и болезни Альцгеймера
	Подавление оксидативного стресса	Снижение риска развития остеопороза, переломов костей
	Противовоспалительное действие	Снижение насыщения желчи ХС, растворение холестериновых камней
	Влияние на атерогенез	

Примечание. NO – оксид азота, АКШ – аортокоронарное шунтирование.



значительно увеличивается, что приводит к повышенному извлечению из крови ЛПНП и их предшественников – ЛПОНП, так как рецепторы распознают апоВ и апоЕ, которые присутствуют в каждом ЛП. Это ведет к уменьшению содержания как ХС ЛПНП, так и ОХС в крови. Однако в клетках всегда имеется достаточное количество ХС для обеспечения нормального функционирования; не отмечено и нарушений образования стероидных гормонов надпочечниками. Статины могут подавлять в печени синтез аполипопротеинов В-100, С-2, С-3, Е а также синтез и секрецию ЛП, богатых триглицеридами (ТГ). Прием статинов приводит к небольшому уве-

личению уровня ХС ЛПВП, механизм которого еще до конца не изучен (высказывают предположения о прямом действии статинов на синтез ЛПВП) [5].

Плейотропные эффекты статинов

Помимо основного гиполипидемического действия, у статинов обнаружено много дополнительных фармакологических свойств. Это так называемые плейотропные, т.е. дополнительные эффекты препаратов, не зависящие от их основного механизма действия (табл. 1).

Чрезвычайно важной является их способность подавлять экспрессию клеточных молекул адгезии – гетеродимера интегрина (CD^{11b}/CD¹⁸ – суперсемейство β₂-интегринов), лейкоцитарного функционального антигена-1, межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), а также CD^{11b}-зависимой адгезии моноцитов [6–8].

Адгезия моноцитов к эндотелиальными клеткам, которые под влиянием разных стимулов (дислипидемия – ДЛП, турбулентность, цитокины) приобретают «активационный» фенотип, появляется уже на наиболее ранних этапах атерогенеза, тромбоза и воспаления. Развивается гиперэкспрессия клеточных молекул адгезии и провоспалительных цитокинов. Важная точка приложения действия статинов – подавление хемотаксиса моноцитов в результате ингибиции синтеза моноцитарного хемотаксического белка-1 [9].

Антитромботический эффект статинов проявляется в снижении агрегации тромбоцитов, уменьшении тромбогенеза за счет снижения активности тканевого

Поколение	МНН	Торговые названия	Разрешенные суточные дозы, мг
I	Ловастатин	Мевакор (кардиостатин, медостатин, ровакор, холетар)	20–40–80
	Правастатин	Липостат	10–20–40
	Симвастатин	Зокор (вазилип, симвастол, симвакард, симгал)	10–20–40–80
II	Флувастатин	Лескол	20–40–80
		Лескол XL	80
III	Аторвастатин	Липримар (аторис, торвакард, тулип)	10–20–40–80
IV	Розувастатин	Крестор® (мертенил)	10–20–40

	Правастатин	Симвастатин	Аторвастатин	Розувастатин
Биодоступность	17	Менее 5	14	20
Период полувыведения, ч	1,7	1,9	14	19
Гидрофильность	+	-	-	+
Метаболизм системой Р-450	-	+	+	-
Активные метаболиты	-	+	+	-
Пути выведения	Почки/печень	Почки/печень	Преимущественно печень	Почки/печень

Препараты	Снижение ХС ЛПНП, %	Повышение ХС ЛПВП, %	Снижение ТГ, %
Розувастатин			
10	45,8	7,7	19,8
20	52,4	9,5	23,7
40	55,0	9,8	26,1
80	-	-	-
Аторвастатин			
10	36,8	5,7	20,0
20	42,6	4,8	22,6
40	47,8	4,4	26,8
80	51,1	2,1	28,2
Симвастатин			
10	28,3	5,3	11,9
20	35,0	6,0	17,6
40	38,8	5,2	14,8
80	45,8	6,8	18,2
Правастатин			
10	20,1	3,2	8,2
20	24,4	4,4	7,7
40	29,7	5,6	13,2
80	-	-	-

фактора и количества фрагментов тромбина, активации фибринолитической системы в результате подавления активности ингибитора плазминогена, несмотря на значительные различия в свойствах между молекулами разных препаратов [10], что вносит определенный вклад в стабилизацию нестабильных атеросклеротических бляшек.

Опыт клинического применения статинов

Клиническое применение 1-го статина началось в 1970 г., и к настоящему времени в мире зарегистрировано 8 препаратов – ловастатин, симвастатин, правастатин, церивастатин (запрещен к применению из-за неблагоприятных побочных эффектов), флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин. В нашей стране зарегистрированы 6 статинов, которые условно относятся к 4 поколениям:

I – ловастатин, симвастатин, правастатин;
 II – флувастатин;
 III – аторвастатин;
 IV – розувастатин.

Их международные непатентованные (МНН) и оригинальные торговые названия и дозы приведены в табл. 2, а особенности фармакокинетических параметров статинов суммированы в табл. 3.

На сегодняшний день имеется большая доказательная база, свидетельствующая о высокой гиполипидемической эффективности статинов, наличии у них разносторонних плеiotропных эффектов, имеющих важное клиническое значение для больных с ССЗ, в том числе ИБС, а также об их способности снижать сердечно-сосудистый риск и улучшать прогноз.

Наибольшей гиполипидемической активностью обладают статины IV поколения: розувастатин (Крестор®, «АстраЗенека») и питавастатин (Ливадо, Kowa, Япония), который в нашей стране не зарегистрирован. Эти препараты в начальных дозах 5–10 мг/сут способны снижать уровень ХС ЛПНП на 45–50% от исходных значений. Гиполипидемическое действие статинов прямо пропорционально величине назначенной дозы.

Эффективность разных препаратов в эквивалентных дозах представлена в табл. 4. Наименьшим эффектом в отношении снижения ОХС и ХС ЛПНП обладают флувастатин и ловастатин, наибольшим – аторвастатин и розувастатин. Последние два препарата оказывают также выраженное гипотриглицеридемическое действие.

Степень повышения ХС ЛПВП на фоне лечения всеми статинами в обычных дозах небольшая (+4–8%), однако повышение дозы аторвастатина до 80 мг/сут приводит к уменьшению степени повышения ХС ЛПВП до +2,0–2,9%, в то время как назначение розувастатина в максимально разрешенной дозе 40 мг/сут вызывает повышение его до +9,6–14,7% [11, 12].

Розувастатин занимает особое место среди перечисленных статинов, что связано с наличием у него ряда преимуществ в отношении фармакологических и клинических свойств. По сравнению с другими статинами розувастатин обладает более мощным ингибированием фермента из-за наличия в молекуле метансульфониламидной группы. Ингибирование фермента обратимо, конкурентно с субстратом

Первичная профилактика						
Название исследования	Число больных	Статины, мг/сут	Длительность лечения, годы	Исходный ХС ЛПНП, мг/дл	Снижение ХС ЛПНП, %	Снижение риска, %
WOSCOPS	6495	Правастатин, 40	5	192	-26	Коронарные инциденты: -40
AFCAPS/ТехCAPS	6605	Ловастатин, 20–40	5,2	150	-25	Первый «крупный» коронарный инцидент: -37
						Фатальный и нефатальный ИМ: -40
						Потребность в реваскуляризации: -33
ASCOT-LLA	10 305	Аторвастатин, 10	3,3	130	-35	Все коронарные события: -29
						Первичная конечная точка (нефатальный ИМ и ИБС со смертельным исходом): -36
						Ишемический нефатальный инсульт: -27
JUPITER	17 802	Розувастатин, 20	1,9	108	-50	Общая смертность: -20
						Все случаи ИМ, инсульта, внезапной кардиальной смерти: -47

ГМГ-КоА-редуктазы и неконкурентно с косубстратом никотинамидадениндинуклеотидфосфата. Кроме того, розувастатин обладает в четыре раза большей афинностью к каталитическому центру ГМГ-КоА-редуктазы, чем естественный субстрат этого фермента, что обуславливает медленное восстановление активности фермента после расщепления ингибитора [13].

Высокая эффективность розувастатина в отношении показателей липидного профиля и его плейотропные эффекты доказаны в большом количестве клинических исследований, среди которых такие крупные, как GISSI-HF [14], CORONA [15] и JUPITER [16] и др. В частности, в исследовании GISSI-HF прием розувастатина 10 мг/сут сопровождался значительным снижением уровня ХС ЛПНП через 3 года с 3,16 до 2,31 ммоль/л (-27%). В исследовании CORONA благоприятные изменения липидного профиля (ХС ЛПНП снизился на 43,8%, ТГ – на 20,5%) и уменьшение уровня С-реактивного белка (СРБ) на 37,1% на фоне розувастатина в дозе 10 мг/сут сопровождалось меньшим числом госпитализаций и не приводили к каким-либо неблагоприятным эффектам.

Немаловажное значение имеет экономическая составляющая практически пожизненного применения гиполипидемической терапии. Лечение статинами снижает уровень ХС ЛПНП и риск ИБС, однако существенно влияет на бюджет здравоохранения. В США провели сравнение эффективности затрат на лечение розувастатином, аторвастатином, правастатином и симвастатином для снижения уровня ХС ЛПНП и достижения цели лечения по NCEP-III на основании данных исследования STELLAR. Розувастатин оказался наиболее экономически выгодным (cost-effective) статином [11].

Исторически эффективность статинов вначале была доказана в отношении вторичной профилактики конечных точек у больных с ССЗ атеросклеротического генеза, а затем были проведены исследования по возможности первичной профилактики у больных с факторами риска атеросклероза (табл. 5). Наступление клинического эффекта обусловлено стабилизацией «ранимых» желтых бляшек, подверженных разрыву вследствие уменьшения липидного ядра бляшки, снижения СРБ (реактанта острой фазы воспаления) и других маркеров воспаления (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α), уменьшения воспаления покрышки бляшки, влияния на агрегационное состояние тромбоцитов и улучшения функциональных свойств эндотелия: вазодилатации, уменьшения локальной констрикторной реакции сосудов.

Интенсивная липидснижающая терапия

В литературе широко обсуждается целесообразность достижения целевых значений липидного профиля у больных разных категорий. Это касается как больных с острым коронарным синдромом, так и больных со стабильными формами ИБС. Было показано, что для достижения стабилизации, а тем более регресса атеросклеротического процесса необходимо проводить более агрессивную гиполипидемическую терапию, снижая уровень ОХС на 50–60%. К примеру, в исследовании ASTEROID на фоне интенсивной терапии розувастатином (40 мг/сут, 24 мес) впервые с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования были продемонстрированы регресс размеров коронарной атеромы в одной артерии со стенозом до 50%, снижение ОХС на 33,9%, ХС ЛПНП – на 53,3% (достиг среднего уровня 1,6±0,5 ммоль/л), повышение ХС ЛПВП на 14,7% [12]. Даже снижение ХС ЛПНП, начиная с любого уровня на 1 ммоль/л приводит к снижению риска развития осложнений ССЗ на 22% [19].

Это послужило основанием для экспертов в Европе и США считать целевым уровнем у больных с ИБС и высоким риском развития ССЗ атеросклеротического генеза ОХС < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл), а ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) и ниже [17, 18]. Для достижения этих уровней ОХС и ХС ЛПНП в настоящее время предлагается агрессивная терапия с применением высоких доз статинов: 40 мг/сут розувастатина, 80 мг/сут аторвастатина и пр.

Место статинов в современных рекомендациях

Статины и только статины в настоящее время являются препаратами 1-й линии для профилактики и лечения ССЗ атеросклеротического генеза с ДЛП типа IIa, IIb, III. Они имеют класс доказательности I A и занимают лидирующее положение в лечении больных с ИБС, а также являются уникальной группой препаратов, которая может быть эффективно использована в программах первичной и вторичной профилактики и приводит к достоверному снижению смертности у пациентов, страдающих ИБС и ее эквивалентами, а также с другими атерогенными заболеваниями жизненно важных органов у пациентов с сахарным диабетом, сочетанием ИБС и диабета.

Первичная цель липидснижающей терапии – достижение целевого уровня ХС ЛПНП. В настоящее время Европейские рекомендации по ведению пациентов с ДЛП в 2011 г. [19] и Российские рекомендации

(V пересмотр) по диагностике и коррекции липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза 2012 г. [20] внесли принципиально новые понятия в лечение этой патологии. Прежде всего дано определение пациентов с очень высоким кардиоваскулярным риском, к которым отнесены лица с ИБС и другими ССЗ, подтвержденными неинвазивными или инвазивными методами исследования, с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), острым коронарным синдромом, операцией реваскуляризации миокарда, ишемическим инсультом, периферическим атеросклерозом. Для таких пациентов рекомендовано выбрать максимально агрессивную тактику гиполипидемической терапии с достижением уровня ХС ЛПНП $\leq 1,8$ ммоль/л. При невозможности достижения целевого уровня следует снизить исходный уровень ХС ЛПНП на 50% и более. К сожалению, применение статинов I и II поколений (ловастатин, флувастатин, правастатин, симвастатин) в максимальных дозах позволяет снизить уровень ХС ЛПНП лишь на 30–35%, в результате чего многие пациенты не достигают целевых показателей в соответствии с современными рекомендациями. Среди наиболее эффективных статинов именно розувастатин позволяет добиться целевого уровня ХС ЛПНП у большинства пациентов.

Вторичные цели гиполипидемической терапии – достижение целевых уровней ТГ $< 1,7$ ммоль/л, ХС ЛПВП $> 1,0$ ммоль/л у мужчин и свыше 1,2 ммоль/л у женщин при всех категориях риска, согласно Российским рекомендациям 2012 г. [20]. Повышенная концентрация ТГ в плазме крови увеличивает риск развития ССЗ атеросклеротического генеза как самостоятельный фактор, так и в комплексе с другими факторами риска (ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, повышенные уровни провоспалительных и протромботических биомаркеров). Гипертриглицеридемия приводит к повышению активности печеночной липопротеидлипазы и ускоренному катаболизму ХС ЛПВП, т.е. снижению концентрации защитного ХС ЛПВП. В исследовании STELLAR было получено практически равнозначное снижение уровня ТГ при приеме розувастатина (10–40 мг/сут) и аторвастатина (10–80 мг/сут) на 20–26% и 20–28% соответственно. В группах симвастатина и правастатина снижение ТГ было несколько меньше – на 12–18% и 8–13% соответственно. В группе с признаками метаболического синдрома (811 пациентов) с более высокими исходными значениями гипертриглицеридемии снижение уровня ХС ЛПНП составило для розувастатина (10–40 мг/сут) 50%, правастатина (10 мг/сут) – 20%. [11].

Все статины умеренно повышают уровень антиатерогенного ХС ЛПВП. В исследовании STELLAR правастатин (10–40 мг/сут) повысил уровень ХС ЛПНП на 3–6% ($p < 0,001$), далее – по возрастающей: симвастатин (10–80 мг/сут) – на 5–7%, аторвастатин (10–80 мг/сут) – на 6–9%, наибольшая эффективность выявлена у розувастатина (10–40 мг/сут) – на 8–10%.

Статин IV поколения розувастатин в большей степени снижал уровень АпоВ (на 37–45%) в сравнении со статинами более ранних поколений: симвастатин – на 22–34,7%, правастатин – на 15–23%. Некоторое повышение уровня АпоА-I белка (на 8,8%) получено у больных, принимавших розувастатин 20 мг/сут, – более значимо, чем в группах аторвастатина 40 и 80 мг/сут [12].

Точный механизм повышения уровня ХС ЛПВП при лечении статинами остается не до конца яс-

ным. Специально спланированные исследования свидетельствуют о том, что только розувастатин дозозависимо повышает концентрации ХС ЛПВП, размеры частиц ХС ЛПВП, долю ХС ЛПВП, содержащих Апо-1, последнее связано со значительным дозозависимым снижением концентрации ТГ и уменьшением катаболизма Апо-1 при неизменном уровне его продукции.

Безопасность терапии статинами

Профиль безопасности статина имеет большое значение при выборе долгосрочной терапии. Ловастатин, симвастатин и аторвастатин в значительной мере метаболизируются изоформой СYP3A4 P-450, которая активно используется в метаболизме 30% разных лекарственных препаратов, выступающих в качестве ингибиторов или субстратов этой ферментной системы (такие как интраконазол, гемфиброзил) с повышением концентрации упомянутых статинов в несколько раз и увеличением риска миотоксичности. Церивастатин обладает наибольшей липофильностью из статинов и мощнейшим угнетением пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, приводит к большой частоте рабдомиолиза, вследствие чего был запрещен к применению в клинической практике.

Препараты флувастатин, правастатин, питавастатин и розувастатин, метаболизируемые преимущественно другими изоформами P-450 (СYP2C9, СYP2C19), характеризуются улучшенной переносимостью. В частности, при их применении зарегистрировано меньшее число случаев миопатии, фатального и нефатального рабдомиолиза. Розувастатин, обладающий наибольшей гиполипидемической активностью и длительностью полувыведения, метаболизируется изоферментом 2C19 системы P-450 со снижением активности на 10%. Розувастатин менее липофилен, чем другие статины (за исключением правастатина), что означает меньшую степень проникновения во внепеченочные ткани и меньший потенциал развития миотоксичных эффектов.

Заключение

К настоящему времени доказано, что статины являются «стратегическими» препаратами для лечения больных с ИБС, атеросклерозом, способными снижать сердечно-сосудистую и общую смертность. Можно сказать, что снижение сердечно-сосудистой смертности при лечении статинами – это математическая функция, зависящая от двух переменных: степени снижения уровня ХС ЛПНП и длительности терапии. Риск сердечно-сосудистых осложнений может значительно снизиться, если пациентов лечить достаточно долго с достижением целевого уровня ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л и снижением высокочувствительного СРБ < 1 мг/л.

При выборе конкретного препарата практический врач должен руководствоваться данными о преимуществах и недостатках того или иного препарата. Особое место среди статинов занимает розувастатин (Крестор®, «АстраЗенка»), благодаря наличию у него ряда преимуществ фармакологических и клинических свойств. По сравнению с другими статинами он обладает более мощным ингибированием фермента за счет метансульфониламидной группы и наибольшей гиполипидемической активностью (снижение уровня ХС ЛПНП на 45–50% от исходных значений) в сочетании хорошей переносимостью и экономическими преимуществами.

Литература

1. The Demographic Yearbook of Russia. 2010. Federal State Statistical Service (Rosstat). Moscow, 2010. (Демографический ежегодник России, 2010).
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2012 Update: A Report From the American Heart Association Circulation 2012; 125: e2–e220: originally published online 2011 <http://circ.ahajournals.org/content/125/1/e2>
3. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (II пересмотр). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 7 (6). Прил. 4.
4. Томсон ГР. Руководство по гиперлипидемии. MSD 1991; 255.
5. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. New Engl J Med 1999; 498–511.
6. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA-reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. J Am Col Cardiol 1997; 30: 1212–27.
7. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. Nat Med 2001; 7: 687–92.
8. Frenette PS. Lockin a leukocyte integrin with statin. New Engl J Med 2001; 345: 1419–21.
9. Kreuzer J, Bader J, Jabn L et al. Chemotaxis of the monocyte cell line U937: dependence on cholesterol and early mevalonate pathway products. Atherosclerosis 1991; 90: 203–9.
10. Essing M, Nguyen G, Prie D et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranyl geranylation and Rho proteins. Circ Res 1998; 83: 683–90.
11. Hirsch M, O'Donnell JC, Jones P. Rosuvastatin is cost-effective in treating patients to low-density lipoprotein-cholesterol goals compared with atorvastatin, pravastatin and simvastatin: analysis of the STELLAR trial. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2005; 12: 18–28.
12. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis. The ASTEROID Trial. JAMA 2006; 295 (13): 1556–65.
13. Rubba P, Marotta G, Gentile M. Efficacy and safety of rosuvastatin in the management of dyslipidemia. Vasc Health Risk Manag 2009; 5: 343–52.
14. GISSI-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1231–9.
15. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. for the CORONA Group. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. N Engl J Med 2007; 357: 2248–61.
16. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195–207.
17. Kiran K, Khusb, Waters D. Higher dose of potent statin better for high-risk patients. Cleveland Clinic J Med 2004; 1 (8): 609–16.
18. VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel. Reversal and PROVE-AT. Updated versions may be found <http://www.vapbm.org> april 2004.
19. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 32 (14): 1769–818.
20. Диагностика и коррекция липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Рос. журн. 2012; 4 (96). Прил. 1.

ФАКТОРЫ РИСКА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Эффективность комбинации ингибиторов абсорбции и синтеза холестерина в коррекции гиперлипидемии и синдрома нарушенной толерантности к пищевым жирам у больных с коронарной болезнью сердца (исследование ЭСТЕТИКА)

М.Г.Бубнова, Н.В.Перова, Д.М.Аронов, А.А.Зейнапур, И.Н.Озерова
ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Минздрава РФ, Москва

Резюме. Цель работы – изучение липидкорректирующих эффектов селективного ингибитора всасывания холестерина (ХС) в кишечнике эзетимиба при монотерапии и в комбинации с ингибитором ключевого фермента синтеза ХС гидрокси-метил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА) симвастатином натощак и после однократной пищевой жировой нагрузки (ЖН), моделирующей постпрандиальную гиперлипидемию (ГЛП) у больных с коронарной болезнью сердца (КБС) с исходной ГЛП.

Материал и методы. В исследование были включены 30 больных в возрасте 43–75 лет с КБС и исходной ГЛП IIa и IIb типа по Фредриксону, которые после 4-недельного курса гиполипидемической диеты рандомизировались в две группы: 1-я группа (n=15 человек) принимала эзетимиб 10 мг/сут и 2-я группа (n=15 человек) – симвастатин 20 мг/сут (общая продолжительность этапа монотерапии – 12 нед); далее пациентам 2-й группы доза симвастатина снижалась вдвое (с 20 до 10 мг/сут), и добавлялся эзетимиб в дозе 10 мг/сут (продолжительность этапа комбинированной терапии – 12 нед). Всем пациентам выполнялся стандартный тест с пищевой ЖН исходно, через 12 нед (период монотерапии) и через 24 нед (т.е. после 12 нед комбинированной терапии). Стандартная ЖН проводилась по модифицированной методике J.Patsch (1983 г.), точки забора крови для анализа – натощак (до ЖН), через 3 и 6 ч после ЖН.

Результаты. Под влиянием эзетимиба в дозе 10 мг у больных с КБС отмечалось достоверное снижение определяемых натощак уровней общего холестерина (ОХС) на 20% ($p<0,001$), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 25% ($p<0,001$), триглицеридов (ТГ) на 25% ($p<0,01$) и аполипопротеина (апо)-В на 20% ($p<0,001$). Монотерапия эзетимибом

приводила к достоверному уменьшению постпрандиальных концентраций ОХС и ХС нелипопротеидов высокой плотности (не-ЛПВП). Комбинация гиполипидемических препаратов (эзетимиб 10 мг + симвастатин 10 мг) дала дополнительный позитивный эффект в снижении постпрандиальных (к 6-му часу ЖН) концентраций ОХС (на 9,1%; $p < 0,001$) и ХС не-ЛПВП (на 10,9%; $p < 0,001$). Характер динамики уровня ТГ в ответ на ЖН достоверно не менялся, в то же время средние постпрандиальные уровни ТГ были ниже, чем до лечения. Атерогенная направленность отношения ОХС/ХС ЛПВП уменьшилась: его величина понизилась после ЖН на 40,3% ($p < 0,001$) к 6-му часу относительно исходного.

Заключение. Монотерапия эзетимибом и симвастатином и в большей степени их комбинация уменьшают степень постпрандиальной ГЛП, имеющей еще большее значение в атерогенезе, чем изолированное увеличение ХС ЛПВП в сыворотке крови. Это заметно повышает устойчивость липид-транспортной системы к атерогенному действию пищевых жиров у больных с КБС.

Ключевые слова: эзетимиб, симвастатин, гиперлипидемия, жировая нагрузка, коронарная болезнь сердца.

Efficacy of a combination of cholesterol absorption and synthesis inhibitors in the correction of hyperlipidemia and dietary fat intolerance in patients with coronary heart disease (ESTHETICS trial)

M.G.Bubnova, N.V.Perova, D.M.Aronov, A.A.Zeinapur, I.N.Ozerova

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary. Objective: to study the lipid-modifying effects of the selective intestinal cholesterol absorption inhibitor ezetimibe as monotherapy and in combination with simvastatin, an inhibitor of hydroxy methyl glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, a key enzyme in cholesterol synthesis, which is given on an empty stomach and after single dietary fat intake (FI) that modulates postprandial hyperlipidemia (HL) in coronary heart disease (CHD) patients with baseline HL.

Subjects and method. The trial covered 30 patients aged 43–75 years with CHD and baseline HL of Types IIa and IIb (Fredrickson classification) who were, after 4-week therapy, randomized to 2 groups: 1) 15 patients took ezetimibe 10 mg/day and 2) 15 received simvastatin 20 mg/day (the total duration of monotherapy was 12 weeks), then its half dose (from 20 to 10 mg/day) added by ezetimibe 10 mg/day (the duration of the combination therapy was 12 weeks).

All the patients underwent standard FI test before and after a 12-week monotherapy period and 24 weeks (i.e. after 12-week combination therapy). A standard FI test was carried out by the modified procedure described by J. Patsch (1983); the cutoffs for blood sampling for analysis were on an empty stomach (before FI) and 3 and 6 hours after FI.

Results. The patients with CHD treated with ezetimibe 10 mg showed a significant reduction in the fasting levels of total cholesterol (TC) by 20% ($p < 0,001$), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) by 25% ($p < 0,001$), triglycerides (TG) by 25% ($p < 0,01$), and apolipoprotein B by 20% ($p < 0,001$). Ezetimibe monotherapy resulted in a significant decrease in the postprandial concentrations of TC and non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C). A combination of hypolipidemic drugs (ezetimibe 10 mg + simvastatin 10 mg) provides an additional positive effect in lowering the postprandial (at 6 hours of FI) concentrations of TC by 9,1% ($p < 0,001$) and non-HDL-C by 10,9% ($p < 0,001$). The time course of changes in the levels of TG was significantly unchanged in response to FI while its mean postprandial levels were lower than those before treatment. The atherogenic TC/HDL-C ratio was reduced: its value decreased after FI by 40,3% ($p < 0,001$) at 6 hours relative to the baseline values.

Conclusion. Monotherapy with ezetimibe and simvastatin and, to a greater extent, their combination alleviate postprandial HL that is of greater importance in atherogenesis than the isolated increase in serum LDL-C. This noticeably enhances lipid-transporting system resistance to the atherogenic effect of dietary fats in patients with CHD.

Key words: ezetimibe, simvastatin, hyperlipidemia, fat load, coronary heart disease.

Сведения об авторах

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ.

E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Перова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. изучения биохимических маркеров хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ

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

Зейнапур Аида Алиевна – канд. мед. наук, зав. приемным отд-нием ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ

Озерова Ирина Николаевна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. отд. изучения биохимических маркеров хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ

Болезни системы кровообращения – основная причина преждевременной смерти населения экономически развитых стран, включая и Россию. Так, в 2010 г. число умерших от болезней системы кровообращения в России составило 1429,4 в расчете на 100 тыс. населения, в том числе от коронарной болезни сердца (КБС) – 421,3 (в расчете на 100 тыс. населения) [1]. Частота впервые выявленных форм КБС выросла в 2010 г. на 7,0% относительно 2006 г.

К наиболее важным факторам риска развития и прогрессирования заболеваний, обусловленных атеросклерозом, относят гиперлипидемии (ГЛП), выявляемые как натощак, так и в постпрандиальный период [2, 3]. Постпрандиальная ГЛП – это такой вид

ГЛП, который развивается после каждого приема пищи, длится в течение 6 и более часов и сочетается с атерогенными нарушениями в разных звеньях системы транспорта липидов крови [4, 5]. У больных с КБС проатерогенные постпрандиальные сдвиги более выражены, чем у лиц без атеросклероза. В период постпрандиальной ГЛП артериальная стенка подвергается воздействию продуктов липолиза хиломикрон (ХМ), так называемых ремнантов – остатков ХМ. Это приводит к накоплению эфиров холестерина (ХС) внутри клеток артериальной стенки, а в дальнейшем – к образованию пенных клеток, являющихся неотъемлемыми элементами атероматозного повреждения (теория атерогенных ремнантов) [2, 6].

Таблица 1. Исходная характеристика больных и сопутствующая терапия

Показатели, М±m	Группы	
	Эзетимиб (n=15)	Симвастатин (n=15)
Возраст, лет	60,1±2,2	62,3±1,7
ИМ в анамнезе, n	9	9
Артериальная гипертензия, n	12	11
ГЛП IIa, n	9	11
ГЛП IIб, n	6	4
Терапия, n		
Нитраты	7	8
β-Блокаторы	13	8
Антагонисты кальция	5	6
ИАПФ	12	7
Ацетилсалициловая кислота	13	15
ИМТ, кг/м ²	28,6±1,2	27,8±1,1
САД, мм рт. ст.	131,9±4,5	129,5±4,7
ДАД, мм рт. ст.	82,5±2,1	80,0±2,4
ЧСС, уд/мин	69,1±1,4	72,9±1,7

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление. Различия между группами статистически недостоверны.

Постпрандиальная ГЛП – важный элемент повседневной жизни людей. Большую часть своего времени человек находится в состоянии первых часов после приема пищи, т.е. в постпрандиальном состоянии, а не в состоянии натощак. Иными словами, «человек есть постпрандиальный субъект» [7].

Многофакторный анализ проспективных исследований показал, что уровень постпрандиальной липемии, отражающий гипертриглицеридемию и накопление в плазме крови ремнантов ХМ, более строго и независимо соотносится с риском развития КБС и инфаркта миокарда (ИМ), чем уровень триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) натощак [8–12]. Прогрессирование коронарного атеросклероза, наблюдаемое при снижении уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на фоне вмешательств, объясняют именно высокой концентрацией в постпрандиальной плазме крови атерогенных (и потенциально тромбогенных) ремнантов ХМ [13, 14]. В исследованиях, проведенных в ГНИЦ ПМ, была показана положительная взаимосвязь высокого уровня постпрандиальной липемии/гипертриглицеридемии с индексом стенозов и количеством пораженных атеросклерозом коронарных артерий [4]. Авторы выдвинули предположение, что высокий уровень постпрандиальных ТГ, определяемый через 6 ч после проведения однократного теста с пищевой жировой нагрузкой (ЖН), может служить маркером ангиографически верифицированного коронарного атеросклероза и КБС.

Работы, выполненные М.Г.Бубновой и соавт., установили, что постпрандиальный феномен, ассоциированный с развитием хронической высокоатерогенной постпрандиальной ГЛП, есть синдром нарушенной толерантности к пищевым жирам, который часто выявляется у больных с КБС, в том числе при нормолипидемии, или лиц с доклиническим течением атеросклероза [15]. Механизм развития синдрома нарушенной толерантности к пищевым жирам связан с повышенным образованием ЛП, богатых ТГ, и их ремнантов, обогащенных эфирами ХС; нарушением катаболизма (выведения из кровотока) этих частиц; проатерогенными изменениями состава и объема ЛП, богатых ХС, с образованием мелких плот-

ных проатерогенных частиц как ЛПНП, так и ЛПВП.

Сегодня уже очевидно, что полное представление об истинной антиатерогенной активности любого гиполлипидемического препарата можно получить только в результате комплексной оценки его влияния на содержание разных атерогенных липидов (общего ХС – ОХС, ТГ) и ЛП (ХС ЛПНП), а также антиатерогенных факторов (ХС ЛПВП и фосфолипидов – ФЛ) натощак и в условиях постпрандиальной ГЛП. Установлено, что различные статины (в разной степени) могут предотвращать накопление в крови ремнантов ХМ за счет процессов, не связанных с их основным механизмом действия. Поэтому это свойство можно рассматривать как плеiotропное. Так, под влиянием приема симвастатина (в высокой дозе 80 мг/сут в течение 3 мес) у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией было выявлено выраженное снижение уровней ремнантов, обогащенных ТГ, натощак и после ЖН за счет ускорения их клиренса [16, 17].

Исследование способности ингибитора всасывания ХС в кишечнике – эзетимиба корректировать атерогенную постпрандиальную ГЛП проводилось на экспериментальных животных, которых кормили пищей, богатой ХС. Показано, что эзетимиб может уменьшать содержание эфиров ХС в ХМ и их ремнантах, а значит, снижать их атерогенный потенциал. Так, у обезьян однократный прием 10 мг эзетимиба вызывал заметное снижение (на 69%; $p < 0,05$) концентрации ХС в составе постпрандиальных ремнантов ХМ без влияния на концентрацию ТГ [18]. Воздействие монотерапии эзетимибом на постпрандиальные нарушения в системе транспорта ЛП требует дальнейшего изучения. Неясно, можно ли посредством приема эзетимиба у больных с КБС повысить толерантность липидтранспортной системы крови к атерогенному воздействию пищевых жиров.

Эзетимиб – перспективный компонент комбинированной гиполлипидемической терапии, усиливающий гипохолестеринемический эффект статинов. Механизм его действия связан с селективным ингибированием всасывания ХС на уровне щеточной каймы энтероцита путем связывания с протеином, подобным протеину Ниманна–Пика С1 (NPC1L1) [19].

Таблица 2. Влияние эзетимиба 10 мг/сут на уровни липидов и ЛП сыворотки крови натощак и после однократной пищевой ЖН

Ммоль/л, М±m	Точки исследования, ч	Исходно	Эзетимиб 10 мг, через 12 нед	Δ, %	p
ОХС	0	6,4±0,2	5,1±0,2	-20	0,001
	3	6,6±0,3	5,1±0,2	-22	0,001
	6	6,5±0,2	5,3±0,2	-19	0,001
ТГ	0	1,8±0,2	1,4±0,1	-25	0,01
	3	2,7±0,3 [#]	2,6±0,3 [#]	-4	нд
	6	3,8±0,4 [#]	3,1±0,3 [#]	-18	нд
ХС ЛПНП	0	4,4±0,2	3,29±0,19	-25	0,001
ХС ЛПВП	0	1,2±0,1	1,2±0,1	+1	нд
	3	1,2±0,1	1,1±0,1	-8	нд
	6	1,1±0,1 [#]	1,1±0,1 [#]	0	нд
ХС	0	5,2±0,2	3,9±0,2	-20	0,001
не-ЛПВП	3	5,4±0,3	4,2±0,3	-23	0,01
	6	5,4±0,2 [#]	4,2±0,2	-19	0,01

Примечание: здесь и в табл. 3: 0 – натощак, 3 – через 3 ч после ЖН, 6 – через 6 ч после ЖН, нд – недостоверно; p – достоверность: *p<0,05, [#]p<0,001 – сравнение с уровнем натощак.

Комбинация эзетимиба со статином даже в невысоких дозах позволяет достаточно быстро достигать целевого уровня ХС ЛПНП и обеспечивать одновременное ингибирование двух путей (эндогенного и экзогенного) поступления ХС в организм человека. В связи с этим актуальны клинические исследования по изучению влияния комбинации эзетимиба со статином на липидные факторы развития атеросклероза как натощак, так и в постпрандиальном периоде, и в первую очередь у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений – больных с КБС.

Цель работы состояла в изучении липидкорректирующих эффектов селективного ингибитора всасывания ХС в кишечнике – эзетимиба – при монотерапии и в комбинации с ингибитором ключевого фермента синтеза ХС гидроксиметил-коэнзим А-редуктазы – симвастатином как натощак, так и после однократной пищевой ЖН, моделирующей постпрандиальную ГЛП, у больных с КБС с исходной ГЛП.

Материал и методы

В исследование были включены 30 мужчин в возрасте 43–75 лет, страдающие КБС с исходной ГЛП типа IIa и IIb по Фредриксону.

Критерии включения: верифицированная КБС со стабильной стенокардией напряжения I–III функционального класса не ранее чем через 3 мес после перенесенного ИМ, операций коронарной ангиопластики, стентирования либо аортокоронарного шунтирования; уровень ХС ЛПНП ≥ 3 ммоль/л после 4-недельного курса гиполипидемической диеты; подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: уровень ОХС > 10 ммоль/л и ТГ > 4,5 ммоль/л; вторичный характер ГЛП, включая сахарный диабет типа 1 и 2; заболевания печени с повышением уровня трансаминаз в 2 раза выше верхней границы нормы и заболевания почек с повышением в сыворотке крови креатинина более 220 мкмоль/л (или 2,5 мг/дл); острые состояния (инфекции, травмы, хирургические вмешательства) в период менее 2 мес от начала исследования; злоупотребление алкоголем; гиперчувствительность к статинам в анамнезе; одновременный прием препаратов, вступающих во взаимодействие с тестируемыми лекарственными средствами: фибратов, циклоспоринов, эритромицина и противогрибковых препаратов из группы азолов.

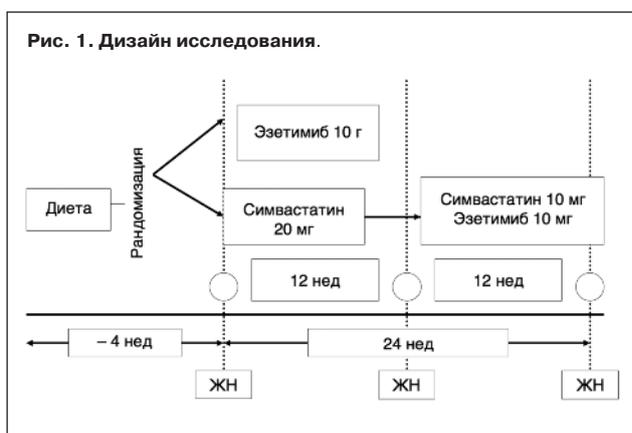


Рис. 1. Дизайн исследования.

Протокол исследования. Характеристика исследования: открытое, рандомизированное, сравнительное, в параллельных группах. За 4 нед до начала терапии всем пациентам рекомендовалась гиполипидемическая диета (Step I American Heart Association, АНА-I) [20]. После этого они рандомизировались в две группы: 1-я (n=15 человек) принимала эзетимиб 10 мг/сут (Эзетрол®, фирма MSD-Schering Plough), 2-я (n=15 человек) – симвастатин (Зокор®, фирма MSD) 20 мг/сут (общая продолжительность этапа монотерапии – 12 нед); далее пациентам 2-й группы доза симвастатина снижалась вдвое (с 20 до 10 мг/сут), и добавлялся эзетимиб в дозе 10 мг/сут (продолжительность этапа комбинированной терапии – 12 нед); рис. 1. Общая продолжительность наблюдения – 24 нед. Прием препаратов осуществлялся на фоне соблюдения рекомендаций по гиполипидемической диете, что контролировалось на каждом визите.

Всем пациентам исходно, через 12 и 24 нед от момента начала терапии проводились контроль состояния и забор крови с определением в сыворотке крови натощак уровня липидов, аполипотеинов (апо), коэффициентов атерогенности и клинико-биохимических показателей, оценивающих безопасность лечения.

Пациенты, включенные в исследование, не различались по основным характеристикам и сопутствующей терапии, а также по величине индекса массы тела (ИМТ), уровням артериального давления и частоте сердечных сокращений (ЧСС); табл. 1.

Таблица 3. Влияние симвастатина 20 мг/сут и комбинации симвастатина 10 мг/сут с эзетимибом 10 мг/сут на уровни липидов и ЛП сыворотки крови натощак и после однократной пищевой ЖН

Ммоль/л, М±m	Точки исследования, ч	Исходно	Симвастатин		Δ, %	
		I	II	III	I-II	I-III
ОХС	0	6,4±0,2	5,0±0,2	4,4±0,2	-21***	-32***
	3	6,5±0,2	5,0±0,2	4,3±0,2	-23***	-34***
	6	6,6±0,2	5,1±0,2	4,5±0,2	-22,7***	-32***
ТГ	0	1,5±0,2	1,3±0,2	1,2±0,1	-13,3	-20
	3	3,0±0,4**	2,4±0,3**	2,3±0,2**	-20	-23*
	6	3,3±0,5**	2,7±0,4**	2,7±0,3**	-18,2	-18,2*
ХС ЛПНП	0	4,51±0,23	3,14±0,20	2,51±0,20	-30,4***	-45***
ХС ЛПВП	0	1,2±0,1	1,3±0,1	1,3±0,1	+4	+7**
	3	1,1±0,1#	1,2±0,1	1,2±0,1#	+9,1	+9,1
	6	1,1±0,1#	1,2±0,1#	1,2±0,1#	+9,1	+9,1
ХС не-ЛПВП	0	5,2±0,2	3,8±0,2	2,9±0,3	-26,9***	-44,2***
	3	5,4±0,2	3,8±0,2	3,2±0,2	-29,6***	-40,7***
	6	5,5±0,2#	3,9±0,2	3,3±0,3	-29,1***	-40***

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Методы. В исследовании всем пациентам выполнялся стандартный тест с пищевой ЖН исходно, через 12 нед (период монотерапии) и через 24 нед (после 12 нед комбинированной терапии). Стандартная ЖН проводилась по модифицированной методике (J.Patsch, 1983): прием натощак в течение 5 мин 20% сливок (из расчета 65 г эмульгированного жира на 1 м² поверхности тела) с 50 г белого хлеба [21]. Количество сливок в среднем составило 644,58 ±16,25 г. Калорийность ЖН – около 1300 ккал. Точки забора крови для исследования: натощак; через 3 и 6 ч после ЖН.

Определение концентрации ОХС и ТГ в образцах венозной крови, взятой из локтевой вены натощак и после ЖН, проводилось на автоанализаторе «Airon-200» фирмы Cirony S.r.l. (Италия) с помощью ферментативных наборов Human (Германия), определение ХС ЛПВП выполнялось тем же методом после осаждения апо-В-содержащих ЛП фосфовольфроматом натрия. Уровень ХС ЛПНП вычислялся по формуле Friedwald, однако показатель не рассчитывался на фоне ЖН, в связи с гипертриглицеридемией. Концентрация ХС не-ЛПВП, отражающая общую сумму атерогенных частиц в сыворотке крови, вычислялась по формуле: ОХС-ХС ЛПВП. Определение концентрации ФЛ ЛПВП проводилось в супернатанте после осаждения из сыворотки крови ЛПНП после минерализации реакцией с молибдатом аммония и аскорбиновой кислотой. Определение уровней апо-АI и В проводилось методом иммунонефелометрии на автоанализаторе «Behring Nephelometer Analiser» (Германия) с антисыворотками той же фирмы. Для контроля безопасности лечения проводилось определение клинико-биохимических параметров – уровня глюкозы, активности креатининфосфокиназы (КФК), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланин-аминотрансферазы (АЛТ) методом оптимизированного кинетического анализа на автоанализаторе «Airon-200» фирмы Cirony S.r.l. (Италия).

При статистической обработке использовались стандартные алгоритмы вариационной статистики с помощью пакета статистических программ SAS. Непрерывные величины представлены в виде средних арифметических значений (M) и ошибки среднего (±m). Достоверность оценивалась по t-критерию Стьюдента для парных измерений. Различия, при которых p<0,05, рассматривались как статистически значимые.

Результаты

Больные, вошедшие в исследование, исходно не различались по уровню липидов сыворотки крови.

1. Группа «Эзетимиб». Динамика показателей липидного спектра крови натощак у пациентов на монотерапии эзетимибом 10 мг представлена в табл. 2. Через 12 нед приема эзетимиба определялось достоверное снижение уровней атерогенных липидов (ОХС и ТГ) и ЛП (ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП). Коэффициенты атерогенности сыворотки крови натощак – ОХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП достоверно снизились на 21 и 26% соответственно (p<0,001). Соотношение апо-В/апо-АI в сыворотке крови натощак понизилось на 18% (p<0,001) по сравнению с исходным за счет уменьшения концентрации протеина атерогенных ЛП – апо-В (на 20%; p<0,001) при отсутствии динамики концентрации апо-АI.

Группа «Эзетимиб» на ЖН. Исходно к моменту включения в исследование у больных с КБС с ГЛП в ответ на ЖН уровень ОХС через 3 и 6 ч сохранялся стабильно высоким (см. табл. 2). Концентрация ТГ после ЖН возрастала через 3 ч (на 86%; p<0,001) и оставалась повышенной через 6 ч (на 120% от уровня натощак; p<0,001). Уровень ХС не-ЛПВП к 6-му часу возрос на 4% (p<0,05), а ХС ЛПВП снизился на 8,3% (p<0,05). Такая реакция липидных показателей на однократную ЖН у больных с КБС свидетельствовала о сниженной толерантности их липидтранспортной системы крови к пищевым насыщенным жирам.

На фоне монотерапии эзетимибом в дозе 10 мг/сут через 12 нед отмечалось снижение постпрандиального уровня ОХС через 3 и 6 ч (см. табл. 2). Скорость нарастания содержания ТГ-богатых ЛП частиц в ответ на ЖН после лечения сохранялась прежней (повышение ТГ составило 2,2 раза к 6-му часу от уровня натощак). Также не было отмечено влияние монотерапии эзетимибом 10 мг/сут и на постпрандиальную концентрацию ХС ЛПВП, и на характер его реакции – к 6 ч ЖН сохранялось постпрандиальное снижение уровня ХС ЛПВП. В то же время на монотерапии эзетимибом произошло благоприятное снижение уровня ХС не-ЛПВП и коэффициента ОХС/ХС ЛПВП как натощак, так и после ЖН.

При этом если до лечения концентрация ХС не-ЛПВП достоверно увеличилась к 6-му часу ЖН, то после приема эзетимиба это нивелировалось.

Таблица 4. Динамика клинико-биохимических показателей

Показатели	Группа «Эзетимиб» 10 мг		Группа «Симвастатин»		
	Исходно	12 нед	Исходно	Симвастатин 20 мг, 12 нед	Симвастатин 10 мг/эзетимиб 10 мг, 24 нед
АСТ, ед/л	25,0±2,2	23,9±1,8	23,3±2,9	24,9±1,8	25,2±2,3
АЛТ, ед/л	28,2±2,2	23,8±1,8	21,7±2,9	19,9±1,8	22,1±2,4
КФК, ед/л	149,3±15,1	152,5±21,1	143,3±22,8	177,0±28,1*	167,7±25,9*
Глюкоза, мг/дл	99,0±4,1	97,5±3,0	98,9±2,8	103,6±3,2	96,7±2,9

* $p < 0,05$ различия внутри групп по отношению к исходному визиту.

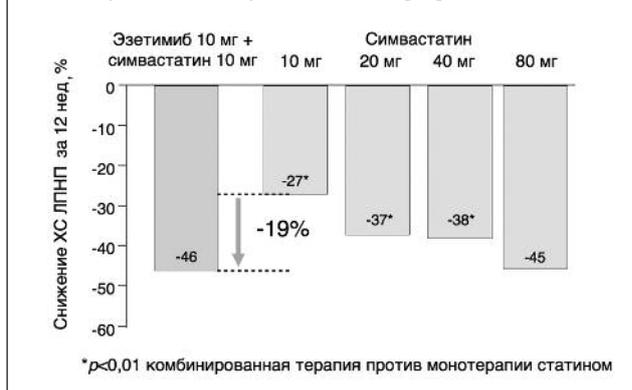
2. Группа «Симвастатин». На фоне лечения симвастатином 20 мг/сут через 12 нед в сыворотке крови натошак достоверно снижались уровни ОХС и ХС ЛПНП без изменения концентраций ТГ, ХС ЛПВП и апо-АI (табл. 3). Это сочеталось с достоверным снижением содержания апо-В (на 29%; $p < 0,001$) и относительных показателей атерогенности сыворотки крови – отношения ОХС/ХС ЛПВП (на 28%; $p < 0,001$) и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП (на 29%; $p < 0,001$).

Добавление к уменьшенной вдвое (до 10 мг) дозе симвастатина стандартной дозы эзетимиба 10 мг/сут привело к положительным изменениям в спектре ЛП крови натошак у больных с КБС (см. табл. 3). На комбинации симвастатин 10 мг/эзетимиб 10 мг произошло дополнительное (в сравнении с монотерапией симвастатином 20 мг) снижение уровней ОХС (на 10%; $p < 0,01$) и ХС ЛПНП (на 14%; $p < 0,05$), а также величины ХС ЛПНП/ХС ЛПВП (на 20%; $p < 0,05$). Процент пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л) на комбинированной терапии (симвастатин 10 мг/эзетимиб 10 мг), увеличился вдвое. На фоне комбинированной терапии удалось добиться и большего снижения концентрации апо-В (на 37%; $p < 0,001$). Это сочеталось с благоприятным повышением уровня ХС ЛПВП (на 7% от исходного; $p < 0,01$). Через 24 нед на фоне комбинированной терапии липидные (ОХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП) и апобелковый (апо-В/апо-АI) коэффициенты атерогенности сыворотки крови натошак снизились (от исходного соответственно на 37, 49 и 38%; $p < 0,001$ для каждого коэффициента).

Группа «Симвастатин» на ЖН. До начала приема симвастатина у пациентов с КБС после пищевой ЖН был отмечен проатерогенный сдвиг в липидном спектре крови (такой же выраженности, как в 1-й группе «Эзетимиб»); см. табл. 3. В ответ на ЖН уровень ОХС сохранялся стабильно высоким в течение всего постпрандиального периода, а концентрация ТГ нарастала на 100% ($p < 0,001$) к 3-му и на 120% ($p < 0,001$) к 6-му часу. До терапии симвастатином содержание ХС ЛПВП в сыворотке крови в ответ на ЖН достоверно снижалось (на 9%; $p < 0,05$). Напротив, концентрация ХС не-ЛПВП к 6-му часу ЖН неблагоприятно повышалась (на 6%; $p < 0,05$). Коэффициент атерогенности ОХС/ХС ЛПВП после ЖН возрастал к 3-му (на 13%; $p < 0,05$) и к 6-му часу (на 22%; $p < 0,01$). Полученные результаты свидетельствовали о низкой толерантности липидтранспортной системы крови к пищевым жирам у пациентов с КБС, вошедших во 2-ю группу «Симвастатин», аналогично пациентам из 1-й группы «Эзетимиб».

После курса монотерапии симвастатином в дозе 20 мг/сут (см. табл. 3) отмечалось благоприятное снижение постпрандиальных уровней ОХС и ХС не-ЛПВП на 3 и 6 ч после ЖН. При этом не было обнаружено исходного роста ХС не-ЛПВП в ответ на ЖН. Среднее содержание постпрандиальных ТГ на фоне

Рис. 2. Сравнение влияния на липиды и ЛП низкодозовой комбинации симвастатин 10 мг + эзетимиб 10 мг с разными дозами (от 10 до 80 мг) симвастатина [27].



20 мг симвастатином, как и исходно, достоверно повышалось после ЖН (на 85% через 3 ч; $p < 0,001$ и на 107,6% через 6 ч; $p < 0,001$). Обращало на себя внимание повышение через 12 нед терапии 20 мг симвастатина концентрации ФЛ ЛПВП к 6-му часу ЖН с 123,9±5,4 мг/дл до 133,0±4,8 мг/дл (на 9,4%; $p < 0,05$), что является благоприятным фактором для обратного транспорта ХС из сосудистой стенки в печень.

При комбинированной терапии симвастатином 10 мг/сут с эзетимибом в стандартной дозе 10 мг/сут степень снижения ОХС была стабильной на 3 и 6 ч после ЖН по сравнению с уровнем до терапии. Комбинация гиполипидемических препаратов дала дополнительный эффект в снижении концентрации ОХС (на 10,8% к 3-му и на 9,1% к 6-му часу ЖН; $p < 0,01$). Характер динамики уровня ТГ в ответ на ЖН достоверно не менялся, в то же время средние постпрандиальные уровни ТГ были ниже, чем до лечения. На комбинированной терапии произошло более выраженное (в сравнении с монотерапией симвастатином 20 мг/сут) снижение уровня ХС не-ЛПВП не только натошак (дополнительно 17%; $p < 0,01$), но и постпрандиально (-11,1% на 3 ч и -10,9% на 6 ч после ЖН). Атерогенная направленность отношения ОХС/ХС ЛПВП уменьшилась: его величина понизилась после ЖН на 38,6% ($p < 0,001$) через 3 ч и на 40,3% ($p < 0,001$) к 6-му часу относительно исходного. На комбинированной терапии симвастатином и эзетимибом сохранялся повышенный уровень постпрандиальных ФЛ ЛПВП, достигнутый после монотерапии симвастатином 20 мг.

Безопасность и переносимость. В исследовании отмечена хорошая переносимость эзетимиба как в монотерапии, так и при сочетанном применении с симвастатином. Статистически значимых изменений уровней АСТ, АЛТ, КФК, глюкозы в течение всего периода наблюдения (24 нед) не отмечено, различия между группами были статистически незначительными (табл. 4). Исследование в соответствии со

сроками протокола закончили все 30 больных. Побочных явлений и отказов от лечения не было.

Обсуждение

Под влиянием монотерапии эзетимибом в дозе 10 мг у больных с КБС степень снижения ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и апо-В достигла 20, 25, 25 и 20 соответственно, что было сопоставимо с данными других исследований, оценивающих эффективность монотерапии эзетимибом в дозе 10 мг [22–25]. При анализе литературных данных, посвященных оценке эффективности монотерапии эзетимибом в дозе 10 мг и комбинации эзетимиба 10 мг с разными дозами симвастатина (10, 20, 40 и 80 мг), показано дополнительное снижение ХС ЛПНП в среднем на 17–19% (в 22% случаев до 25% и выше) независимо от дозы статина [26].

В настоящем исследовании симвастатин в дозе 20 мг оказал такое же, как в других исследованиях, позитивное влияние на уровни ОХС и ХС ЛПНП, определяемые натощак в сыворотке крови. Отсутствие в нашем исследовании у симвастатина ТГ-снижающего эффекта, очевидно, обусловлено исходно нормальной концентрацией ТГ натощак у большинства включенных в исследование пациентов.

Перевод с монотерапии симвастатином в дозе 20 мг на комбинацию симвастатина в сокращенной вдвое дозе (до 10 мг против 20 мг) с эзетимибом в стандартной дозе 10 мг провоцировал более выраженные антиатерогенные сдвиги в системе липидного транспорта крови как натощак, так и в условиях постпрандиальной ГЛП. M.Davidson и соавт. показали, что эффект в снижении концентрации ХС ЛПНП, достигаемый на низкодозовой комбинации симвастатина 10 мг с эзетимибом 10 мг, эквивалентен действию симвастатина в высокой дозе 80 мг (рис. 2).

В ряде исследований было установлено, что добавлением 10 мг эзетимиба к начальной дозе любого статина обеспечивается максимальное снижение уровня ХС ЛПНП, которое можно получить на максимальной дозе конкретного статина. Это имеет важное практическое значение ввиду введенных в последние годы ограничений (FDA, Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США) на применение высоких доз (80 мг/сут) у определенных статинов (например, симвастатина) с целью обеспечения безопасности терапии. Особенно не рекомендовано назначать повышенные дозы статинов пациентам с предикторами развития миопатий, или с серьезными сопутствующими заболеваниями, или при «вынужденной» полипрагмазии.

По данным российского исследования ПОРА (Программа Оценки эффективности симвастатина у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или сахарным диабетом типа 2, 2008), врачи назначают статины пациентам высокого риска (при КБС) только в 54% случаев, а 20% больных с ишемической болезнью сердца, к сожалению, продолжают получать БАД и витамины при отсутствии доказательной базы их эффективности. Анализ историй болезней пациентов в исследовании ПОРА показал кратковременность (курсами или эпизодически) приема статинов в практическом здравоохранении – только 38% пациентов принимали статины регулярно, при этом средняя доза составляла: симвастатина – 17 мг, аторвастатина – 13 мг, розувастатина – 9 мг. По данным исследования ПОРА (данные анкет), основной причиной неэффективности проводимой терапии статинами в России является, по мнению врачей, появление в 76% случаев у пациента страха развития

побочного эффекта, при этом 33% пациентов (из 615 больных) действительно полагают, что постоянный прием статинов вреден для здоровья из-за высокого риска развития побочных эффектов. Все это определяет актуальность оптимизации схемы лечения, корригирующего атерогенные ГЛП и дислипидемии.

В настоящем исследовании эзетимиб в монотерапии и комбинации со статином переносился хорошо, что согласуется с данными литературы. Недавно опубликованные результаты исследования SHARP (Study of Heart and Renal Protection) с применением комбинации эзетимиба 10 мг/симвастатина 20 мг у пациентов (n=9438) с хронической почечной недостаточностью подтвердили высокую безопасность такого сочетания [28].

Результаты настоящего исследования показали, что монотерапия эзетимибом и симвастатином, а в еще большей степени их комбинация способны нивелировать неблагоприятные последствия приема насыщенных пищевых жиров и повысить устойчивость липидтранспортной системы к их атерогенному действию. Эзетимиб не только потенцировал положительное действие симвастатина на атерогенные апо-В-содержащие ЛП, что приводило к значимому понижению уровня ХС ЛПНП, но и существенно уменьшал степень выраженности постпрандиальной ГЛП, имеющей еще большее значение в атерогенезе, чем изолированное увеличение ХС ЛПНП в сыворотке крови.

Результаты исследований, изучающих механизмы действия эзетимиба, указывают на его способность эффективно снижать кишечную абсорбцию не только ХС, но и насыщенных жирных кислот (пищевых ТГ), особенно длинноцепочечных [29]. Высказывается предположение, что эзетимиб может влиять на экспрессию (снижать ее) генов (FATP4/CD36), вовлекаемых в поглощение и транспорт жирных кислот в кишечнике. Это может увеличивать антиатерогенные возможности эзетимиба. H.Davis и соавт. показали, что у мышей, лишенных апо-Е и находившихся на диете, обогащенной пищевым ХС, после терапии эзетимибом наблюдалось уменьшение (практически в 5 раз) площади атеромы в аорте относительно контроля [30].

Способность эзетимиба усиливать позитивное действие симвастатина в лечении синдрома нарушенной толерантности к пищевым жирам у больных с КБС и ГЛП является ценным свойством препарата. Известно, что ХМ, секретируемые в кровоток в большом количестве после однократного приема жирной пищи, способны доставлять в клетки артериальной стенки около 25% всего транспортируемого ХС (в течение дня это в 3 раза больше, чем ЛПНП), поэтому задержка исчезновения из кровотока их ремнантов может увеличивать прогресс атеросклероза [31, 32]. Как показано в ряде исследований, статины в большей степени увеличивают скорость исчезновения ХМ и их ремнантов из кровотока, практически не влияя на содержание ХС в ХМ и их ремнантах в отличие от эзетимиба, достоверно уменьшающего количество ХС в этих ЛП [18, 29, 33, 34]. В сравнительном рандомизированном исследовании L.Ose и соавт. (n=1504 больных) была подтверждена возможность эзетимиба 10 мг снижать концентрацию ХС ремнантоподобных частиц на 15,6%, а в комбинации с симвастатином 10 мг – на 31,8% [35]. Очевидно, что комбинация эзетимиба со статином более заметно снижает атерогенный потенциал ремнантов ХМ, а значит, уменьшает экзогенный путь формирования атеросклеротической бляшки.

Известно, что потребление пищи, обогащенной ХС и насыщенными жирами, служит важным источником

печеночной гиперсекреции ХС в желчь и создает условия для последующего образования холестериновых камней в желчном пузыре через путь, опосредованный ХМ и их ремнантами [29]. Ингибирование абсорбции ХС в кишечнике или рецептор-опосредованное поглощение ремнантных частиц печенью становятся привлекательной альтернативой уменьшения билиарной секреции ХС и сатурации. В эксперименте на животных, находящихся на обогащенном ХС и жирами пищевом рационе, было обнаружено, что терапия эзетимибом ведет к снижению уровня ХС в желчи и тем самым противодействует образованию желчных камней. Это явилось определенным толчком к проведению исследований на людях, целью которых является подтверждение способности эзетимиба повышать устойчивость организма к формированию холестериновых камней в желчном пузыре и развитию жировой болезни печени неалкогольного генеза.

В настоящее время все большее распространение получила фиксированная комбинация (эзетимиб + симвастатин) под названием Инеджи®, в котором дозы этих препаратов варьируют соответственно от 10/10 мг до 10/40 мг. Это позволяет в клинической практике решать проблему дифференцированного подхода к выбору оптимальной дозовой комбинации для коррекции ГЛП и нарушенной толерантности к пищевым жирам у пациентов разных категорий, в том числе больных с КБС.

Литература

1. Бокерия ЛА, Гудкова РГ. Сердечно-сосудистая хирургия. М: НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2010.
2. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473–84.
3. Mamo JCL, Proctor SD, Smith D. Retention of chylomicron remnants by arterial tissue; importance of an efficient clearance mechanism from plasma. *Atherosclerosis* 1998; 141 (Suppl. 1): S63–S9.
4. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Перова НВ, Мазаев ВП. Связь уровня липемии после жировой нагрузки с выраженностью атеросклероза коронарных артерий. *Терапевт. арх.* 2004; 76 (6): 62–7.
5. Бубнова МГ, Оганов РГ. Нарушенная толерантность к пищевым жирам и ее значение в атеротромбогенезе. *Терапевт. арх.* 2004; 76 (1): 73–8.
6. Havel RJ. Postprandial hyperlipidemia and remnant lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 102–9.
7. Erkelens DW. Man is a postprandial subject and postprandial triglyceride-rich lipoprotein remnants are atherogenic. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1993; 3: 99–101.
8. Davignon J, Cobn J. Triglycerides: a risk factor for coronary heart disease (Review). *Atherosclerosis* 1996; 124 (Suppl. 1): S57–S64.
9. Patsch JR, Hopferwieser T, Mublberger V et al. Postprandial lipemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1990; 82 (Suppl. III): S284.
10. Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease: studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1336–45.
11. Steiner G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerosis, from fast to feast. *Ann Med* 1993; 25: 431–5.
12. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarengo P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345–61.
13. Weintraub MS, Grosskopf I, Rassin T et al. Clearance of chylomicron remnants in normolipidaemic patients with coronary artery disease: case control study over three years. *Br Med J* 1996; 312: 936–9.
14. Karpe F, Steiner G, Uffelman K et al. Postprandial lipoproteins and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 106: 83–97.
15. Бубнова МГ, Перова НВ, Аронов ДМ, и др. Синдром нарушенной толерантности к экзогенным (пищевым) жирам при коронарной болезни сердца. *Кардиология.* 2003; 4: 36–42.
16. Twickler TB, Dallinga-Thie GM, de Valk HW et al. High dose of simvastatin normalized postprandial remnant-like particle response in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis Thrombavasc Biol* 2000; 20: 2422–7.
17. De Sauwage Nolting P, Dalligna-Thie G, Twickler TB, Kastelein JP. Elevated fasting remnant-like particles in heterozygous familial hypercholesterolaemia and response to simvastatin 80 mg. *XIV Intern. Simp. Drugs Effecting Lipid Metabolism, New York* 2001; 32 (abstract).
18. Van Heek M, Compton DS, Davis HR. The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe, decrease diet-induced hypercholesterolaemia in monkeys. *Eur J Pharmacol* 2001; 415 (1): 79–84.
19. Altmann SW, Davis HRJ, Zhu LJ et al. Niemann–Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Sci* 2004; 303: 1201–4.
20. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 1993; 269: 3015–23.
21. Patch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T et al. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease: studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1336–45.
22. Bays HE, Moore PB, Drebnal MA et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001; 23: 1209–30.
23. Ezzet F, Wexler D, Statkevich P et al. The plasma concentration and LDL-C relationship in patients receiving ezetimibe. *J Clin Pharmacol* 2001; 41 (9): 943–9.
24. Knoop RH, Gitter H, Truitt T et al. Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2003; 24 (8): 729–41.
25. Knoop RH, Dujovane CA, Le Beaut A et al. Ezetimibe Study Group. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract* 2003; 57 (5): 363–8.
26. Аронов ДМ. Одновременное ингибирование всасывания и синтеза холестерина при сочетании применении эзетимиба и симвастатина. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2005; 4: 91–100.
27. Davidson MH, McGarry T, Bettis R et al. Ezetimibe coadministered with primary hypercholesterolaemia. *JACC* 2002; 40 (12): 2125–34.
28. Baigent C, Landray M, Reith C et al. The effect of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. Published online June 9, 2011.
29. De Bari O, Neuschwander-Tetri BA, Liu M et al. Ezetimibe: Its novel effect on the prevention and the treatment of cholesterol gallstones and nonalcoholic fatty liver disease. *J Lipids* 2012; Article ID 302847, 16 pages doi:10.1155/2012/302847
30. Davis HR Jr, Compton DS, Hoos L, Tetzloff G. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in Apo-E knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2032–8.
31. Krauss RM, Williams PT, Brensike J et al. Intermediate-density lipoproteins and progression of coronary artery disease in hypercholesterolemic men. *Lancet* 1987; 2: 62–6.
32. Miettinen TA. Cholesterol absorption inhibition: a strategy for cholesterol-lowering therapy. *Int J Clin Pract* 2001; 55 (10): 710–6.
33. Перова НВ, Бубнова МГ, Аронов ДМ, и др. Влияние симвастатина на концентрацию липидов и аполипопротеинов сыворотки крови после алиментарной жировой нагрузки у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология.* 1993; 4: 8–10.
34. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Перова НВ, и др. Правастатин в коррекции атерогенной экзогенно-индуцированной постпрандиальной гиперлипидемии. *Кардиология.* 2002; 1: 27–32.
35. Ose L, Bays HE, Eraser N et al. Ezetimibe/Simvastatin Therapy is more effective than simvastatin alone at reducing in remnant-like particle cholesterol. *MSD, Schering-Plough.*

Курение и сердечно-сосудистая система

Н.А.Барбараш¹, Л.С.Барбараш², О.Л.Барбараш², С.Л.Барбараш³, И.Н.Завырылина¹

¹ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава РФ;

²ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН;

³Многопрофильная клиника, Лас-Вегас (США)

Резюме. В статье представлен обзор современных данных о числе курящих жителей планеты и России, в частности среди российских врачей. Описано влияние курящих на сердечно-сосудистую систему и развитие ее патологии, освещаются патофизиологические механизмы этих эффектов.

Ключевые слова: курение, сердечно-сосудистая система.

Smoking and cardiovascular system

N.A.Barbarash, L.S.Barbarash, O.L.Barbarash, S.L.Barbarash, I.N.Zavyrylina

¹Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation;

²Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences;

³Multidisciplinary Clinic, Las Vegas (USA)

Summary. The article is a review of modern data about quantity of smoking people in the whole world and in Russia, in particular among physicians. The influence of smoking on cardiovascular system, its diseases and their pathophysiologic mechanisms is described.

Key words: smoking, cardiovascular system.

Сведения об авторах

Барбараш Нина Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. нормальной физиологии ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава РФ

Барбараш Леонид Семенович – акад. РАМН, глав. науч. сотр. ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН. E-mail: barbol@cardio.kem.ru

Барбараш Светлана Леонидовна – врач-кардиолог, Лас-Вегас (США)

Завырылина Ирина Николаевна – студентка ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава РФ

В настоящее время курение считается ведущей модифицируемой причиной заболеваемости и смертности. В мире курят около 1 млрд людей, в среднем 40% мужчин и 10% женщин, – с этим фактором связано около 10% смертности [38]. К 2020 г. предполагается удвоение этого числа [22]. Только в США курение является причиной около 443 млн ежегодных смертей; с ним связаны затраты 193 млрд долларов в год [19, 21]. С 1998 по 2007 г. число курящих в этой стране снизилось: в 2007 г. курили 19,8% взрослых: 21,3% мужчин и 18,4% женщин.

В России в 2008 г. среди взрослого населения курили около 60% мужчин и 20% женщин. По этому параметру наша страна занимает одно из лидирующих мест в мире. Число курящих женщин в России в последние годы увеличилось; между тем повреждающее действие на них табачного дыма больше, чем на мужчин [12]. Вклад курения в показатели общей смертности и потери трудоспособности – 17,1 и 13,4% соответственно. От болезней, связанных с курением, теряется в среднем около 19 лет жизни [4].

Из всех причин смертности, обусловленной курением, 1/2 приходится на болезни системы кровообращения; у мужчин 40–59 лет 35% смертности от этих заболеваний связано с курением [10]. В проспективных исследованиях с участием более 13 тыс. мужчин и женщин старше 35 лет, жителей Англии и Шотландии, относительный риск смерти от этих болезней у курящих оказался равным около 3,0 [23].

В 31 стране 3 континентов 88% курящих курят дома и около 80% – около детей. При курении родителей в волосах детей содержится вдвое больше никотина, чем у некурящих семей [38]. Пассивное курение на 30% повышает риск ишемической болезни сердца (ИБС) [12].

В мире в 2004 г. пассивным курением были охвачены 40% детей, 35% женщин и 33% мужчин. Это стало причиной 379 тыс. смертей от ИБС. В первый год после запрета курения на рабочем месте число острых коронарных событий снизилось на 10–20% [29].

У курящих пациентов с ИБС приступы стенокардии развиваются в 3 раза чаще, а продолжительность их в 12 раз больше, чем у некурящих [16]. Курение сигарет – серьезный фактор риска (ФР) прогрессирования ИБС и застойной сердечной недостаточности [17]. При проведении крупных международных исследований с включением 2700 наблюдений из 53 стран выяснилось, что среди больных среднего возраста (около 51 года) у курящих частота острого инфаркта миокарда (ИМ) была в 4 раза выше, чем у некурящих. На каждую выкуриваемую ежедневно сигарету риск повышается на 5,6%. В течение 20 лет после прекращения курения риск все еще сохраняется [36]. Риск смерти от ИБС и инсульта у курящих мужчин увеличивается соответственно в 2,4 и 1,7 раза, а у женщин – в 2,1 и 1,4 раза [13].

Встречаются данные и о «парадоксальных» отличиях сердечно-сосудистой патологии среди курящих и некурящих больных. Так, в работе Н. Jatun [27] сообщается о более низкой (на 17%) смертности от острого ИМ курящих больных. Автор объясняет это более молодым возрастом курящих и, очевидно, меньшей выраженностью у них атеросклероза (АС). Аналогичные данные приведены недавно [34] в отношении частоты развития аритмий сердца у 2813 больных после аортокоронарного шунтирования: аритмий было меньше у курящих (29%), чем у некурящих (39%) и у куривших ранее (40%); смертность больных в этих трех подгруппах не различалась. Авторы свя-

зывают различия в частоте аритмий со снижением у курящих больных во время операционного стресса адренергической стимуляции из-за уменьшения активности никотиновых рецепторов вегетативных ганглиев в связи с развитием их толерантности к адренергическим стимулам. По-видимому, эти данные можно считать лишь каплей в море пагубных влияний курения на развитие патологии сердца.

Курение повышает риск развития артериальной гипертензии (АГ), ухудшая при этом сердечно-сосудистый профиль [39]. Среди курящих АГ встречается в 2 раза чаще, чем среди некурящих. В Швеции из 4424 больных АГ отмечено снижение у курящих эффективности антигипертензивного лечения [28]. В многоцентровом российском исследовании ПРОЛОГ обнаружено то же [9].

Курение сигарет – один из наиболее важных ФР болезни периферических артерий (БПА), этот риск при курении в несколько раз выше, чем риск ИБС [30]. Примерно у 90% пациентов с БПА в анамнезе имеется курение. С учетом других ФР – гиперхолестеринемии и диабета – примерно у 75% больных БПА связана с курением [18].

Частота развития перемежающейся хромоты при этом заболевании вдвое выше у курящих, и относительный риск ее развития составляет 1,4 на каждые 10 ежедневно выкуриваемых сигарет. Риск БПА при курении дозозависим: он определяется и числом выкуриваемых сигарет, и длительностью (числом лет) курения [33].

Проанализированы и механизмы влияния курения на сердечно-сосудистую систему. Этому вопросу, в частности, посвящена статья «Патофизиология курения и сердечно-сосудистая болезнь» [15].

Сигаретный дым содержит более 4 тыс. компонентов, многие из которых токсичны [30]. Курение ускоряет развитие АС, приводя к повышению концентрации в сыворотке крови общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности, к снижению липопротеидов высокой плотности. Ускоряется и окислительная модификация ЛПНП, развивается устойчивость к инсулину [17]. В крови увеличивается концентрация продуктов перекисного окисления липидов и аутоантител к ЛПНП, утолщается интима–медиа каротидных артерий. Повышается синтез карбоксигемоглобина, приводя к гипоксии [30].

Реактивные кислородные радикалы могут инактивировать оксид азота (NO) и снижать его синтез, а также доступность для сосудов [15, 17, 37]. При инкубации клеток эндотелия пупочной вены и каротидных артерий с сывороткой крови курящих лиц в этих клетках снижается активность NO-синтазы. Кроме того, при взаимодействии с NO образующихся при курении свободных радикалов формируется пероксинитрит, в еще большей степени повышающий клеточный окислительный стресс. Все это приводит к снижению при активном и пассивном курении эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) – раннему проявлению АС. «Острое» курение снижает просвет кровеносных сосудов, вызывая их спазм. У курящих повышена активность тромбоцитов, ускорена их агрегация. Тромбоциты некурящих лиц могут активироваться сывороткой крови курящих, что способствует адгезии тромбоцитов. При курении в плазме крови повышен уровень фибриногена, он растет параллельно увеличению числа выкуриваемых сигарет. В целом это свидетельствует о дисфункции тромбогемостатических механизмов [15, 30].

Никотин сигаретного дыма создает гиперadrenergическое состояние, повышая частоту и интенсивность сокращений сердца, приводя к вазоконстрикции [30, 39]. Это обусловлено повышением секреции катехоламинов в надпочечниках, содержания их в гипоталамусе, увеличением концентрации в крови, что приводит к повышению артериального давления, частоты сокращений сердца, активации факторов свертывания крови [24].

Индивидуальные реакции на курение могут менять генетические факторы [13]. Курение может снижать эффективность ряда кардиологических препаратов, прежде всего антигипертензивных [11].

Связь курения с сердечно-сосудистыми событиями может быть нелинейной. Так, при оценке ЭЗВД и синтеза NO они оказались одинаковыми у очень активных и менее активных курильщиков [33]. Видимо, уже малые дозы токсинов при курении могут «насыщать» патогенетические механизмы, но в целом этот аспект нуждается в дальнейшем изучении.

Запрет на курение в общественных и на рабочих местах быстро приводит к повышению показателей здоровья [40]. Так, в Италии в течение 1 года после введения запрета на курение в общественных местах частота курения мужчин снизилась с 34,9 до 30,5%, на 11,2% уменьшилось число случаев острой коронарной недостаточности у лиц 35–64 лет и на 7,9% – у 65–74-летних. Во Франции за 1 год после введения этого запрета частота поступлений в отделения интенсивной терапии пациентов с ИМ снизилась на 15%. В 2002 г. в американском городе Хелена после запрета на курение в общественных местах за полгода почти на 60% снизилось число поступлений в городскую клинику больных с ИМ. За пределами этого города в ближайших клиниках данный показатель не изменился.

Прекращение курения может вызывать регресс сосудистых изменений при АГ [28]. Количество лейкоцитов при этом снижается через 7 нед, что может способствовать ограничению развития АС [14]. Через 8 нед нормализуются вязкость крови и гематокрит, улучшается ЭЗВД [35].

Риск ИБС через 15 лет после прекращения курения снижается до уровня некурящих [31]. Через 3 года после прекращения курения риск ИМ уменьшается в 1,87–2,95 раза [36].

Улучшается проходимость венозных шунтов после прекращения курения у больных с БПА, на 18% повышается толерантность к физической нагрузке, исчезают боли в покое, при этом у продолжающих курение толерантность снижается и боли сохраняются. Число ампутаций конечности меньше у больных, прекративших курение [30]. Выживаемость через 10 лет после выявления БПА составляет 82% у прекративших курение и только у 46% у курящих. ИМ развивается у этих больных в 53% случаев при продолжающемся курении и в 11% у прекративших его, кардиальная смерть – у 43 и 6% больных соответственно. После операций на сосудах выживаемость этих больных может составлять соответственно 36 и 66%, к 5 годам эта разница становится двукратной.

Значительные успехи по борьбе с курением достигнуты в США. С 1988 по 2010 г. число жертв пассивного курения снизилось с 88 до 40% [29]. В 2010 г. на конференции «Здоровые люди в 2010 г.» был провозглашен призыв к снижению числа курящих взрослых до 12%, в частности, путем бесед врача о курении с каждым пациентом и предложения курящим все-

сторонней помощи [20]. В этой стране известно число курящих лиц в каждом штате. В частности, выяснено, что Калифорния занимает 2-е место после штата Юта по результатам борьбы с курением: за 1998–2006 гг. число курящих взрослых в Калифорнии снизилось на 40%, и по сравнению с показателями других штатов в 5 раз уменьшилась заболеваемость раком легких [21].

Опыт США показал, что акцент в разъяснительной работе с населением следует адресовать женщинам [38]. Они в 2 раза реже мужчин прекращают курение и реже связывают этот процесс с отрицательным его влиянием на здоровье, используя курение для борьбы со стрессами [26].

Парадоксально, что в России число курящих женщин-врачей в 2,5 раза больше, чем курящих женщин с высшим образованием других профессий [6].

В статье академиков Н.Ф.Герасименко, Р.Г.Оганова и соавт. [4] намечены пути борьбы с курением в России. Мы горячо поддерживаем это направление и считаем необходимым проведение такого рода работы, прежде всего среди российских медиков, из которых, по данным 2006 г. [7], курили 38% мужчин и 9,9% женщин (в США курили лишь 3,3% врачей).

Один из недавно вышедших номеров журнала «Профилактическая медицина» (№6, 2010 г.) посвящен ограничению курения в России [8, 10, 15]. В работе С.Ю.Марцевича и Ю.В.Лукиной [8], в частности, дается детальная характеристика лекарственных препаратов, используемых для терапии никотиновой зависимости. К ним отнесены: никотинзаместительные препараты (нозальный спрей, ингалятор, пластыри и др.), цитизин, варениклин и антидепрессант бупропион.

Специальная статья [5] посвящена анализу эффективности и безопасности препаратов. В частности, отмечено, что нежелательные эффекты варениклина менее значимы, чем его доказанная польза.

Сегодня ясно, что работа по профилактике и ограничению курения должна быть индивидуальной. Это, в частности, подчеркнуто в учебном пособии для врачей, созданном в Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова [1]. Недавно, обобщая опыт работы по борьбе с курением на кафедре нормальной физиологии Кемеровской медицинской академии [3], мы предложили использованный этим коллективом биоритмологический подход, основанный на учете периодов индивидуального года (ИГ) курящего студента.

В течение ИГ, длящегося от одного дня рождения до следующего [2], меняется не только уровень здоровья человека, но и его склонность к стрессам, а у курящих студентов – уровень потребности в курении и число выкуриваемых сигарет. Оказалось, что эффективность системы мотивирующе-информационных воздействий, направленных на прекращение курения, значительно определяется периодом ИГ, в котором эти воздействия проводятся. Наибольший эффект этих мероприятий достигается при их проведении во II триместре ИГ (4–6-й месяцы), когда у молодых людей максимальны здоровье и работоспособность. При этом расстаются с курением более 1/2 юношей. Однако эффект оказался значительно меньшим при совпадении воздействий с IV и особенно III триместрами.

Усилия по борьбе с курением медицины и всего общества являются одним из приоритетных путей охраны здоровья населения. В этом направлении необходимы активные действия.

Литература

1. Акимова Е.И., Большаков А.М., Гундаров И.А. и др. Деятельность центров здоровья в системе индивидуальной профилактики избыточной смертности населения трудоспособного возраста. Учебное пособие для врачей. М., 2009.
2. Барбараи Л.С., Барбараи О.Л., Барбараи Н.А. Хронобиологические аспекты кардиологии и кардиохирургии. Кемерово: Летопись, 2001.
3. Барбараи Н.А., Чичиленко М.В., Кувшинов Д.Ю. Двадцатилетний опыт работы кафедры медицинского вуза по ограничению курения студентов. Валеология. 2010; 2: 65–74.
4. Герасименко Н.Ф., Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. и др. Необходимые действия для реализации рамочной конвенции Всемирной организации здравоохранения по борьбе против табака в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7: 5–8.
5. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Применение варениклина: профиль безопасности. Профилактическая медицина. 2010; 6: 21–3.
6. Караминова Н.С., Калинина А.М., Григорян Ц.А. и др. Распространенность факторов, формирующих суммарный кардиоваскулярный риск среди медицинских работников первичного звена здравоохранения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 6: 54–7.
7. Косарев В.В., Бабанов С.А. Тенденция формирования и возможные пути профилактики табачной зависимости (по данным эпидемиологического исследования). Пульмонология. 2006; 3: 119–24.
8. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В. Проблема табакокурения в России. Медикаментозная терапия никотиновой зависимости: новые и старые препараты с позиции доказательной медицины. Профилактическая медицина. 2010; 6: 24–8.
9. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Исследование ПРОЛОГ: основные итоги и руководство к действию. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006; 6: 23–6.
10. Масленникова Г.Я., Оганов Р.Г. Профилактика и снижение курения табака в профилактическом здравоохранении. Профилактическая медицина. 2010; 6: 11–6.
11. Небиеридзе Д.В., Попова Ф.Л., Иванчишина Н.С. и др. Проблема эффективности лечения артериальной гипертензии у курящих пациентов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 1: 89–91.
12. Чучалин А.Г. В России должна быть действенная государственная политика по борьбе с курением. Фарматека, 2006; 20: 12–6.
13. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 1: 4–9.
14. Abel GA, Hays JT, Decker PA et al. Effect of biochemically confirmed smoking cessation on white blood cell count. Mayo Clin Proc 2005; 80 (8): 1022–8.
15. Ambrose JA, Bazna RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. An update. JACC 2004; 43: 1731–7.
16. Barry J, Mead K, Nabel EG. Effect of smoking on the activity of ischemic heart disease. JAMA 1989; 261 (3): 398–402.
17. Benowitz NL. Basic cardiovascular research and its implication for the medical use of nicotine. JACC 2003; 41 (3): 497–8.
18. Cole CW, Hill GB, Farzad E et al. Cigarette smoking and peripheral arterial occlusive disease. Surgery 1993; 114: 753–7.
19. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Tobacco, public health and the FDA. N Engl J Med 2009; 361 (4): 402–3.
20. Davis S, Malarcher A, Thorne S et al. State-specific prevalence and trends in adult cigarette smoking. United States 1998–2007. JAMA 2009; 302 (3): 250–2.
21. Dube SR, Mc Cleve A, James C et al. Vital sings: current cigarette smoking among adults aged > 18 years – United states 2009. JAMA 2010; 304 (17): 1890–1.
22. Gostin LO. Global regulatory strategies for tobacco control. JAMA 2007; 298 (17): 2057–9.

23. Hamer M, Stamatakis E, Kivimaki M et al. Objectively measured second-hand smoke exposure and risk of cardiovascular disease. What is the mediating role of inflammatory and haemostatic factors. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (1): 18–23.
24. Husten KO. Tobacco or health. Springer 2003; 446.
25. He J, Vupputuzi S, Allen K et al. Passive smoking and the risk of coronary heart disease – a meta-analysis of epidemiological studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 920–6.
26. Hong S, Friedman J. The primary prevention of coronary heart in women: an overview. *Cardiol Rev* 2005; 22 (3): 14–20.
27. Jatun HJ, Sutradhar SC, Dickstein K. Comparison of mortality rates after acute myocardial infarction in smokers versus nonsmokers. *Am J Cardiol* 2004; 94: 632–6.
28. Journath G, Nilsson PM, Petersson U et al. Hypertensive smokers have a worse cardiovascular risk profile than non-smokers in spite of treatment – a national study in Sweden. *Blood Press* 2005; 14 (3): 144–50.
29. Kaufmann RB, Babb S, O'Halloran A et al. Vital signs: nonsmokers exposure to secondhand smoke United states 1998 2008. *AMA* 2010; 304 (17): 1892–4.
30. Lu JT, Creager MA. The relationship of cigarette smoking to peripheral arterial disease. *Rev Cardiovascular Med* 2004; 5 (4): 189–93.
31. Maurice E, Trosclair A, Merritt R et al. Cigarette smoking among adults United States, 2004. *JAMA* 2006; 295 (7): 749–51.
32. Oberg M, Joakkola M, Woodward A et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011; 377: 139–46.
33. Price JF, Mowbray PJ, Lee AJ et al. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease; Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 344–53.
34. Sarraf NA, Thalib L, Hughes AC et al. The risk of arrhythmias following coronary artery bypass surgery: do smokers have a paradox effect? *Inter Cardiovasc Thor Surg* 2010; 11 (5): 550–5.
35. Steptoe A, Munn AM. Health behavior patterns in relation to hypertension: the English Longitudinal Study of Aging. *J Hypert* 2009; 2: 224–30.
36. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet* 2006; 368: 647–58.
37. Yufu K, Takahashi N, Okado N et al. Influence of systolic blood pressure and cigarette smoking on endothelial function of young healthy people. *Circul J* 2009; 73: 174–8.
38. Wipfli H, Samet IM. Second hand smoke's worldwide disease toll. *Lancet* 2011; 377: 101–2.
39. Wolk R, Shamsuzzaman Abu SM, Svatikova A et al. Hemodynamic and autonomic effects of smokeless tobacco in healthy young men. *Amer Coll Cardiol Fond* 2005; 45: 910–4.
40. World Health Organization. WHO: Report on the global tobacco epidemic 2008; the MPOWER package. Geneva: World Health Organization 2008.

Самоконтроль гликемии как основа управления сахарным диабетом

А.Ю.Майоров, О.Г.Мельникова, Ю.И.Филиппов
ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ

Резюме. Статья представляет собой обзор вопросов самоконтроля гликемии (СКГ) при лечении сахарного диабета. Рассматриваются терапевтические цели при проведении СКГ до и после приемов пищи, принятые в России и предусматривающие индивидуализацию в зависимости от возраста, наличия тяжелых осложнений и риска гипогликемий. Представлена частота СКГ при разных вариантах сахароснижающей терапии. Обсуждается значение проведения СКГ для пациента и врача. Даны принципы работы фотометрических и электрохимических глюкометров. Представлены вопросы точности определения гликемии, принятой Международной организацией по стандартизации для систем СКГ. Приведены причины ошибок при определении гликемии, связанные с попаданием на пальцы частиц глюкозы, нарушением установки кода тест-полосок, внешними условиями (высота над уровнем моря, температура, влажность), гематокритом, ацидозом, гиперлипидемией, концентрацией кислорода в крови, приемом ряда лекарственных препаратов. Представлены структура и правила ведения дневника как основного способа хранения результатов СКГ. Продемонстрированы данные международных и российских исследований по оценке эффективности СКГ. Новые методы СКГ обсуждены в разделе о постоянном непрерывном мониторинге.

Ключевые слова: самоконтроль глюкозы крови, сахарный диабет, глюкометр.

Self-monitoring of blood glucose as a basis for diabetes management

A.Yu.Mayorov, O.G.Melnikova, Yu.I.Filippov
FSBI Endocrinology Research Centre of Ministry of Health of Russia

Summary. The article represents the review of issues of self-monitoring of blood glucose (SMBG) in diabetes treatment. The therapeutic purposes are considered when carrying out SMBG before and after the meals, accepted in Russia, providing an individualization depending on age, existence of severe complications and the risk of hypoglycemia. SMBG frequency is presented at various options of the antidiabetic therapy. The value of carrying out SMBG for the patient and the doctor is discussed. The principles of the work photometric and electrochemical glucometers are given. Issues of accuracy of blood glucose measuring accepted by the International organization for standardization for the systems of SMBG are presented. The reasons of errors to the system evaluation of blood glucose are connected with incorrect hand washing, improper coding of test strips, external conditions (altitude, temperature, humidity), hematocrit, acidosis, hyperlipidemia, concentration of oxygen in blood, exogenous interfering substances (some medicines). The structure and rules of maintaining the diary as the main way of the storage of results of SMBG are presented. Data of the international and Russian studies on an assessment of efficiency of SMBG are shown. The SMBG new methods are discussed in the section on continuous glucose monitoring.

Key words: self-monitoring of blood glucose, diabetes, glucometer.

Сведения об авторах

Майоров Александр Юрьевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием программногo обучения и лечения Института диабета ФГБУ ЭНЦ Минздрава РФ

Мельникова Ольга Георгиевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд-ния программногo обучения и лечения Института диабета ФГБУ ЭНЦ Минздрава РФ

Филиппов Юрий Иванович – науч. сотр. отд-ния программногo обучения и лечения Института диабета ФГБУ ЭНЦ Минздрава РФ

Традиционными компонентами лечения сахарного диабета (СД) всегда было принято считать диету, таблетированные сахароснижающие препараты и инсулин. В последние десятилетия получил развитие еще один полноправный компонент лечения – обучение больных [1, 2]. Самые подробные рекомендации, полученные от врача, не могут охватить все разнообразие ситуаций, в которых может оказаться пациент. Поэтому успешное лечение многих хронических заболеваний, в том числе и СД, невозможно без активного, грамотного и самостоятельного проведения лечения самими больными в амбулаторных условиях. В 1998 г. Всемирная организация здравоохранения официально признала терапевтическое обучение методом лечения хронических заболеваний [3], и в настоящее время оно стало неотъемлемой частью организации диабетологической помощи. Во многом это оказалось возможным благодаря техническому прогрессу, в частности появлению доступных средств самоконтроля (СК) обмена веществ.

СК в широком смысле слова – это учет больными СД, прошедшими обучение, субъективных ощущений, уровня гликемии (редко – глюкозурии) и других показателей, а также режима питания и физической активности с целью принятия самостоятельных терапевтических решений [4]. Корректнее использовать термин СК в узком смысле, лишь для обозначения СК обмена веществ, т.е. самостоятельного определения больными некоторых показателей в крови или моче. Применяя современные методы экспресс-анализа, больные самостоятельно могут оценить важнейшие параметры обмена веществ с точностью, близкой к лабораторной. Поскольку эти показатели определяются в повседневных, привычных больному условиях, они имеют большую ценность для коррекции терапии, чем гликемические профили, исследованные в стационаре или поликлинике.

Основное условие профилактики и лечения диабетических микроангиопатий – стабильное поддержание близкого к нормальному уровня гликемии. Однако лишь единичные больные способны чувствовать перепады гликемии от 4 до 10 ммоль/л, а именно в этих пределах приходится работать над достижением близкого к нормальному уровня глюкозы крови. Кроме того, длительно декомпенсированные больные адаптируются к гипергликемии и чувствуют себя удовлетворительно, а снижение ее до нормы воспринимают на первых этапах лечения как гипогликемию. Следовательно, полагаться на субъективные ощущения при попытках достижения нормогликемии нельзя.

Высказывание одного из основоположников диабетологии Э.Джослина (США) о том, что инсулинотерапия – потеря времени и средств, если больной не проводит СК, стало особенно актуальным после внедрения тест-полосок для экспресс-анализа гликемии и глюкозурии. Согласно современным представлениям об эффективном лечении пациентов с СД неотъемлемой частью всех программ обучения и длительного наблюдения является регулярный самоконтроль гли-

кемии (СКГ). Получаемые пациентом показатели используются им для принятия самостоятельных решений в разных жизненных ситуациях (например, коррекция дозы гипогликемизирующих препаратов в зависимости от характера питания, планирования двигательных нагрузок и т.д.) [5, 6].

Определение гликированного гемоглобина

Важнейший параметр метаболического контроля – гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), который является усредненным по времени интегральным показателем концентрации глюкозы за 3 мес, предшествующих измерению. Его определение используется как своего рода оценка совместных усилий врача и больного по улучшению компенсации, помогающая в динамике видеть эффективность проводимого лечения. Действительно, отдельно взятые показатели гликемии или глюкозурии, даже в виде профиля, не всегда служат надежным критерием оценки углеводного обмена, хотя существует достаточно четкая корреляция между уровнями гликированного гемоглобина и среднесуточной гликемии. Даже при ежедневном СК определение HbA_{1c} остается высокоинформативным. Высокий HbA_{1c} при нормальных значениях гликемии, полученных при СК, наблюдается в следующих ситуациях:

- а) больной действительно проводит СК, но результаты занижены по техническим причинам (низкое качество полосок, ошибки в технике выполнения);
- б) скрытая гипергликемия, когда больной, проводя СК редко, получает удовлетворительные результаты, а гипергликемический период упускается из поля зрения;
- в) больной не проводит СК, но записывает в дневнике удовлетворительные показатели (для врача).

Низкий HbA_{1c} может свидетельствовать о большем числе гипогликемических эпизодов.

Терапевтические цели при проведении СКГ

Естественно, никто не оспаривает утверждение о том, что содержание глюкозы в крови у больного СД должно быть максимально (насколько это возможно) приближено к нормальным показателям. Это служит основным условием профилактики и лечения диабетических осложнений. В то же время следует помнить о безопасном уровне гликемии. Поэтому индивидуальный подход к больному и, соответственно, определение индивидуального целевого уровня гликемического контроля должны являться основой выбора стратегии сахароснижающего лечения. Недавно завершившиеся рандомизированные исследования ACCORD [7], ADVANCE [8] и VADT [9] убедительно продемонстрировали важность выбора индивидуальных целей гликемического контроля для каждого пациента в зависимости от возраста, длительности СД, наличия сердечно-сосудистых осложнений. Целевые показатели гликемического контроля для пациентов с СД отражены во многих документах, в том числе «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2011 г.)

Таблица 1. Показатели контроля углеводного обмена (алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c})*

	Возраст/ОПЖ		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ<5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии, %	<6,5	<7,0	<7,5
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии, %	<7,0	<7,5	<8,0

*Данные целевые значения не относятся к детям и подросткам, беременным, а также пожилым людям с ОПЖ<5 лет.

Таблица 2. Соответствие HbA_{1c} среднесуточному уровню глюкозы в плазме

HbA _{1c} , %	Глюкоза, ммоль/л						
4	3,8	8	10,2	12	16,5	16	22,9
4,5	4,6	8,5	11,0	12,5	17,3	16,5	23,7
5	5,4	9	11,8	13	18,1	17	24,5
5,5	6,2	9,5	12,6	13,5	18,9	17,5	25,3
6	7,0	10	13,4	14	19,7	18	26,1
6,5	7,8	10,5	14,2	14,5	20,5	18,5	26,9
7	8,6	11	14,9	15	21,3	19	27,7
7,5	9,4	11,5	15,7	15,5	22,1	19,5	28,5

Таблица 3. Соответствие показателей гликемии целевому уровню HbA_{1c}

HbA _{1c} , %	Глюкоза плазмы натощак/перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0

[10], которые фактически являются национальными стандартами диагностики и лечения СД. При их создании впервые в России были предложены рекомендации по индивидуализации целей лечения по HbA_{1c} в зависимости от возраста, риска развития тяжелой гипогликемии, выраженности поздних сосудистых осложнений СД, а также от ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) пациентов (табл. 1).

Согласно общим представлениям величина HbA_{1c} как интегральный показатель ежедневных колебаний гликемии на протяжении последних 3 мес, наиболее удобна для оценки степени компенсации углеводного обмена у пациентов с СД. Получив результат, необходимо объяснить больному, какому среднему уровню глюкозы он соответствует (табл. 2) [10].

Однако не следует забывать о том, что за HbA_{1c} стоят показатели препрандиальной (перед приемом пищи) и постпрандиальной (после приема пищи) гликемии, поэтому были рекомендованы следующие индивидуальные целевые значения этих показателей, соответствующие целевому HbA_{1c} (табл. 3) [5].

Оптимизация лечения с использованием HbA_{1c} требует понимания отношений между HbA_{1c}, глюкозой плазмы натощак и постпрандиальной гликемией. Как показали L.Monnier и соавт., [11] основной вклад (~70%) в показатели HbA_{1c}, превышающие 10,2%, вносит препрандиальная гипергликемия, а при HbA_{1c} ниже 7,3% роль препрандиальной гликемии не превышает 30%. Вклад пре- и постпрандиальной гликемии в итоговую величину HbA_{1c} примерно равен, когда показатель HbA_{1c} в пределах от 7,3 до 8,4%. Таким образом, HbA_{1c} может быть хорошим инструментом для формирования лечебной тактики в отношении наиболее первостепенных задач коррекции сахароснижающей терапии. Например, HbA_{1c} выше 8,4% указывает врачу на необходимость первоочередного влияния на препрандиальную гликемию, а HbA_{1c} ниже 7,3% – на постпрандиальную.

Согласно последним российским «Алгоритмам», в связи с введением индивидуализированных целей лечения *понятия «компенсация», «субкомпенсация», «декомпенсация» у взрослых пациентов не будут использоваться.* При этом после формулировки диагноза необходимо указать целевой уровень гликемического контроля [10].

Частота СКГ

Профилактика поздних микро- и макрососудистых осложнений СД возможна только при условии длительного поддержания оптимальных показателей гликемии (соответствующих индивидуальным целям лечения) [12]. В свою очередь, достижение индивидуальных целевых показателей гликемии возможно лишь путем адекватного СКГ со стороны пациента. При этом среди экспертов во всем мире до сих пор нет единого мнения о том, с какой частотой необходимо проводить СКГ у разных групп пациентов с СД [13]. Принято считать, что для пациентов с СД типа 1 и 2, получающих инсулинотерапию, достижение целей лечения прямо пропорционально зависит от частоты СКГ: чем чаще, тем лучше показатели гликемии. Так, в соответствии с российскими «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2011 г.) [10] пациентам с СД типа 1 без осложнений рекомендовано проводить СКГ не менее 3 раз в сутки, а пациентам с СД типа 2 – в зависимости от вида принимаемого лечения и степени компенсации углеводного обмена:

- в дебюте заболевания и при декомпенсации – ежедневно несколько раз;
- на интенсифицированной инсулинотерапии – ежедневно не менее 3 раз;
- на пероральной сахароснижающей терапии и/или базальном инсулине – не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 3 раз в сутки) в неделю;

- на диетотерапии – 1 раз в неделю в разное время суток.

Дополнительное проведение СКГ рекомендуется в следующих случаях:

- острые заболевания, стресс;
- изменения в терапии;
- наличие симптомов гипогликемии или эпизодов бессимптомной гипогликемии;
- беременность;
- ухудшение значений HbA_{1c} ;
- изменение образа жизни (питание, физические нагрузки, путешествия, перемена часовых поясов и т.д.).

В отношении пациентов с СД типа 2, не получающих инсулинотерапию, дискуссия в мировом медицинском сообществе наиболее острая ввиду большого количества противоречивых данных [5, 14, 15]. Так, взгляды ученых расходятся вплоть до прямо противоположных: по мнению одних, СКГ для не получающих инсулин пациентов с СД типа 2 настолько же важен и эффективен в достижении целей лечения, как и для пациентов с СД типа 1, по мнению других, частота СКГ у этой группы больных вообще не влияет на степень компенсации углеводного обмена.

Значение СКГ

Значение проведения СКГ можно условно разделить на 2 основные позиции: для пациента и для врача. Со стороны пациентов в свою очередь цели СКГ (его смысл) различаются в зависимости от типа заболевания и вида лечения.

Так, для пациентов с СД типа 1 основная цель проведения СКГ состоит в расчете дозы инсулина, способной не только распределить по тканям содержащуюся в предстоящей еде глюкозу, но и нормализовать гликемию в случае неудовлетворительного исходного показателя (для этого пациентам рекомендовано проводить СКГ перед каждым приемом пищи). Есть и другие цели, актуальные в условиях разных жизненных ситуаций у пациентов с СД типа 1:

- профилактика гипогликемии (рекомендовано дополнительно проводить СКГ перед и во время физической нагрузки, а также перед сном);
- профилактика гипергликемии (рекомендован более частый СКГ во время интеркуррентных заболеваний или травм, в состоянии сильного стресса, беременности и др.).

У пациентов с СД типа 2 цели СКГ (как и рекомендуемая частота измерений) зависят от вида получаемой терапии.

- При интенсифицированной базисно-болюсной инсулинотерапии цели проведения СКГ такие же, как и для пациентов с СД типа 1.
- При лечении диетой и физическими нагрузками, приеме пероральной моно- или комбинированной сахароснижающей терапии, а также при сочетании таблетированных сахароснижающих средств с препаратами инсулина пролонгированного действия основной задачей СКГ считают обеспечение пациента и врача доказательствами необходимости изменения лечения или сохранения прежней терапии. Для пациентов этой группы результаты СКГ, как правило, не являются поводом для принятия немедленных решений об изменении лечения, но именно они должны играть роль стимула для обращения к врачу с целью коррекции терапии.

Таким образом, частый СКГ, безусловно, необходим пациентам с СД, получающим интенсифицированную инсулинотерапию, независимо от типа заболевания, как средство для принятия правильного сию-

минутного решения в отношении дозы препарата. Правильность принятых решений в свою очередь зависит от качества обучения пациента; по результатам СКГ опытный врач может выявить и восполнить дефекты знаний пациента в отношении наиболее оптимальных способов поддержания целевых показателей гликемии в разных ситуациях.

Со стороны врача, результаты СКГ – основной источник информации для принятия решения о дальнейшем лечении СД или дополнительном обучении пациента. Результаты СКГ, проводимого регулярно, изо дня в день по определенной схеме, представленные в удобном для понимания и интерпретации формате, позволяют понять индивидуальные закономерности изменения гликемии под действием разных факторов. Только путем анализа результатов СКГ возможно адаптировать сахароснижающую терапию, поведение пациента, его диету и другие аспекты жизни для длительного поддержания оптимальных показателей гликемии.

В 2007 г. Международная диабетическая федерация опубликовала руководство по контролю постпрандиальной гликемии – Guideline for management of post-meal glucose [16], которое было обновлено в 2011 г. [17]. Целью руководства является представление данных тех сообщений, которые описывают взаимосвязи между постпрандиальным уровнем гликемии и развитием осложнений СД. На основании этих данных были разработаны рекомендации по правильному контролю показателей постпрандиальной гликемии при СД типа 1 и 2. Особенно интересны информация и доказательная база СКГ. Согласно руководству, СКГ в настоящее время является оптимальным методом оценки уровней глюкозы в плазме; уровень доказательности очень высокий. При этом СКГ является только одним компонентом ведения лиц с СД. Для достижения целей гликемического контроля требуется обучение людей проведению СКГ, интерпретации полученных результатов и правильному составлению режима лечения. Более того, клиницисты должны обладать опытом интерпретации данных СКГ, назначать соответствующие препараты и осуществлять частое наблюдение в целях своевременной коррекции режима лечения, если это потребует.

Технические аспекты СКГ

В настоящее время для экспресс-определения гликемии используются фотометрические и электрохимические приборы. Основными ферментами в глюкометрах являются глюкозооксидаза и глюкозодегидрогеназа. Ферменты тест-полосок в **фотометрических** глюкометрах (Betachek, Accu-Check Active) реагируют с глюкозой исследуемой крови, в результате чего пропорционально уровню гликемии меняется цвет тестовой зоны; изменение окраски регистрируется с помощью спектрометра. В других глюкометрах (One Touch Ultra, One Touch Ultra Easy, One Touch Select, One Touch Select Simple, Contour TS, Accu-Check Performa, Accu-Check Performa Nano, IME-DC, Clever Chek, iCheck, Bionime, Сателлит Плюс) используются **электрохимические** методы. В большинстве электрохимических систем действует технология амперометрии, при которой измеряется сила тока, возникающая в ходе химической реакции между ферментом тестовой зоны и глюкозой крови.

Для проведения СКГ прежде всего должна быть получена капля крови. Для забора крови удобно пользоваться специальным устройством (автоматической ручкой-прокальвателем), позволяющим сделать

укол менее болезненно и автоматически. Ланцеты с треугольным кончиком, обычно используемые в лабораториях, делают укол болезненным, травмируют кожу, они непригодны для частых заборов крови. Укол лучше делать на боковой поверхности кончика пальца, где меньше нервных окончаний. Если руки перед забором крови вымыть теплой водой с мылом, нет необходимости дезинфицировать их спиртом или другим антисептиком. Примесь спирта или другой жидкости искажает результаты исследования – кожа должна быть сухой.

Помимо традиционных мест для получения капли крови из кончиков пальцев или мочек ушей можно использовать образцы капиллярной крови, полученные из альтернативных мест, таких как плечо, предплечье, область большого пальца на ладони, бедра или икры ног [18]. Но при этом следует помнить следующее. Кровь, полученная из пальца, может быть использована для проведения измерения в любое время. Капиллярная кровь из кончика пальца быстрее реагирует на изменения уровня глюкозы крови, нежели кровь из альтернативных мест. Поэтому измерение с использованием крови, полученной из альтернативных мест, рекомендуется только в стабильном состоянии (непосредственно перед приемом пищи или сном). И наоборот, не рекомендуется в ближайшее время после приема пищи, когда уровень глюкозы крови быстро повышается, после физической нагрузки, во время сопутствующих заболеваний (повышенная температура), при гипогликемии, вскоре после введения инсулина быстрого действия, когда уровень глюкозы крови может быстро снижаться.

Основными характеристиками работы глюкометров являются точность и воспроизводимость. Точность (правильность) прибора определяется как степень близости среднего значения, полученного на основании серии результатов измерений, к принятому референсному показателю (полученному в лабораторных условиях). Показателем точности обычно является значение систематической погрешности. Соответственно, при высокой точности прибора каждое из измерений может не соответствовать референсному, и разброс их может быть велик, однако среднее значение показателей максимально приближено к лабораторному. В свою очередь, воспроизводимость – это степень близости друг к другу результатов измерений. В идеальном случае значения, отражаемые прибором, должны быть и точными, и воспроизводимыми.

В 2003 г. Международная организация по стандартизации (International Organization for Standardization, ISO) предложила стандарт для систем мониторинга уровней глюкозы крови DIN EN ISO 15197 [19]. В соответствии с данным стандартом 95% полученных результатов гликемии должны укладываться в диапазон $\pm 0,8$ ммоль/л от результатов, полученных контрольным методом при концентрации глюкозы крови менее 4,2 ммоль/л, и в диапазон $\pm 20\%$ при уровне глюкозы крови 4,2 ммоль/л и более. Подавляющее большинство представленных на рынке глюкометров отвечает этому требованию минимальной приемлемой точности. Однако стоит иметь в виду, что в 5% случаев регистрируемые прибором значения могут значительно выходить за обозначенные пределы, что крайне нежелательно в ситуациях, требующих частого СКГ.

При оценке полученного показателя гликемии необходимо помнить, что на результат может влиять ряд факторов:

- Нужно учитывать разницу в содержании глюкозы в венозной, капиллярной и артериальной крови.
- Концентрация глюкозы на 10–15% выше в плазме, чем в цельной крови. Подавляющее большинство глюкометров, находящихся на российском рынке, откалиброваны по плазме.
- Попадание на пальцы частиц глюкозы (из фруктов, сока, меда или таблеток глюкозы, например, при купировании гипогликемии) приводит к ложнозавышенному результату. Поэтому необходимо вымыть руки перед проколом пальца.
- Протирание пальца спиртовой салфеткой может повлиять на результат. Поэтому лучше просто вымыть руки. Но если проводится дезинфекция кожи с помощью спирта (например, в медицинском учреждении), то перед проколом пальца необходимо дождаться, когда спирт испарится, или протереть палец сухой салфеткой.
- Кодирование тест-полосок. Значительная доля пациентов допускают ошибки в установке кода тест-полосок, что может привести к погрешности измерений уровня глюкозы крови как в сторону завышения, так и занижения показателя (в пределах от 37 до 29%) [20]. Следует отметить, что в настоящее время имеются глюкометры, не требующие установки кода (Contour TS, One Touch Select Simple, Accu-Check mobile).
- Внешние условия. Обычно приборы работают с приемлемой точностью на высоте до 3 тыс. м над уровнем моря при температуре 10–40°C и влажности 10–90%.
- Гематокрит. Наиболее точно большинство тест-полосок работает при значениях гематокрита в диапазоне 30–55% [21]. При низких значениях гематокрита (анемия, применение диализа) результаты завышаются, при высоких (полицитемия, выраженная дегидратация) – занижаются.
- Ацидоз может приводить к ложнозаниженным результатам измерения глюкозы крови, тогда как алкалоз завышает эти значения на глюкометре [22]. Это очень важно при диабетическом кетоацидозе, поэтому он является ограничением для использования практически всех глюкометров.
- Гиперлипидемия. Высокие концентрации холестерина (выше 18 ммоль/л) и триглицеридов (выше 34 ммоль/л) могут привести к занижению уровня гликемии [21].
- Концентрация кислорода в крови. При хронических обструктивных заболеваниях легких (при снижении насыщения крови кислородом) отмечается завышение показателей гликемии [23]. При повышенной оксигенации крови (у пациентов, получающих оксигенотерапию) уровень глюкозы в ней может оказаться заниженным.
- Прием лекарственных препаратов. Известен целый ряд лекарственных препаратов, прием которых должен учитываться при анализе данных СКГ. Влияние их может быть разным в зависимости от используемого фермента. К ним относятся: аскорбиновая кислота в концентрациях, значительно превышающих физиологические, ацетаминофен, L-допа [24], лекарственные препараты, содержащие другие углеводы (мальтоза, ксилоза, галактоза, икодекстрин), растворы для перитонеального диализа, некоторые иммуноглобулины [25].
- Истекший срок использования или неправильные условия хранения тест-полосок. Стойкость аппаратов и тест-полосок для СКГ может показаться очень высокой. Однако необходимо

всем осознать и признать, что достичь стабильной компенсации СД и особенно проводить интенсивную инсулинотерапию возможно только при СКГ. Но в конечном итоге это даст значительную экономию затрат на госпитализацию больного и лечение осложнений, которые развиваются в связи с плохим контролем заболевания.

Дневник СК

Существуют разные способы учета и последующей оценки результатов СКГ. Дневник – основной способ хранения показателей СКГ, применяемый повсеместно. Он служит базисом для самостоятельного лечения и его последующего обсуждения с врачом. Определяя уровень глюкозы постоянно в разное время в течение суток, обученный больной сам может менять дозы сахароснижающих препаратов или корректировать свое питание, добиваясь приемлемых значений глюкозы, позволяющих предотвратить в будущем развитие тяжелых осложнений.

Несмотря на простоту, значение такого способа учета результатов неоднозначно. Как у любого действия, рекомендуемого пациентам с СД, перед ведением дневника СК стоят совершенно определенные задачи:

- 1) накопить данные о колебаниях гликемии пациента с СД в зависимости:
 - от времени суток;
 - приемов пищи, ее объема и состава;
 - лечения (доз сахароснижающих препаратов);
 - физической активности и др.;
- 2) представить данные о гликемии, рационе питания (в том числе количестве углеводов), дозах сахароснижающих препаратов, физической активности и других значимых с точки зрения лечения СД событиях в удобной для понимания форме;
- 3) отразить частоту угрожающих здоровью и жизни пациентов событий, связанных с лечением СД, таких как гипогликемия, выраженная гипергликемия, кетоз и др.;
- 4) отразить действия, предпринимаемые пациентом для поддержания оптимальных показателей углеводного обмена.

У пациента с СД типа 1 структура дневника предусматривает наличие нескольких обязательных разделов: «Значения глюкозы крови», «Дозы вводимого инсулина», «Количество хлебных единиц» (углеводов пищи). В графе «Примечания» могут быть отражены случаи гипогликемии, сопутствующие заболевания, физическая активность, наличие кетоновых тел, уровень артериального давления и т.д. В дневнике больного СД типа 2, не получающего инсулин, соответственно, имеется графа «Сахароснижающие препараты», графа «Хлебные единицы» отсутствует, а также должна быть предусмотрена возможность периодической регистрации массы тела. При каждом посещении врача больному следует показывать ему дневник СК и обсуждать возникающие проблемы.

СК глюкозурии

Определение глюкозы в моче применяется уже на протяжении почти 100 лет. Наряду с такими преимуществами, как дешевизна, неинвазивность, безболезненность, оно имеет и ряд недостатков. Неудовлетворительная корреляция между глюкозурией и гликемией связана обычно с незнанием больным своего почечного порога для глюкозы, с колебаниями времени после последнего мочеиспускания и колебаниями гликемии в течение этого времени. СК глюкозурии неинформативен при очень низком и очень высоком

пороге, при терминальной стадии диабетической нефропатии, сопутствующих заболеваниях почек из-за изменения реабсорбции в почечных канальцах, заболеваниях мочевого пузыря с его неполным опорожнением и искажением результата за счет остаточной мочи. Определение суточной глюкозурии дает только общее представление о состоянии компенсации заболевания или выраженности его декомпенсации. Так, аглюкозурия может свидетельствовать об относительно хорошей его компенсации, но в то же время не позволяет судить о возможных гипогликемических уровнях глюкозы в крови. Если в суточной моче выявляется значительная глюкозурия, то это лишь свидетельствует о декомпенсированном состоянии, но не дает информации, когда именно и в какой степени гликемия превышала почечный порог, и, соответственно, не дает возможности корректировать дозу инсулина. Поэтому в настоящее время СК глюкозурии практически не используется.

СК кетоновых тел

Кетоновые тела (ацетон) в моче больные должны определять при высокой гликемии (несколько определений подряд выше 14 ммоль/л), сопутствующих заболеваниях, особенно с повышением температуры, при тошноте и рвоте – это позволяет своевременно диагностировать декомпенсацию СД и предотвратить диабетическую кому. Последние годы появились глюкометры (Ortium Xseed), которые дают возможность с помощью специальных тест-полосок определять уровень кетоновых тел в крови, что позволяет еще раньше диагностировать декомпенсацию углеводного обмена.

Эффективность СК

Эффективность СК можно оценить по суррогатным параметрам (например, по влиянию результатов СКГ на принятие решения об изменении лечения) или по конечным точкам (степень улучшения показателей под влиянием того или иного режима СКГ). Самым крупным исследованием, посвященным изучению влияния хорошего контроля СД, в том числе СКГ, на частоту и степень тяжести поздних осложнений, явилось многоцентровое исследование DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) [26]. Оно проводилось с 1982 по 1993 г. в 29 диабетологических центрах США и Канады. В исследовании участвовал 1441 больной СД типа 1, пациенты были разделены на две группы. Одним пациентам назначалась традиционная инсулинотерапия, другим – интенсивная. Целью традиционной терапии была клиническая компенсация – отсутствие симптомов гипергликемии, кетонурии, частых и тяжелых гипогликемий. Достигалось это за счет одной или двух инъекций инсулина, не очень частого СКГ, обучения принципам диеты. Больные, как правило, не проводили ежедневной самостоятельной коррекции доз инсулина, обследование выполнялось 1 раз в 3 месяца. При интенсивной терапии преследовались те же клинические цели, а кроме того, поддержание гликемии, максимально приближенной к уровню здоровых людей (3,9–6,7 ммоль/л перед едой и менее 10 ммоль/л после еды). Интенсивная терапия предусматривала режим многократных инъекций инсулина (3 и более в день) или использование носимого дозатора инсулина (помпы), частый (4 и более раз в день) СКГ, обучение больных принципам самостоятельной адаптации доз инсулина. Больные посещали свой центр ежемесячно, кроме того, осуществлялся регулярный телефонный контакт с врачом. На протя-

Таблица 4. Зависимость степени компенсации углеводного обмена от ведения ДД и частоты СКГ

	Все пациенты				HbA _{1c} через 15 лет	Группа интенсивного наблюдения	Группа традиционного наблюдения
	До обучения	Через 1 год	Через 7 лет	Через 15 лет		Через 15 лет после обучения	
Ведут ДД, %	0	68	33	29	8,3±1,5	42	22**
Не имеют ДД, %	0	32	67	76	9,4±1,9*	58	78**

* $p < 0,01$ по сравнению с ведущими ДД, ** $p < 0,05$ при сравнении групп.

Таблица 5. Частота СКГ в зависимости от интенсивности наблюдения через 15 лет после обучения

	Группа интенсивного наблюдения	Группа традиционного наблюдения
Проводят СКГ, %	100	75
Средняя частота СКГ (1 раз в день)	26,1±17,7*	10,3±9,5
Регулярные определения гликемии (более 2 раз в неделю), %	79**	27
HbA _{1c} , %	7,9±1,1**	9,3±1,9

* $p < 0,001$, ** $p < 0,001$ при сравнении групп.

жении всего исследования показатель HbA_{1c} в группе интенсивного лечения поддерживался на уровне, близком к 7%, тогда как в группе с традиционной инсулинотерапией он был около 9% (таким же, как исходный). Было показано, что развитие и прогрессирование диабетической ретинопатии в группе интенсивной терапии снизилось почти на 60%, тяжелой непролиферативной и пролиферативной ее форм, требующих лазеркоагуляции, – на 1/2. В результате интенсивной терапии на 34–56% снизилась частота диабетической нефропатии, оцениваемая по экскреции белка с мочой. Также статистически достоверно снизилась частота клинической нейропатии (на 60%) и макрососудистых осложнений (на 41%) в этой группе.

В настоящее время большинство исследований доказали эффективность программ обучения больных и СКГ в отношении ряда клинических, метаболических и медико-социальных параметров [2, 27, 28]. Имеются и отечественные исследования по длительному наблюдению больных после обучения и результатам динамики разных показателей, а также частоты развития поздних осложнений СД типа 1 [29]. С 1990 по 2005 г. в Эндокринологическом научном центре наблюдали группу больных СД типа 1 после программы лечения и обучения с целью поиска и оценки факторов, определяющих возможность поддержания компенсации углеводного обмена на долгосрочной основе. Наиболее интересной является оценка эффективности длительного наблюдения больных СД типа 1 по параметрам поведения, связанного с диабетом. Она проводилась по следующим показателям: наличие дневника диабета (ДД) с записями, частота СК (число измерений за последние 4 нед, частота самостоятельного изменения дозы инсулина). До обучения ни один больной не вел ДД. Через 1 год после программы обучения 68% пациентов имели ДД с записями результатов СК, количества хлебных единиц (оценка углеводов в пище), доз инсулина и других необходимых показателей (HbA_{1c}, эпизоды гипогликемий и т.д.). Через 7 и 15 лет после программы обучения число таких пациентов уменьшилось и составило 33 и 29% соответственно (табл. 4). У больных, ведущих ДД, HbA_{1c} был достоверно ниже (8,3±1,5%), чем у пациентов без ДД (9,4±1,9%; $p < 0,01$). Следует отметить, что в группе интенсивного наблюдения число больных, ведущих ДД, было достоверно выше.

До обучения никто из больных не проводил СК, через 1 год после программы обучения около 60% больных выполняли его более 2 раз в сутки ежедневно. Че-

рез 15 лет после обучения число таких пациентов составило 43%. У них наблюдался значительно более низкий уровень HbA_{1c} (8,4±1,9%), чем у пациентов, проводящих измерения менее 2 раз в сутки (9,7±1,8%; $p < 0,01$). Была установлена отрицательная корреляционная связь уровня HbA_{1c} с частотой самостоятельных измерений гликемии ($r = -0,489$; $p < 0,001$). Таким образом, проведение СКГ с достаточной частотой в сочетании с адаптацией доз инсулина соответственно этим показателям является важным аспектом для поддержания компенсации углеводного обмена. Были также выявлены различия в частоте СКГ по группам. Данный показатель в группе больных с интенсивным длительным наблюдением был достоверно выше и составил в среднем 26,1±17,7 раза в неделю по сравнению с группой традиционного наблюдения – 10,3±9,5 раза в неделю; $p < 0,001$ (табл. 5). Также были выявлены статистически достоверные различия по группам в числе пациентов, проводящих регулярный СКГ: 79% при интенсивном наблюдении, в то время как в группе традиционного наблюдения – 27% ($p < 0,01$). Следовательно, необходимым компонентом в организации интенсивного длительного наблюдения является оценка качества проведения СКГ, включающая достаточную частоту измерений, изменение доз инсулина в зависимости от данных показателей, заполнение ДД.

Новые методы контроля гликемии

В некоторых случаях, когда требуется очень частое определение глюкозы крови (например, подозрение на гипогликемию), может быть установлено устройство, которое будет измерять глюкозу постоянно. Для этого в подкожный жир вводится сенсор, который соединяется с небольшим прибором, постоянно носимым больным. Сенсор может работать в течение 3–5 дней. Он определяет глюкозу в тканевой жидкости и переводит эти значения в глюкозу крови (для этого необходимо несколько раз в день вносить в данное устройство результаты измерений, сделанных на обычном глюкометре). Непрерывное мониторирование гликемии (НМГ) – относительно новая технология наблюдения за больными СД [30]. Сенсор для НМГ измеряет уровень глюкозы каждые 5 мин и передает эти данные в устройство для хранения. НМГ можно подразделить на профессиональное («слепое») и персональное (пользовательское, или мониторингирование в режиме реального времени). Профессиональное НМГ – это в первую очередь диагностическая процедура. Ее смысл состоит в получении до-

стоверной информации об истинном состоянии углеводного обмена у пациента на фоне его обычной жизнедеятельности. Таким образом, прибор для подобного исследования должен оказывать минимальное влияние на поведение человека, а его использование не должно быть сопряжено с необходимостью длительного интенсивного обучения пользователя. Фактически пользователь не должен менять в своей жизни ничего до момента расшифровки результатов исследования.

Персональное НМГ в режиме реального времени преследует иные цели: в первую очередь оно должно предотвратить наступление гипо- или гипергликемии в максимально возможном числе случаев. Именно поэтому производители стараются оснастить приборы интуитивно-понятным интерфейсом; все используемые в настоящее время устройства отображают подробный график изменений гликемии во времени, подают сигналы тревоги о выходе гликемии за пределы индивидуальных целевых показателей, а также обладают другими функциями. Для получения эффекта от использования таких приборов пациент должен быть обучен принципам рационального реагирования на сигналы тревоги, правилам интерпретации результатов мониторингования, в том числе за длительные промежутки времени, а также правилам работы с прибором (калибровки, внесения данных об инсулинотерапии и еде и др.). Таким образом, при НМГ получают информацию об уровнях гликемии, кривых гликемических показателей и динамике, на которые оказывают влияние прием препаратов, пища, стрессы, физические нагрузки и другие факторы. Пока эти устройства достаточно дороги и имеют ряд технических недостатков, но со временем могут появиться простые неинвазивные методы СКГ.

Учитывая, что СД является хроническим заболеванием, которое требует длительного амбулаторного наблюдения за больными, эффективная его терапия на современном уровне предусматривает обязательное проведение СКГ. Наиболее оптимальный способ СКГ следует подбирать индивидуально для каждого пациента с СД, в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии и других факторов. Однако необходимо помнить, что сам по себе СКГ не улучшает компенсации, это происходит лишь в том случае, если обученный пациент использует его результаты как отправную точку для принятия правильных решений в отношении значимых для лечения СД событий (питание, физическая активность, доза сахароснижающих препаратов и др.). Именно в этом случае СКГ будет оказывать наиболее существенное влияние на результаты лечения.

Литература

1. Дедов И.И., Суркова Е.В., Майоров А.Ю. и др. *Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом*. М.: Реафарм, 2004.
2. Суркова Е.В., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. *Обучение больных сахарным диабетом. Руководство для эндокринологов*. Под ред. И.И. Дедова, М.: Медицина для Вас, 2007.
3. *Терапевтическое обучение больных. Программы непрерывного обучения для работников здравоохранения в области профилактики хронических заболеваний. Отчет рабочей группы ВОЗ*, 1998.
4. Старостина Е.Г., Галстян Г.Р., Дедов И.И. *Современные методы и средства самоконтроля обмена веществ при сахарном диабете. Проблемы эндокринологии*. 1994; 1: 36–9.
5. *Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика*. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, М.: Медицинское информационное агентство, 2011.
6. American Diabetes Association. *Standards of medical care in diabetes-2012*. *Diabetes Care* 2012; 35 (Suppl. 1): S11–63.

7. Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr et al. (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group). *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.
8. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. (ADVANCE Collaborative Group). *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
9. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. (VADT Investigators). *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–39.
10. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-й выпуск*. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. *Сахарный диабет*. 2011; прил. к № 3.
11. Monnier L, Lapinski H, Colette C. *Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients: Variations with increasing levels of HbA_{1c}*. *Diabetes Care* 2003; 26: 881–5.
12. *Сахарный диабет: острые и хронические осложнения*. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, М.: Медицинское информационное агентство, 2011.
13. Parkin CG, Hinmen D, Campbell RK et al. *Effective Use of Paired Testing in Type 2 Diabetes*. *The Diabetes educator* 2009; 35: 915–27.
14. Aakre KM, Watine J, Bunting PS et al. *Self-monitoring of blood glucose in patients with diabetes who do not use insulin – are guidelines evidence-based?* *Diabet Med* 2012; 29: 1226–36.
15. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II et al. *Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin*. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD005060.
16. *Guideline for Management of Postmeal Glucose*. *International Diabetes Federation* 2007.
17. *Guideline for Management of Postmeal Glucose*. *International Diabetes Federation* 2011.
18. Haupt A, Berg B, Paschen P et al. *The effects of skin temperature and testing site on blood glucose measurements taken by a modern blood glucose monitoring device*. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 597–601.
19. *International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems. Requirements for blood-glucose monitoring system for self-testing in managing diabetes mellitus. Reference number ISO 15197: 2003 (E)*. Geneva: International Organization for Standardization 2003.
20. Raine CH, Schrock LE, Edelman SV et al. *Significant insulin dose errors may occur if blood glucose results are obtained from miscoded meters*. *J Diabetes Sci and Technology* 2007; 1: 205–10.
21. Grinsberg BH. *Factors Affecting Blood Glucose Monitoring: Sources of Errors in Measurement*. *J Diabetes Sci and Technology* 2009; 3: 903–13.
22. Tomyusbkina K, Nichols JH. *Glucose Meters: A Review of Technical Challenges to Obtaining Accurate Results*. *J Diabetes Sci and Technology* 2009; 3: 971–80.
23. Ervin KR, Kiser EJ. *Issues and implications in the selection of blood glucose monitoring technologies*. *Diabetes Technol Ther* 1999; 1: 3–11.
24. Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE. *Clinical chemistry: principles, procedures, correlations*. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2005; p. 275.
25. Schleis TG. *Interference of maltose, icodextrin, galactose, or xylose with some blood glucose monitoring systems*. *Pharmacotherapy* 2007; 2: 1313–21.
26. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
27. Muhlhauser I, Berger M et al. *Patient education – evaluation of a complex intervention*. *Diabetologia* 2002; 45: 1723–33.
28. Plank J, Köhler G, Rakovac I et al. *Long-term evaluation of a structured outpatient education programme for intensified insulin therapy in patients with Type 1 diabetes: 12-year follow-up*. *Diabetologia* 2004; 47: 1370–5.
29. Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Двойнишникова О.М. и др. *Терапевтическое обучение в России: результаты 15-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 1 типа*. *Сахарный диабет*. 2005; 3: 52–8.
30. Hermanides J, Phillip M, DeVries JH. *Current application of continuous glucose monitoring in the treatment of diabetes: pros and cons*. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl. 2): S197–201.

Клиническая эффективность разных форм непрерывного образования пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью

Г.П.Арутюнов, А.В.Евзерихина, А.К.Рылова, В.И.Лобзева
ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ

Резюме. Данные многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют, что во многих развитых странах хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных прогрессирующих и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы. В настоящий момент достаточно остро стоит вопрос кардиореабилитации таких пациентов. Целью нашего исследования было изучение влияния разных форм структурированного обучения в специальных школах для больных с ХСН на клиническое течение и прогноз заболевания.

Материалы и методы: исследование состояло из двух этапов, в него были включены 158 пациентов с ХСН II–III функционального класса. Проводилась оценка выживания полученных знаний, клинического состояния по шкале оценки клинического состояния, дистанции 6-минутной ходьбы, качества жизни по Миннесотскому опроснику, приверженности проводимой терапии, частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, обращаемости в поликлинику, частоты смертельных исходов, уровня высокочувствительного С-реактивного белка, функции левого желудочка по результатам эхокардиографии.

Результаты: применение интерактивного обучения позволило значительно повысить приверженность пациентов лечению ($\Delta=5\%$), что в свою очередь значительно улучшило их клиническое состояние, качество жизни, показатели теста 6-минутной ходьбы и функцию левого желудочка, а также снизило количество госпитализаций в связи с декомпенсацией кровообращения (в 1,6 раза) и обращаемость в поликлинику (до 0,5 раза в месяц). Таким образом, применение интерактивного обучения пациентов является неотъемлемой частью кардиореабилитационных мероприятий у пациентов с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, кардиореабилитация, интерактивное обучение пациентов, приверженность лечению.

Clinical efficacy of various forms of continuing education of patients with chronic heart failure

G.P.Arutyunov, A.V.Evzerikhina, A.K.Rylova, V.I.Lobzeva
The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov (RNRMU)

Summary. Data from numerous epidemiological studies indicate that in many developed countries, heart failure is one of the most common, progressive and predictive of adverse complications of diseases of the cardiovascular system. At the moment, that is a rather acute problem of cardiac rehabilitation of such patients. The purpose of our study was to investigate the effect of various forms of structured learning in special schools for CHF patients on the clinical course and prognosis. Materials and Methods: This study consisted of two phases, including 158 patients with chronic heart failure II–III FC. Evaluated the survival of the knowledge, clinical status, distance of a 6-minute walk, Minnesota QoL questionnaire, adherence to therapy, the frequency of hospital admissions for heart failure decompensation, referral to the clinic, the frequency of deaths, the level of CRP, LV function the results of echocardiography. The results: the use of interactive learning will significantly improve patient compliance to treatment ($\Delta=5\%$), which in turn significantly improved the clinical condition of patients, quality of life, performance test, 6-minute walk, and left ventricular function, as well as reduced the number of hospitalizations with circulatory decompensation (1.6-times), and uptake to the clinic (up to 0.5 times a month). Thus, the use of interactive patient education is an integral part of the cardiorehabilitation events in patients with CHF.

Key words: chronic heart failure, cardiac rehabilitation, interactive patient education, treatment adherence.

Сведения об авторах

Арутюнов Григорий Павлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ

Евзерихина Анжелика Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ. E-mail: angelika@ossn.ru

Рылова Анна Константиновна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ

Лобзева Валентина Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней и общей физиотерапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ

В настоящее время к проблеме хронической сердечной недостаточности (ХСН) обращено внимание кардиологов и терапевтов в связи с увеличением числа пациентов с высоким уровнем инвалидизации и высокой смертностью при этой патологии.

Согласно результатам эпидемиологического исследования ЭПОХА–О–ХСН, основанного на анализе обращений 4586 больных с признаками ХСН в медицинские учреждения, 2/3 (63%) из них обращаются за помощью в стационар и лишь 1/3 (37%) – в поли-

Таблица 1. Характеристика пациентов I этапа исследования

Показатель	1-я группа – СО (n=80)	2-я группа – ИО (n=78)
М.; Ж., n (%)	32 (40,0); 48 (60,0)	31 (39,7); 47 (60,3)
Возраст, лет±m	68,3±4,5	69,1±5,1
Длительность ХСН, годы±m	3,8±0,6	3,4±0,8
II ФК ХСН (НУНА), n (%)	21 (26,3)	20 (25,6)
III ФК ХСН (НУНА), n (%)	59 (73,7)	58 (74,4)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	55 (68,8)	54 (69,2)
Стенокардия напряжения III ФК, n (%)	15 (18,8)	15 (19,2)
Стенокардия напряжения II ФК, n (%)	17 (21,3)	16 (20,5)
ОНМК (ТИА) в анамнезе, n (%)	21 (26,3)	22 (28,2)
Артериальная гипертония, n (%)	78 (97,5)	77 (98,7)
Мерцательная аритмия, n (%)	30 (37,5)	31 (39,7)
Сахарный диабет типа 2, n (%)	25 (31,3)	25 (32,1)
6-минутный тест (M±m), %	262,5±67,6	259,1±68,4
Средний балл КЖ по Миннесотскому опроснику (M±m)	77,2±6,9	75,8±5,8
Средний балл ШОКС (M±m)	6,6±1,4	6,6±1,4

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака; здесь и в табл. 2: М. – мужчины, Ж. – женщины.

клинику. Объяснением этому факту может служить предположение, что больные с начальными стадиями ХСН попросту не обращаются к врачам (в поликлинику), а обращаются за помощью уже в тех ситуациях, когда декомпенсация становится клинически выраженной и требует госпитализации и стационарного лечения [1–4].

Анализ причин госпитализаций больных с ХСН, проводимый в ряде исследований [5–9], показал, что в большинстве случаев их можно было предотвратить с помощью определенных вмешательств. Так, более 1/2 госпитализаций по поводу усиления симптомов ХСН обусловлено несоблюдением больными предписанной медикаментозной терапии и/или диеты, в частности, избыточным количеством принятого с пищей хлорида натрия. Многочисленные исследования, проводимые в странах Западной Европы и США [10–12], выявили, что низкая приверженность больных лечению отмечается у 18–27% больных, а среди пожилых пациентов достигает 50% (по некоторым данным, даже 90%).

Среди основных причин невыполнения врачебных предписаний – низкая информированность пациента о своем заболевании, незнание больными и их родственниками элементарных методов и правил контроля и самоконтроля, пренебрежительное отношение к созданию атмосферы здорового образа жизни и прочие объективные и субъективные факторы.

Очевидно, что в сложившейся ситуации необходим поиск новых путей коррекции состояния больных, страдающих ХСН. Одним из перспективных методов такой коррекции является проведение школ для пациентов с ХСН.

Целью нашего исследования было изучение влияния разных форм структурированного обучения в специальных школах для больных с ХСН на клиническое течение и прогноз заболевания.

Материалы и методы исследования

Исследование состояло из двух этапов. На I этапе оценивалось влияние стандартного (СО) и интерактивного обучения (ИО) на клиническое состояние больных с ХСН. Продолжительность этапа – 12 мес. На II этапе было проведено сравнение эффективности повторного курса ИО пациентов с ХСН и его со-

четания с «агрессивным» медицинским контролем и физической реабилитацией. Продолжительность этапа – 12 мес.

В исследование были включены 158 пациентов с ХСН ишемического генеза II–III функционального класса (ФК) по классификации НУНА (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация – New York Heart Association) в возрасте до 75 лет. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Пациенты получали регулярную адекватную терапию ХСН ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/блокаторами рецепторов ангиотензина, диуретиками, β-блокаторами и при необходимости – дигоксином, нитратами.

У всех пациентов оценивались такие параметры, как выживание полученных знаний, клиническое состояние по шкале оценки клинического состояния (ШОКС), дистанция 6-минутной ходьбы, качество жизни (КЖ) по Миннесотскому опроснику, приверженность проводимой терапии, частота госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, обращаемость в поликлинику, частота смертельных исходов, уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), функция левого желудочка (ЛЖ) по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ).

На I этапе исследования пациенты были рандомизированы в две группы: группу СО (n=80) и группу ИО (n=78). И в 1-й, и во 2-й группе с пациентами проводились занятия, на которых они получали информацию о заболевании, обучались навыкам самоконтроля, а также получали рекомендации к занятиям физическими упражнениями.

СО включало 2 занятия: 1 – в стационаре перед выпиской и 1 – на амбулаторном этапе. Продолжительность каждого занятия составляла 90 мин. Всем пациентам выдавали печатные методические руководства с информацией о содержании текущего занятия и самоконтроле. ИО включало опрос после каждого занятия, решение ситуационных задач и выполнение тестовых заданий. Пациенты 1 и 2-й групп посещали врача спустя 3, 6, 9, 12 мес. Все они на протяжении исследования вели дневники самоконтроля, в которых ежедневно регистрировали принятые препараты, вес, артериальное давление, частоту сердечных сокращений и продолжительность выполнения физических упражнений.

Показатель	3-я группа – ИО и контроля (n=33)	4-я группа – ИО и АК (n=35)
М.; Ж., n (%)	13 (39,4); 20 (60,6)	14 (40,0); 21 (60,0)
Возраст, лет±m	70,2±4,7	70,3±4,9
Длительность ХСН, годы±m	3,6±0,5	3,5±0,7
I ФК ХСН (НУНА), n (%)	2 (6,1)	3 (8,6)
II ФК ХСН (НУНА), n (%)	14 (42,4)	13 (37,1)
III ФК ХСН (НУНА), n (%)	17 (51,5)	19 (54,3)
6-минутный тест (M±m), %	302,9±79,1	296,1±84,7
Средний балл КЖ по Миннесотскому опроснику, M±m	59,4±5,4	60,1±6,2
Средний балл ШОКС (M±m)	5,7±1,5	5,8±1,7
ФВ (M±m), %	43,4±3,1	43,1±3,4
СРБ (M±m), мг/л	5,6±1,2	5,4±1,5

Группы больных	Исходно	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
СО (n=80)	8,7±1,1*	7,8±0,8	5,9±1,6	5,4±1,1	4,7±1,1**
ИО (n=78)	9,2±0,9*	8,9±0,7	8,7±0,9	8,3±0,8	8,2±0,8**

*p<0,001 по сравнению с исходными данными; **p<0,001 между группами; *p=0,002 между группами.

Через 12 мес наблюдения пациенты 2-й группы были распределены еще в две – 3 и 4-ю группы. Характеристика пациентов II этапа представлена в табл. 2. Пациенты 3-й группы продолжали обучение в интерактивной форме. Больных, вошедших в 4-ю, обучали, используя интерактивные методы в сочетании с «агрессивным» контролем (АК). Пациенты этой группы должны были ежедневно выполнять физические упражнения по разработанным протоколам. Кроме того, по телефону 1 раз в месяц с ними обсуждалось их самочувствие, давались ответы на возникшие вопросы. Обязательным являлись контроль веса, артериального давления, частоты сердечных сокращений, а также контролировались регулярность и правильность выполнения физических нагрузок.

Толерантность к физическим нагрузкам (ТФН). Показатель определялся по результатам стандартного 6-минутного теста ходьбы.

Оценка КЖ. КЖ оценивали в баллах с помощью Миннесотского опросника.

Оценка клинического состояния. Для оценки клинического статуса пациентов с ХСН была использована ШОКС в модификации В.Ю.Марева.

Оценка выживаемости полученных знаний. Пациентов, прошедших обучение в школе, сразу после обучения и далее, на визитах 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 мес, опрашивали для оценки выживаемости полученных знаний, используя специально разработанный опросник, содержащий 10 вопросов, касающихся причин возникновения ХСН, клинических проявлений заболевания, медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Выживаемость знаний оценивалась по количеству правильных ответов, т.е. за каждый правильный ответ пациент получал по 1 баллу. Максимально он мог набрать 10 баллов.

Определение уровня вч-СРБ. Определение вч-СРБ проводилось иммунотурбидиметрическим методом с помощью тест-карт фирмы Biosystems (Испания), нижний предел обнаружения – 0,25 мг/л. Уровень вч-СРБ определялся у пациентов при включении в исследование, затем на визитах 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 мес.

Исследование ЭхоКГ. Исследование проводилось на аппарате Vivid 3 Pro фирмы «Дженерал Электрик» при включении пациентов на визитах 12 мес (в конце

I этапа исследования) и 24 мес (в конце II этапа). Рассчитывали конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, которые индексировались к площади поверхности тела (ИКДО, ИКСО, мл/м²), фракция выброса (ФВ) ЛЖ (%).

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистической программы БИОСТАТ. Рассчитывали значение среднего арифметического и стандартного отклонения (M±m). Достоверность различий между группами определяли по критерию Стьюдента при p<0,05. Взаимосвязь параметров оценивали путем расчета коэффициента корреляции r при уровне безошибочного прогноза более 95% (p<0,05).

Результаты и обсуждение I этап исследования Выживаемость знаний

Исходно после проведенных занятий уровень знаний пациентов в группах сравнения существенно не различался (табл. 3). В дальнейшем в группе СО наблюдалось постепенное снижение балльной оценки выживаемости знаний, спустя 12 мес этот показатель уменьшился в 1,9 раза по сравнению с исходным уровнем (p<0,001). Полученные данные говорят о низкой выживаемости знаний у пациентов этой группы.

В группе пациентов ИО показатель, отражающий выживаемость знаний, к 12 мес наблюдения также уменьшился, но в меньшей степени по сравнению с группой СО. Таким образом, в группе ИО выживаемость знаний оказалась существенно лучше, чем в группе СО (p<0,001).

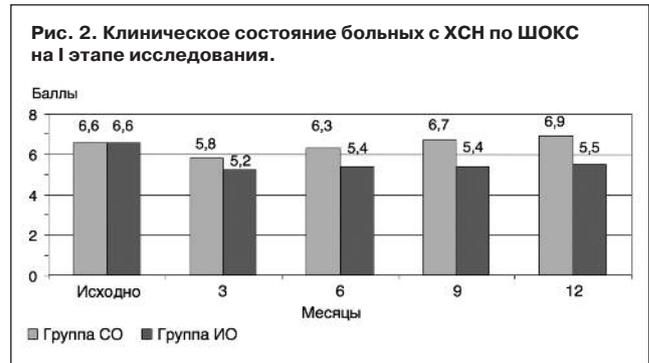
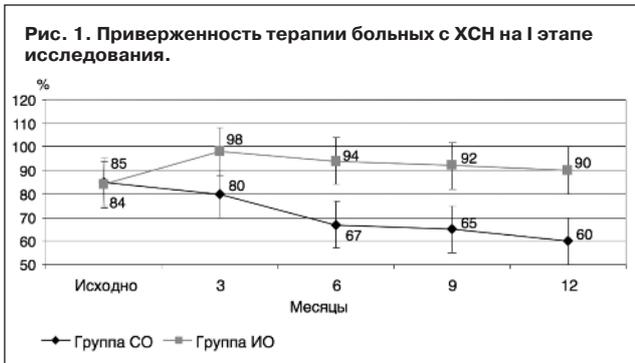
Оценка приверженности терапии

Анализ дневников самоконтроля, результаты которого представлены на рис. 1, показал, что до конца I этапа исследования у пациентов группы ИО сохраняется приверженность терапии на уровне 90–98%, в то время как приверженность терапии у пациентов группы СО снижается: к 3-му месяцу она достигает 80%, к 6-му – 67% и в конце исследования – 60%. Таким образом, в группе СО к концу исследования отмечается снижение приверженности терапии, показатель уменьшается по сравнению с исходным уровнем на

Таблица 4. Динамика КЖ на I этапе исследования (баллы)

Группы больных	Исходно	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
СО (n=80)	77,2±6,9	62,8±8,1*	63,7±6,4	65,2±5,7	65,3±6,9**
ИО (n=78)	75,8±5,8	57,6±7,8*	59,4±5,9	60,3±5,8	60,2±5,7**

* $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными, ** $p < 0,001$ между группами.



15% ($p=0,035$). В группе же ИО, наоборот, отмечается достоверный рост приверженности терапии – с 84% в начале исследования до 98% спустя 3 мес с последующим умеренным снижением до 90% к концу I этапа, что достоверно выше по сравнению с исходным уровнем ($p=0,006$). Следовательно, ИО сохраняет приверженность пациентов с ХСН терапии на достаточно стабильном уровне на протяжении 12 мес.

В конце I этапа исследования приверженность лечению в группе ИО была достоверно выше, чем в группе СО ($p < 0,001$).

Влияние разных видов обучения на ФК ХСН

На момент включения группы больных не различались по ФК ХСН. В группе СО пациентов со II ФК был 21 (26,3%) человек, с III ФК – 59 (73,7%) человек. В среднем ФК в этой группе составил $2,73 \pm 0,4$. В группе ИО пациентов ХСН II ФК была у 20 (25,6%) пациентов, III ФК ХСН – у 58 (74,4%); в среднем ФК составил в этой группе $2,75 \pm 0,5$.

В группе СО ФК ХСН к 12 мес наблюдения не претерпел существенных изменений и составил $2,86 \pm 0,5$ ($p=0,1$). На фоне ИО и стабильной приверженности пациентов лечению средний ФК ХСН в этой группе больных снизился до $2,38 \pm 0,7$ ($p < 0,001$). И так, к концу I этапа отмечались достоверные различия функционального состояния пациентов этих двух групп ($p < 0,001$).

Динамика клинического состояния по ШОКС

На рис. 2 представлены данные об изменении клинического состояния пациентов с ХСН по ШОКС. В группе СО балльная оценка клинического состояния пациентов на протяжении 12 мес наблюдения оставалась на исходном уровне: $6,6 \pm 1,4$ балла при включении в исследование и $6,9 \pm 1,5$ балла спустя 12 мес.

В то время как пациенты группы ИО продемонстрировали статистически достоверное улучшение клинического состояния к 12-му месяцу наблюдения, балльная оценка клинического состояния, исходно равная $6,6 \pm 1,4$, снизилась в этой группе до $5,5 \pm 1,8$ ($p=0,001$).

Динамика результатов теста 6-минутной ходьбы

В группе СО мы не выявили существенных изменений дистанции 6-минутной ходьбы. Исходно она равнялась $262,2 \pm 67,6$ м, а через 12 мес – $253,5 \pm 76,8$ м ($p=0,4$). В группе ИО дистанция, в среднем пройденная



пациентами за 6 мин, существенно увеличилась от $259,1 \pm 68,4$ м в начале исследования до $319,9 \pm 103,9$ м к концу I этапа ($p < 0,001$).

Оценка КЖ по Миннесотскому опроснику

Информативными оказались результаты оценки КЖ при помощи Миннесотского опросника. Данные представлены в табл. 4.

При оценке КЖ отмечено его улучшение и в 1-й, и во 2-й группах. Уже к 3-му месяцу наблюдения за пациентами балльная оценка достоверно снизилась в каждой из групп. Показатель достоверно уменьшился в этих группах ($p < 0,001$). Достигнутый результат сохранялся до окончания I этапа исследования.

Частота госпитализаций больных

Перед включением в исследование у всех пациентов мы оценили количество госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН за предыдущий год и сопоставили его с количеством госпитализаций в течение последующего периода наблюдения.

В целом к 12-му месяцу наблюдения количество госпитализаций достоверно снизилось в каждой из двух групп по сравнению с предыдущим годом (рис. 3). В группе СО было зарегистрировано 92 госпитализации (снижение на 30,9%). Оценке подверглись данные о частоте госпитализаций у 69 пациентов. Дважды в течение года госпитализировались 22 (31,8%) пациента, остальные 47 (68,2%) – однократно. В группе ИО за 12 мес было зарегистрировано 78 госпитализаций (снижение на 39,1%). Оценке подверглись данные о госпитализации 72 пациентов. Из них 3 (4,2%) пациента не имели госпитализа-

Таблица 5. Распределение причин смертельных исходов по группам на I этапе исследования

Причины смерти	Группа СО, n (%)	Группа ИО, n (%)
ОИМ	3 (3,8)	2 (2,6)
ОНМК	2 (2,5)	2 (2,6)
Внезапная смерть	1 (1,3)	1 (1,3)
Декомпенсация ХСН	1 (1,3)	0 (0)
Всего	7 (8,8)	5 (6,4)

Примечание. ОИМ – острый инфаркт миокарда.

Таблица 6. Результаты ЭхоКГ на I этапе исследования

Показатель	Исходно		12 мес	
	Группы			
	СО (n=80)	ИО (n=78)	СО (n=69)	ИО (n=72)
ФВ, %	37,2±4,1	36,7±4,2	39,9±3,3	43,2±3,3
ИКДО, мл/м ²	130,2±13,7	130,1±14,6	127,7±14,7	120,0±13,8
ИКСО, мл/м ²	86,6±13,1	87,0±15,0	84,1±12,4	79,8±12,4
IVRT, мс	120,5±7,3	121,0±11,8	118,7±6,6	115,0±3,8
Е/А	0,75±0,11	0,76±0,11	0,82±0,08	0,90±0,13

ций в течение 12 мес наблюдения, 49 (68,1%) госпитализировались однократно и 20 (25,7%) госпитализировались дважды.

При сопоставлении данных о числе госпитализаций по поводу прогрессии ХСН в группах СО и ИО в конце I этапа исследования установлено, что число госпитализаций в группе ИО было достоверно ниже ($p=0,049$).

Обращаемость в поликлинику

У всех пациентов, включенных в исследование, оценивалось количество обращений к врачу поликлиники в месяц. Исходные данные пациентов I этапа исследования взяты из поликлинических карт пациентов. Согласно записям в амбулаторных картах, пациенты двух групп обращались в поликлинику с одинаковой частотой: 1,7±0,6 и 1,7±0,5 раза в группах СО и ИО соответственно. Через полгода отмечено достоверное снижение этого показателя в каждой из групп до 0,6±0,4 и 0,52±0,3 ($p<0,05$) соответственно. Однако к 12-му месяцу наблюдения в группе СО отмечается рост обращаемости к врачу поликлиники до 1,1±0,4 раза в месяц ($p=0,01$). В группе ИО этот показатель продолжал снижаться и составил 0,49±0,3 раза в месяц ($p<0,01$).

Таким образом, пациенты группы ИО обращались к врачу в поликлинику 1 раз в 2 мес, что достоверно реже, чем в группе СО ($p=0,015$).

Оценка частоты смертельных исходов

В течение 12 мес умерли 12 пациентов – 7 в группе СО и 5 в группе ИО. Распределение причин смертельных исходов по группам представлено в табл. 5.

Хотя не обнаружено существенных различий частоты смертельных исходов в анализируемых группах, следует отметить, что в группе ИО декомпенсация кровообращения не явилась причиной смерти ни в одном случае.

Результаты ЭхоКГ-исследования

В начале и конце I этапа наблюдения всем пациентам проводилась ЭхоКГ. Анализ данных, приведенных в табл. 6, показал, что на фоне ИО отмечается достоверное улучшение систолической функции ЛЖ. К концу I этапа исследования ФВ ЛЖ в группе ИО равнялась 43,2±3,3% и была достоверно выше по сравне-

нию с ФВ ЛЖ у пациентов группы СО – 39,9±3,3% ($p<0,001$). Положительное влияние оказало включение ИО в комплексную терапию ХСН и процессы ремоделирования ЛЖ, о чем говорит достоверное ($p<0,001$) уменьшение ИКДО и ИКСО к концу исследования по сравнению с исходными значениями.

Аналогичное влияние ИО выявлено и при изучении параметров диастолической функции ЛЖ (IVRT, Е/А). Была выявлена достоверная разница этих показателей между группами в конце I этапа исследования – $p<0,001$.

Динамика уровня вч-СРБ

Исходно обе группы были сопоставимы по уровню вч-СРБ: 6,2±2,1 и 6,3±1,9 мг/мл соответственно в группах СО и ИО. К 12-му месяцу наблюдения уровень вч-СРБ в группе СО достоверно увеличился и составил 8,3±1,9 мг/мл ($p=0,042$), в то время как в группе ИО он существенно снизился, составив 5,5±1,7 мг/мл ($p=0,049$). Различия уровней вч-СРБ в конце I этапа исследования между группами достоверно ($p=0,038$).

II этап исследования

Выживаемость знаний

В табл. 7 представлены данные о выживаемости знаний у пациентов II этапа исследования.

При оценке данных, полученных на II этапе исследования, было установлено достоверное снижение выживаемости знаний в группе ИО (3-я группа) – с 9,4±0,7 до 6,9±0,7 балла. В группе ИО с АК (4-я группа) выживаемость знаний также достоверно уменьшилась, но в меньшей степени – с 9,4±0,5 до 8,8±0,7 балла. Однако к концу исследования выживаемость знаний в группе ИО с АК была существенно выше ($p<0,001$), чем в группе ИО.

Оценка приверженности терапии

Оценка приверженности терапии проводилась по дневникам самоконтроля. К концу II исследования в 3-й группе произошло снижение приверженности терапии до 80% ($p=0,053$), тогда как в 4-й группе приверженность сохранялась на прежних высоких цифрах и к концу исследования составила 91% ($p=0,083$). В конце II этапа исследования приверженность лечению в 4-й группе была достоверно выше, чем в 3-й ($p=0,047$).

Таблица 7. Выживаемость знаний (баллы)

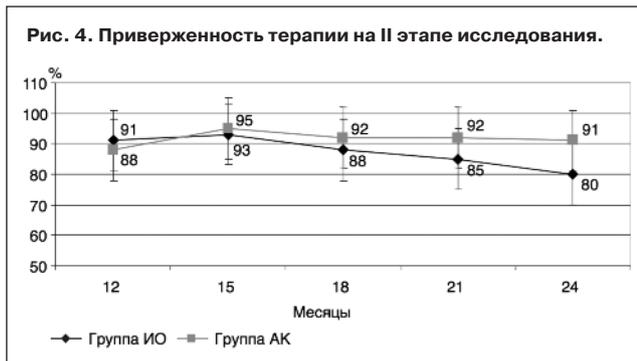
Группы больных	Исходно	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
ИО (n=33)	9,4±0,7	8,5±0,8	7,3±0,9	7,2±0,9	6,9±0,7*#
ИО с АК (n=35)	9,4±0,5	9,1±0,6	9,3±0,7	9,1±0,7	8,8±0,7*#

* $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными, # $p < 0,001$ между группами.

Таблица 8. Динамика КЖ на II этапе исследования (баллы)

Группы больных	12 мес	15 мес	18 мес	21 мес	24 мес
ИО (n=33)	59,9±5,4	55,6±6,3*	56,8±7,1	57,1±6,7	57,2±7,1#
АК (n=35)	60,1±6,2	53,4±5,7*	52,7±6,8	53,9±5,4	54,3±6,9*

* $p < 0,001$, # $p = 0,003$ – различия в сравнении с исходными данными.



Влияние разных видов обучения на ФК больных с ХСН

На II этапе исследования в группе ИО в среднем ФК составил $2,46 \pm 0,7$, к концу исследования отмечалось повышение ФК до $2,51 \pm 0,7$ ($p = 0,72$), в группе с АК ФК ХСН исходно составлял $2,51 \pm 0,7$, к концу исследования он снизился до $2,31 \pm 0,6$ ($p = 0,35$). При сопоставлении данных в конце II этапа исследования достоверного различия между группами не получено ($p = 0,23$).

Динамика клинического состояния по ШОКС

Существенной динамики показателя ШОКС в группах на II этапе исследования отмечено не было. Бальная оценка клинического состояния в группе ИО незначительно повысилась: с $5,7 \pm 1,5$ до $6,0 \pm 1,8$ балла ($p = 0,48$). В группе ИО с АК оценка по ШОКС снизилась с $5,8 \pm 1,7$ до $5,3 \pm 1,6$ балла ($p = 0,22$).

Различия между группами в конце II этапа исследования (рис. 5) недостоверны ($p = 0,11$), хотя нельзя не указать на то, что имела тенденция к улучшению клинического состояния пациентов 4-й группы.

Динамика результатов теста 6-минутной ходьбы

К концу II этапа дистанция 6-минутного теста в 4-й группе увеличилась с $296,1 \pm 84,7$ до $334,5 \pm 91,4$ м ($p = 0,079$), а в 3-й группе, наоборот, уменьшилась с $302,9 \pm 79,1$ до $287,8 \pm 87,9$ м ($p = 0,48$).

Различия между группами статистически достоверны ($p = 0,071$). Таким образом, АК способствует повышению ТФН больных, страдающих ХСН.

Оценка КЖ по Миннесотскому опроснику

На II этапе исследования достоверное снижение показателя было выявлено в двух группах к 15 мес исследования (табл. 8). К концу II этапа показатель снизился в каждой из двух групп, более достоверное снижение было в группе АК.

Частота госпитализаций больных

При сравнении групп наблюдения к 24 мес отмечено статистически достоверное снижение числа госпитализаций в группе АК – с 40 до 24 ($p = 0,048$); рис. 6. В этой группе в течение всего II этапа 8 (25%) пациентов не госпитализировались ни разу.

Обращаемость в поликлинику

На II этапе исследования отмечен рост числа обращений в поликлинику в месяц в группе ИО с $0,49 \pm 0,7$ исходно до $0,67 \pm 0,4$ ($p = 0,032$) к 18-му месяцу и до $0,75 \pm 0,5$ ($p < 0,001$) к 24-му месяцу. В группе АК обращаемость в поликлинику сохранялась на одном уровне в течение всего периода наблюдения – $0,5 \pm 0,6$ раза в месяц ($p = 0,043$).

Частота смертельных исходов

Всего в течение 12 мес умерли 7 пациентов: 4 в группе ИО и 3 в группе ИО с АК. Распределение причин смертельных исходов по группам на этапах исследования представлено в табл. 9.

Результаты ЭхоКГ-исследования

При оценке данных, полученных на II этапе исследования, в группе АК получено достоверное увеличение ФВ ЛЖ с $43,1 \pm 3,4$ до $46,8 \pm 4,4\%$ ($p < 0,001$), выявлено достоверное снижение ИКСО и ИКДО ($p < 0,05$). В группе ИО также отмечался рост ФВ ЛЖ с $43,4 \pm 3,1$ до $45,1 \pm 4,4\%$, но полученные данные были недостоверны (табл. 10).

Динамика уровня вч-СРБ

При сравнении динамики уровня вч-СРБ на II этапе в группе ИО отмечался рост показателя системного воспаления с $5,6 \pm 1,2$ до $5,8 \pm 1,3$ мг/мл, в группе АК на протяжении всего этапа наблюдения сохранялась тенденция к снижению этого показателя с $5,4 \pm 1,5$ до $5,0 \pm 1,4$ мг/мл. В конце исследования показатель системного воспаления был достоверно ниже в 4-й группе ($p = 0,025$).

Таблица 9. Распределение причин смертельных исходов по группам на II этапе исследования

Причины смерти	Группа ИО, n		Группа ИО с АК, n	
	абс.	%	абс.	%
ОИМ	2	6,1	1	2,9
ОНМК	1	3	1	2,9
Внезапная смерть	0		1	2,9
Декомпенсация ХСН	1	3	0	
ВСЕГО	4	12,1	3	8,6

Таблица 10. Результаты ЭхоКГ на II этапе исследования

Показатели	12 мес		24 мес	
	Группы			
	3-я (n=33)	4-я (n=35)	3-я (n=29)	4-я (n=32)
ФВ, %	43,4±3,1	43,1±3,4	45,1±4,4	46,8±4,4
ИКДО, мл/м ²	122,8±12,8	119,6±15,2	118,4±11,2	114,3±14,6
ИКСО, мл/м ²	78,8±13,3	77,7±11,0	79,9±13,4	73,4±8,0
IVRT, мс	115,6±3,3	114,5±4,2	115,3±3,4	117,7±3,9
Е/А	0,90±0,13	0,89±0,11	0,90±0,13	0,96±0,14



Заключение

Таким образом, включение в план лечения больных с ХСН ИО позволило повысить приверженность больных лечению, что в свою очередь сопровождалось улучшением систолической и диастолической функции ЛЖ, уменьшением выраженности системного воспаления, повышением ТФН. На фоне ИО улучшилось клиническое состояние пациентов, снизился ФК ХСН, улучшилось КЖ. Дополнение методики ИО АК за выполнением больными рекомендаций по медикаментозному лечению, образу жизни (в том числе соблюдению диеты, питьевого режима, выполнению физических упражнений) позволило не только стабилизировать изучаемые показатели, но и в ряде случаев существенно их улучшить.

Данные, полученные нами в этом исследовании, доказали, что обучение пациентов с ХСН является неотъемлемой частью кардиореабилитации.

Выводы

1. ИО пациентов с ХСН способствует достижению достоверно большей их информированности о причинах и симптомах заболевания, методах медикаментозной и немедикаментозной терапии страдающих ХСН по сравнению с общепринятым методом.
2. Применение программы ИО больных с ХСН, повышая их приверженность проводимой терапии (Δ=5%), позволяет улучшить клиническое состояние пациентов (уменьшение показателя балльной оценки по ШОКС на 1,1 балла), повысить ТФН (увеличение дистанции 6-минутной ходьбы на 50,8 м), улучшить КЖ (Δ=5,6 балла по Миннесотскому опроснику), снизить количество госпитализаций в связи с

декомпенсацией кровообращения (в 1,6 раза) и обращаемость в поликлинику (до 0,5 раза в месяц), улучшить функцию ЛЖ и показатели системного воспаления.

3. Выживаемость знаний у пациентов группы ИО сохраняется на стабильно высоком уровне в течение 6 мес с последующей тенденцией к постепенному снижению, что объясняет необходимость повторного обучения с явным АК усвоения материалов по самоконтролю, медикаментозной терапии и выполнению физических нагрузок.
4. Повторное ИО с применением АК поддерживает приверженность пациентов лечению на протяжении 12 мес.
5. На фоне стабильной приверженности лечению у больных, входящих в группу ИО с АК, улучшается клиническое состояние (уменьшение показателя балльной оценки по ШОКС на 0,5 балла), повышаются КЖ и переносимость физических нагрузок (увеличение дистанции 6-минутной ходьбы на 38,4 м), уменьшается число случаев госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН (в 1,7 раза) и сохраняется обращаемость в поликлинику не более 0,5 раза в месяц, а также улучшаются функция ЛЖ и показатели системного воспаления.

Литература

1. Кутузова А.Э., Недошивин Н.Б., Перепеч Н.Б. Реабилитация больных с хронической сердечной недостаточностью: физические тренировки на стационарном этапе. *Проблемы реабилитации.* 2000; 2: 102–5.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. *ЖСН.* 2002; 3 (2): 57–8.
3. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического обследования больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН. *ЖСН.* 2003; 4 (3): 116–21.
4. Беленков Ю.Н. Влияние специализированных форм активного амбулаторного ведения на функциональный статус, качество жизни и показатели гемодинамики больных с выраженной сердечной недостаточностью. *Результаты российской программы ШАНС. ЖСН.* 2007; 8 (3): 112–6.
5. Fonarow GC, Gheorgbiade M, Abraham WT. Importance of in-hospital initiation of evidence-based medical therapies for heart failure—a review. *Am J Cardiol* 2004; 94 (9): 1155–60.

6. Strömberg A, Dahlström U, Fridlund B. Computer-based education for patients with chronic heart failure. A randomised, controlled, multicentre trial of the effects on knowledge, compliance and quality of life. *Patient Educ Couns* 2006; 64 (1–3): 128–35.

7. Strömberg A. Educating nurses and patients to manage heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2002; 1: 33–40.

8. Strömberg A. Patient-related factors of compliance in heart failure: some new insights into an old problem. *Eur Heart J* 2006; 27 (4): 379–81.

9. Strömberg A. The crucial role of patient education in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 363–9.

10. Labruno M, Patlak A, Loscos M et al. Therapeutic education in cardiovascular diseases: State of the art and perspectives. *Ann Phys Rehabil Med* 2012; 55 (5): 322–41.

11. Sobn S, Helms TM, Pelleter JT et al. Costs and benefits of personalized healthcare for patients with chronic heart failure in the care and education program «Telemedicine for the Heart». *Telemed J E Health* 2012; 18 (3): 198–204.

12. Wakefield BJ, Boren SA, Groves PS, Conn VS. Heart Failure Care Management Programs: A Review of Study Interventions and Meta-Analysis of Outcomes. *J Cardiovasc Nurs* 2012. [Epub ahead of print].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Возможности современного ингибитора ангиотензинпревращающего фермента зофеноприла в клинической практике: кардиопротективные, антиишемические и антиатерогенные эффекты

М.Г. Бубнова

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ, Москва

Резюме. В представленном обзоре обсуждаются вопросы назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе перенесшим острый инфаркт миокарда (ИМ). Особый акцент в статье делается на современный ИАПФ – зофеноприл. Обсуждаются его особые фармакологические свойства, рассматриваются дополнительные эффекты, связанные с кардиопротекцией, антиишемическим и антиатерогенным влиянием. В обзоре обосновываются клиническая эффективность зофеноприла и возможность его более широкого использования в клинической практике.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, зофеноприл, кардиопротекция.

Capacities of the current angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril in clinical practice: cardioprotective, anti-ischemic, and antiatherogenic effects

M.G. Bubnova

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Summary. The given review discusses the use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in patients with cardiovascular diseases, including those with prior acute myocardial infarction. The paper places particular emphasis on the currently available ACE inhibitor zofenopril. It discusses its special pharmacological properties and considers its additional effects associated with cardioprotective, anti-ischemic, antiatherogenic effects. The review provides a rationale for the clinical efficacy of zofenopril and a possibility for its wider clinical application.

Key words: myocardial infarction, zofenafil, cardioprotection.

Сведения об авторе

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

Введение

К настоящему времени доказано, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является центральным регулятором функциональной активности сердечно-сосудистой и почечной систем. Это предопределяет ключевую роль РААС в развитии и прогрессировании разных почечных и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). РААС – это двухуровневая система, представленная циркулирующей РААС, отвечающей за краткосрочные эффекты сердечно-

сосудистой системы – вазоконстрикцию, повышение артериального давления (АД), выделение альдостерона, и тканевой РААС, влияющей на сосудистый тонус и структуру органа через длительно действующие механизмы, например рост клеток и их гипертрофию.

Центральное место в РААС принадлежит ангиотензину II (АТ II) – мощному вазоконстриктору, способному повышать (через стимуляцию высвобождения других гормонов) реабсорбцию натрия и воды, сим-

Таблица 1. Фармакодинамические эффекты ИАПФ, наиболее изученных в контролируемых клинических исследованиях у пациентов, перенесших ОИМ

Эффект	Зофеноприл	Эналаприл	Рамиприл	Лизиноприл	Каптоприл
Липофильность	+++	+	++	0	+
Ингибирование АПФ в сердце, %:					
через 1 ч	91	12	32	22	91
через 8 ч	59	0	0	16	28
через 2 дня	15	0	0	16	0
Периферическая вазодилатация	++	+	+	+	++
КК	+++	+	+	+	++
Влияние нитратов на КК	+++	-	-	-	++

патическую и надпочечниковую активность; нарушать процессы фибринолиза, иммунного и воспалительного ответов; регулировать функциональные и структурные изменения миокардиальной и сосудистой ткани. АТ II образуется из своего предшественника АТ I под влиянием активности ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). В свою очередь, АТ I вырабатывается из АТ под влиянием ренина, синтезируемого в юктагломерулярном аппарате почек. Известно, что АПФ может расщеплять и инактивировать брадикинин, действующий как сильный вазодилатор в противовес негативным эффектам АТ II.

Тканевой АТ II также может образовываться под действием тканевых химаз, т.е. без участия АПФ. Локальные (тканевые) РААС принимают самое активное участие в развитии таких патологических процессов, как атеросклероз, гипертрофия и фиброз, ведущих к прогрессированию сердечно-сосудистой патологии и печальному итогу сердечно-сосудистого континуума пациента, т.е. к смерти.

Доказано, что ингибиторы АПФ (ИАПФ), подавляя активность последних, снижают продукцию АТ II, обладают свойствами артериовенозных вазодилаторов, корригируют альдостеронзависимую задержку натрия в организме, ослабляют антипролиферативное действие и вызывают антидиуретический эффект. При этом они повышают благоприятную активность таких систем, как простагланцины и оксид азота (NO). Клинические доказательства защитной роли ИАПФ при их использовании получены на протяжении всего сердечно-сосудистого континуума – от коррекции артериальной гипертонии (АГ), в том числе осложненной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) или сочетающейся с сахарным диабетом (СД), протеинурией, почечными заболеваниями, до лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Клинические наблюдения свидетельствуют о способности ИАПФ проникать в ткани и локально блокировать активность АПФ. Это зависит от степени их липофильности и во многом определяет их терапевтическую эффективность. В табл. 1 представлены фармакодинамические отличия препаратов, в большей степени изученных в контролируемых клинических рандомизированных исследованиях (КРИ) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Снижение активности АТ II в тканях сердца, эндотелии артерий, артериол и почках прерывает цепочку нейрогуморальных расстройств на клеточном уровне, возникающих при активации тканевой РААС, и препятствует патологическому ремоделированию в органах.

При лечении пациентов с ССЗ выбор класса препаратов и конкретного лекарства основывается на клинических рекомендациях и результатах КРИ. Важно помнить, что не только препараты разных групп, но и средства внутри класса могут быть более или менее

предпочтительными в определенных клинических ситуациях из-за своих дополнительных преимуществ, приносящих большую клиническую пользу пациенту.

Особенности зофеноприла

Зофеноприл (Зокардис®) – один из последних ИАПФ, появившихся в арсенале практического врача. В отличие от ряда других ИАПФ в химической структуре молекулы зофеноприла содержится свободная сульфгидрильная (SH) группа, которая выполняет важную роль антиоксиданта [1]. Зофеноприл обладает высокой липофильностью, что определяет его хорошее проникновение в ткани (благодаря этому свойству он превосходит другие ИАПФ по своей эффективности), высокую степень абсорбции ($\pm 100\%$), выраженный захват сердечной тканью и сосудами, активное (70–90%) и продолжительное (в течение 24 ч) ингибирование АПФ во всех отделах сердца, а также на периферии. Благодаря сбалансированному двойному пути элиминации (с желчью и мочой) зофеноприл может назначаться с положительным эффектом пациентам с почечными и печеночными нарушениями.

Преимущества зофеноприла есть результат сочетания классовых эффектов ИАПФ и его специфического выраженного кардиопротективного действия.

Кардиопротективные эффекты зофеноприла

Отличительная особенность зофеноприла – это высокая кардиоселективность, которая обеспечивает быстрое и полноценное ингибирование сердечного АПФ. Y.Sun и соавт. показали, что АПФ-ингибирующая активность зофеноприла, введенного крысам в дозе 10 мг/кг, достигала 70–90% и проявлялась уже через 4 ч в разных участках сердца (предсердиях, желудочках, полулунных клапанах) и крупных сосудах (аорте, легочной артерии) с сохранением эффекта более 24 ч [2].

Благоприятные кардиопротективные свойства зофеноприла, продемонстрированные в экспериментальных исследованиях, проявляются в уменьшении и даже предотвращении повреждения миокарда на фоне ишемии/реперфузии, улучшении его сократительной способности, увеличении коронарного кровотока (КК) и снижении гемодинамических последствий АТ II-зависимого ремоделирования.

W.Van Gilst и соавт., изучавшие влияние разных ИАПФ на КК изолированных сердец крыс, показали существенное повышение КК через 5 мин после перфузии зофеноприла (в концентрации 36 мкМ), тогда как каптоприл вызывал данный эффект только при 10-кратном повышении концентрации (до 368 мкМ), а вазодилатирующий эффект рамиприлата проявлялся лишь после 20 мин перфузии [3]. Зофенопри-

лат (активный метаболит зофеноприла) в отличие от других ИАПФ способен в большей степени потенцировать вазодилатирующий эффект брадикинина на коронарные сосуды через брадикининоопосредованное высвобождение NO [4].

G.Sacco и соавт. продемонстрировали уменьшение повреждения миокарда у крыс после перорального введения зофеноприла [5]. Зофеноприл (в низкой концентрации 10 мкМ) восстанавливал сократимость ЛЖ изолированного сердца крысы после модулируемой ишемии, уменьшал концентрацию лактатдегидрогеназы и креатинкиназы – индикаторов жизнеспособности клеток в оттекающем от сердца перфузате и увеличивал КК [6]. Каптоприл оказывал аналогичное действие, но только при 40-кратном увеличении доз (в концентрации около 400 мкМ), в то же время введение других ИАПФ – эналаприлата или рамиприла даже в очень высоких концентрациях (свыше 400 мкМ) и фозиноприлата (свыше 100 мкМ) – достоверно не улучшало функцию ЛЖ [7].

Кардиопротективные свойства зофеноприла, проявляемые при низких концентрациях, установлены и в других исследованиях, и на других моделях ишемии/реперфузии. R.Ferrari и соавт. на модели ишемии/реперфузии изолированного сердца кролика показали на фоне введения зофеноприла снижение выброса норадреналина и лактата при поддержании митохондриального гомеостаза Ca^{2+} и объема фосфорилирования, а также ослабление активности оксидативного стресса во время реперфузии [8]. На модели изолированного сердца крысы в условиях 30-минутной ишемии и 120-минутной реперфузии зофеноприл в сравнении с лизиноприлом и эналаприлатом оказывал более значимый и статистически достоверный эффект по ограничению зоны некроза миокарда [9]. В настоящее время (на моделях *in vivo*) получены сведения о способности зофеноприла при внутривенном введении улучшать сократительную функцию миокарда уже в ранний период постишемической реперфузии [10].

Доказано, что разные ИАПФ обладают разной способностью снижать постинфарктную дилатацию ЛЖ (предупреждать постинфарктное ремоделирование) и увеличивать продолжительность жизни при развитии ХСН после экспериментального ИМ [11, 12]. Краткосрочное (5-дневное) применение зофеноприла у крыс с острым ИМ (ОИМ) вследствие перевязки левой коронарной артерии достоверно уменьшало толщину межжелудочковой перегородки, а продолжительное (6-недельное) назначение – объем и индекс массы миокарда ЛЖ [13].

В исследовании K.McDonald и соавт. применение зофеноприла предотвращало увеличение массы и объема ЛЖ у собак с поврежденным миокардом вследствие повторных разрядов дефибрилятора, в отличие от лозартана (блокатора рецепторов АТ II) [14]. Способность зофеноприла предупреждать развитие электрической нестабильности поврежденного миокарда – важная составляющая характеристики его кардиопротективных свойств. Исходно эти доказательства были получены на модели хронической ишемии и реперфузии у свиней при закрытой грудной клетке [15]. Введение зофеноприла в эксперименте свиньям во время реперфузии уменьшало содержание пуриновых метаболитов и пиковый отток катехоламинов в КК, что вело к снижению частоты возникновения желудочковых тахиаритмий. Механизм антиаритмического эффекта зофеноприла находится в прямой корреляции с инфарктлимитиру-



щим действием и может быть связан с ограниченным образованием АТ II в миокарде. Предполагается, что АТ II проявляет проаритмический эффект за счет усиленного высвобождения норадреналина из миокардиальных симпатических нервных окончаний [16]. В связи с этим уменьшение миокардиальной концентрации АТ II и норадреналина под действием зофеноприла может лежать в основе его антиаритмического эффекта.

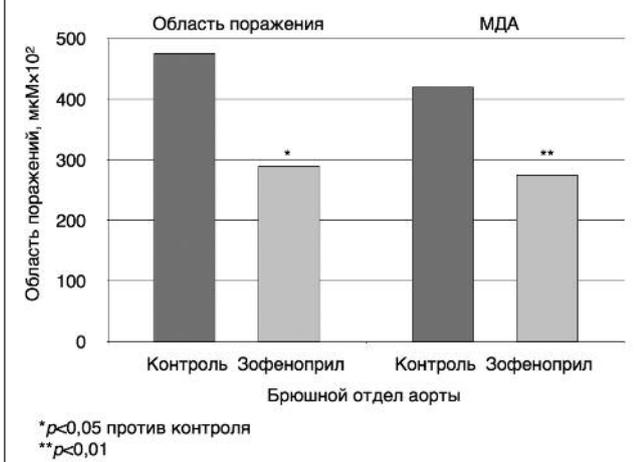
Итак, зофеноприл обладает повышенным аффинитетом к миокардиальной ткани [17]. Этот факт в совокупности с наличием SH-группы в молекуле зофеноприла может объяснять его большую кардиопротективную эффективность среди ИАПФ: способность увеличивать КК, ограничивать зону некроза миокарда во время ишемии/реперфузии, предупреждать развитие электрической нестабильности после ишемического повреждения миокарда и постинфарктное ремоделирование, а также потенцировать ишемическое прекондиционирование. Кардиопротективные и сосудистые механизмы действия зофеноприла представлены на рис. 1. Кардиопротекции зофеноприла содействуют его антиоксидантные свойства (уменьшение образования активных форм кислорода и супероксида более чем на 50%), вазозащитные свойства (защита эндотелия от повреждения свободными радикалами), антиатеросклеротические и антиишемические действия.

Антиатерогенные эффекты зофеноприла

О положительном влиянии препарата на эндотелиальную функцию (ЭФ) судят по его способности стимулировать продукцию NO и подавлять выработку таких вазоконстрикторных факторов, как эндотелин-1 (ЭТ-1). Исследования A.Scribner и соавт. убедительно показали, что зофеноприл стимулирует высвобождение NO из эндотелиальных клеток более интенсивно, чем каптоприл и эналаприл, а также в большей степени, чем лизиноприл и эналаприл, подавляет выработку ЭТ-1 эндотелиальными клетками [18, 19].

Зофеноприлат (его активный метаболит) может улучшать ЭФ также через активизацию митоза клеток эндотелия и усиление их пролиферации, что стимулирует процессы ангиогенеза [20, 21]. Способность зофеноприла противостоять процессам атерогенеза связывают с его антипролиферативным и антимитогенным действием в отношении гладкомышечных клеток сосудов. Есть веские экспериментальные и клинические доказательства того, что зофеноприл яв-

Рис. 2. Антиоксидантный и антиатеросклеротический эффекты зофеноприла in vivo у кроликов линии Watanabe с наследственной гиперлипидемией.



ляется активным модулятором ЭФ [22, 23]. Зофеноприл потенцирует сосудорасширяющее действие NO, причем как эндогенного, т.е. высвобождаемого из эндотелия, так и экзогенного, т.е. высвобождаемого, например, из нитроглицерина. Кроме того, зофеноприл предохраняет NO от инактивации. При этом важное значение имеет активация антиоксидантной системы NO, которая сопровождается снижением окисления холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ингибированием агрегации тромбоцитов, уменьшением экспрессии адгезивных молекул [24]. Зофеноприл достаточно быстро проявляет свое дозозависимое антиоксидантное действие и повышает доступность NO (например, эналаприлат дает такой эффект лишь в максимальной дозе) [25].

В многоцентровом двойном слепом КРИ ZAAMIS (Zofenopril After Acute Myocardial Infarction Study) сравнивали влияние зофеноприла и лизиноприла на окислительное реперфузионное повреждение у больных, подвергшихся ангиопластике после первого ИМ: зофеноприл проявлял более высокую антиоксидантную активность и имел явные преимущества перед лизиноприлом. По данным исследования A.Scribner и соавт., зофеноприл в 2 раза активнее, чем эналаприл и каптоприл, подавлял продукцию активных форм кислорода, обработанных окисленными ЛПНП, и супероксидных анионов клетками эндотелия человека и в большей степени снижал уровень малонового диальдегида (МДА) – конечного продукта перекисного окисления [25].

A.Subissi и соавт. при моделировании атеросклероза у кроликов линии Watanabe с наследственной гиперлипидемией показали, что зофеноприл (в дозе 0,5 мг/кг/сут в течение 6 нед) достоверно уменьшал перекисное окисление ЛПНП (по уровню МДА), размер бляшки и содержание в ней пенистых клеток, макрофагов, а также область атеросклеротического поражения брюшной аорты именно за счет своих антиоксидантных свойств (рис. 2) [26]. В 5-летнем исследовании C.Naroli и соавт. прием зофеноприла (но не эналаприла) уменьшал толщину комплекса интима–медиа у больных АГ [27].

Зофеноприл в отличие от рамиприла и ателолола существенно снижал концентрацию циркулирующих молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1 и E-селектин), играющих ключевую роль в инициации атеросклеротической бляшки [28]. Следует отметить благоприятное влияние зофеноприла на липидный спектр

крови в виде некоторого снижения уровня общего ХС и триглицеридов в сыворотке у пациентов с АГ [29]. Все эти данные доказывают способность зофеноприла уменьшать прогрессирование атеросклероза в сосудах. Выраженные эндотелийпротективная и антиоксидантная активности зофеноприла определенным образом реализуются в его особые кардиопротективные (антиатерогенные и антиишемические) эффекты, ведущие к снижению сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов.

Антиишемические эффекты зофеноприла

Зофеноприл – один из немногих препаратов с широким спектром терапевтического действия с одновременным влиянием на многие патогенетические звенья ишемической болезни сердца (ИБС): препарат снижает уровни АД, уменьшает ремоделирование ЛЖ, препятствует повышению давления в ЛЖ в период ишемии, восстанавливает сократимость сердца при реперфузии, усиливает КК, уменьшает пред- и постнагрузку, ингибирует агрегацию тромбоцитов, снижает уровень ингибитора активатора плазминогена-1, стимулирует высвобождение NO из эндотелия и обладает собственным антиадренергическим действием.

Важно помнить, что зофеноприл, содержащий SH-группу, существенно потенцирует антиишемические эффекты нитратов и восстанавливает ранее утраченную к ним чувствительность [3]. Известно, что толерантность к нитратам развивается очень быстро, а это требует постоянного увеличения их доз. В основе механизма предотвращения развития толерантности к нитратам лежат антиоксидантные свойства зофеноприла, связанные с SH-группой. Такое свойство зофеноприла необходимо активно использовать в реальной клинической практике, поскольку большинство российских пациентов со стенокардией в качестве антиишемических препаратов получают именно нитраты: в исследовании ПОРА (2008 г.) – 81,6% пациентов и в исследовании ПЕРСПЕКТИВА (2010 г.) – 53,3%.

Данные экспериментальных работ об антиишемическом действии зофеноприла подтвердились в специально проведенном двойном слепом плацебо-контролируемом КРИ SMILE (Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) ISCHEMIA (SMILE-3 ISCHEMIA), включавшем 349 больных, перенесших ОИМ и получавших тромболитическую терапию на фоне сохраненной систолической функции ЛЖ (фракция выброса более 40%) [30]. На фоне стандартной терапии 177 больных получали зофеноприл (в дозе 30–60 мг/сут) и 172 – плацебо. В исследовании изучалось влияние препарата на общую ишемическую нагрузку, включающую сумму следующих событий: появление новых изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), в том числе по данным 48-часового мониторинга ЭКГ, изменения ЭКГ и/или симптомов стенокардии во время нагрузочного теста, развитие повторного ИМ, потребность в проведении реваскуляризации миокарда из-за стенокардии или любых других клинических симптомов. После 6 мес лечения зофеноприлом достоверно (против плацебо) снижались: частота общей ишемической нагрузки (соответственно 20,3% против 35,9%; $p=0,001$); частота ишемических изменений при ЭКГ-мониторировании (10,7% против 22,2%; $p=0,0027$) и выполнении нагрузочного теста (14,2% против 26,7%; $p=0,024$), развитие новых случаев сте-

нокардии при нагрузке (4,7% против 14,3%; $p=0,017$) и серьезных нарушений ритма сердца (3,8% против 10,5%; $p=0,048$). Основные ССО (смерть, СН, гипотония или АГ) на терапии зофеноприлом развивались достоверно реже (рис. 3).

Таким образом, исследование SMILE-3 ISCHEMIA доказало наличие у зофеноприла антиишемических эффектов, подтвердив выводы доклинических испытаний (в исследованиях ряда других ИАПФ не был установлен антиишемический эффект у этой категории пациентов). Зофеноприл играет значимую роль во вторичной профилактике ИБС, особенно у больных, перенесших ОИМ и не имевших показаний для назначения ИАПФ.

Клинические эффекты зофеноприла при ИМ

В КРИ SAVE (Survival and Ventricular Enlargement), AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation), CONSENSUS-II (Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II), ISIS-4 (International Study of Infarct Survival), CCS-1 (Chinese Cardiac Study), GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico-3) и SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) были получены доказательства целесообразности назначения ИАПФ (каптоприл, рамиприл, трандолаприл, зофеноприл, эналаприл и лизиноприл) при ОИМ с целью улучшения прогноза жизни пациентов. Однако эффективность разных ИАПФ при ОИМ варьировала.

Данные метаанализа M.Flather и соавт. (исследования SAVE, AIRE и TRACE) показали, что терапия ИАПФ (каптоприлом в целевой дозе 50 мг 3 раза в сутки, рамиприлом 5 мг 2 раза в сутки и трандолаприлом 4 мг 1 раз в сутки) снижала смертность (с 29,1 до 23,4% в среднем за 2,6 года), количество повторных ИМ (с 13,2 до 10,8%) и госпитализаций по поводу ХСН (с 15,5 до 11,9%) [31].

Исследования, в которых назначение ИАПФ осуществлялось в пределах 24 ч от начала ИМ, показали следующие результаты [32, 33]:

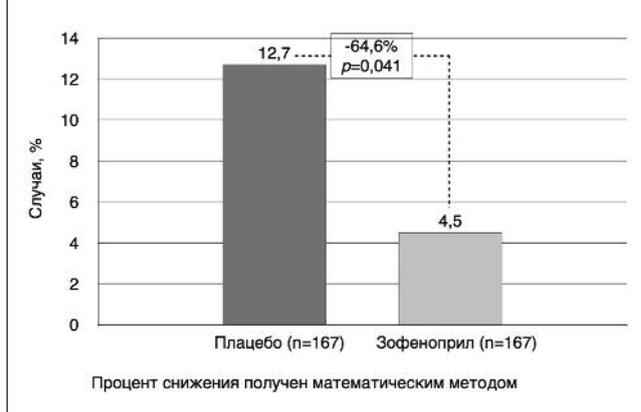
- CONSENSUS-II – применение эналаприла в целевой дозе до 20 мг 2 раза в день достоверно повышало (+10%) риск смерти (исследование было прекращено досрочно, особенно высокий риск смерти был у больных с ИМ при уровне систолического АД < 90 мм рт. ст.); установлено, что эналаприл не влиял на исходы ИМ без патологического зубца Q и достоверно улучшал прогноз больных при Q-ИМ.
- GISSI-3 – применение лизиноприла в целевой дозе до 10 мг в день снижало риск смерти на 12% ($p=0,03$).
- ISIS-4 – применение каптоприла в целевой дозе 50 мг 2 раза в день снижало риск смерти на 9% ($p=0,04$), а у больных, получавших нитраты, на 17%.

Исследование, в котором назначение ИАПФ осуществлялось в пределах 36 ч от начала ИМ:

CCS-1 – применение каптоприла в дозе 12,5 мг 3 раза в день (только 27% больных получали тромболитическую терапию) не дало достоверного снижения 35-дневной смертности (в группе каптоприла 9,1% и плацебо – 9,6%).

Метаанализ 4 исследований CONSENSUS II, GISSI-3, ISIS-4 и CCS-1 ($n=98\ 496$) с назначением ИАПФ в ранние сроки ОИМ показал достоверное снижение общей смерти (на 7%; $p<0,004$) и позволил выделить группу больных с наиболее благоприятным влиянием ИАПФ на течение и исход заболевания: возраст 65–74 года, ИМ передней стенки, уровень систолического АД > 150 мм рт. ст., частота сердечных сокращений более 100 уд/мин, СД – с наибольшим эффектом в первую неделю заболевания.

Рис. 3. Развитие основных ССО в исследовании SMILE-3 ISCHEMIA.



ского АД > 150 мм рт. ст., частота сердечных сокращений более 100 уд/мин, СД – с наибольшим эффектом в первую неделю заболевания.

Эффективность и безопасность назначения зофеноприла в лечении больных с разными формами и стадиями ОИМ оценивались в проекте SMILE (The Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) [34]. Пилотное исследование SMILE включало 204 пациента с ОИМ разной локализации, которые в первые 24 ч рандомизировались на прием зофеноприла (30–60 мг 2 раза в день) или стандартной терапии (плацебо) без ИАПФ [35]. Лечение зофеноприлом ассоциировалось с небольшим уменьшением (в первые несколько суток) случаев смерти (7,8% против 10,7% на плацебо) и достоверным снижением доли пациентов с ССО (острой левожелудочковой недостаточностью, желудочковыми аритмиями, стенокардией) как в раннем, так и позднем постинфарктном периодах.

В плацебо-контролируемое КРИ SMILE-1 включались больные ($n=1556$) с ОИМ передней локализации, которые по разным причинам не получали тромболитической терапии. Это отличало данное исследование от других «ранних» исследований. Начальная доза зофеноприла – 15 мг/сут, целевая доза – 60 мг/сут (была достигнута у 79% больных) или плацебо (лечение назначалось в первые 24 ч от начала заболевания) [36]. SMILE-1 должно было ответить на два главных вопроса: действительно ли ИАПФ зофеноприл улучшает прогноз больных с ОИМ и способен ли даже кратковременный прием этого препарата обеспечить долгосрочное (в течение 1 года) сохранение положительного терапевтического эффекта.

Назначение зофеноприла больным с ОИМ по сравнению с плацебо достоверно снизило (за 6 нед) общее число случаев смерти и тяжелой застойной СН (на 34%; $p=0,018$), т.е. зофеноприл предотвращал 35 случаев смерти и тяжелой СН на 1 тыс. леченых больных. Показатель ранней смертности уже в первые сутки в группе зофеноприла был ниже на 46% (!) ($p=0,018$). Стенокардия в течение 6 нед развивалась реже на зофеноприле (снижение риска на 18% против плацебо; $p=0,08$). Очевидно, что наибольший эффект от подавления АПФ, получаемый в раннюю фазу ИМ, можно объяснить как предотвращением ремоделирования ЛЖ, так и собственным кардиопротективным действием зофеноприла. В течение 1 года наблюдений общая смертность в группе зофеноприла оставалась на 29% ниже против контрольной группы ($p=0,011$). Это произошло главным образом за счет уменьшения числа случаев внезапной сердечной смерти (12,9% против 22,5%, снижение риска на 63%)

Таблица 2. Ранняя смертность больных с ОИМ и степень ингибирования сердечного АПФ

Исследования	SMILE Зофеноприл	ISIS-4 Каптоприл	GISSI-3 Лизиноприл
Различие в числе смертельных исходов в активной и контрольной группах (меньше 24 ч/всего)	7/15	14/14	21/76
Спасенные жизни в 0–1-й день ИМ, %	46,7	30,8	27,6
Ингибирование сердечного АПФ через 3 ч после приема дозы, % [37]	73	62	24

и смерти от прогрессирующей СН (28,5% против 35,1%, снижение риска на 31%).

Клиническая целесообразность назначения ИАПФ в первые часы ИМ в значительной степени определялась размерами некроза: впечатляющим эффектом оказался у больных с распространённым ИМ (с формированием патологического зубца Q): снижение риска на фоне зофеноприла составило 48,2% против плацебо ($p=0,049$), в то же время снижение риска (на 23%) не достигло достоверности ($p=0,48$) у больных с ИМ без зубца Q.

Прямое сравнение результатов трех главных исследований (SMILE-1, GISSI-3 и ISIS-4) с ранним назначением ИАПФ больным с ОИМ продемонстрировало более высокую клиническую эффективность зофеноприла по снижению ранней смертности (против каптоприла и лизиноприла); табл. 2. Это в значительной степени отражает способность изучаемых препаратов ингибировать сердечный АПФ (зофеноприл > каптоприл > лизиноприл) и свидетельствует о прямом вовлечении степени блокады тканевой РААС в терапевтические эффекты ИАПФ у пациентов с ОИМ [34, 38]. Это вместе с проведенными доклиническими исследованиями доказывает, что зофеноприл является серьезным кардиопротективным средством по сравнению с разными соединениями того же класса.

К потенциальным позитивным механизмам кардиопротекции зофеноприла при ОИМ можно отнести следующие: снижение пред- и постнагрузки на ЛЖ, раннее улучшение диастолической функции, снижение симпатической стимуляции, восстановление баланса между потребностью и доставкой кислорода в миокард, положительное влияние на повреждение миокарда вследствие реперфузии, уменьшение размеров зоны некроза миокарда, стимулирование активации эндогенного фибринолиза.

Насколько безопасно в плане развития гипотонии назначение ИАПФ в ранние сроки ОИМ? Ответ на этот вопрос был дан в сравнительном двойном слепом контролируемом КРИ SMILE-2 ($n=1024$). Установлено достоверное преимущество липофильного зофеноприла (в стартовой дозе 7,5 мг/сут с повышением дозы до 30 мг 2 раза в сутки) по сравнению с гидрофильным лизиноприлом (в стартовой дозе 2,5 мг/сут с титрованием дозы до 10 мг/сут) по клинической эффективности и безопасности у больных с ОИМ передней стенки, которым проводилась тромболитическая терапия [39]. Лечение начинали в первые 12 ч после завершения тромболитизиса и продолжали в течение 6 нед. В группе больных, получавших зофеноприл, смертность была несколько ниже (3,2%), чем у принимавших лизиноприл (4,0%). Общая частота развития выраженной гипотонии, связанной с самим заболеванием, при лечении зофеноприлом и лизиноприлом достоверно не различалась (10,9 и 11,7% соответственно; $p=0,38$). Но частота развития лекарственной гипотонии была достоверно ниже на зофеноприле, чем на лизиноприле, как в первые 48 ч (соответственно 3,2 и 5,8%; $p=0,031$) и через 5 дней (4,4% против 7,7%; $p=0,017$), так и через 6 нед (6,7% против 9,8%;

$p=0,048$). Эти аргументы свидетельствуют о предпочтительности использования в первые часы ИМ, когда риск гипотензивных реакций особенно велик, именно зофеноприла.

Можно полагать, что меньшее число случаев развития тяжелой гипотонии на терапии зофеноприлом против лизиноприла в большей степени определялось их разной способностью влиять на деградацию брадикинина [40]. Как показано в доклинических наблюдениях, гемодинамические эффекты зофеноприла в меньшей степени, чем эффекты других ИАПФ, зависят от активности кининовой системы, играющей важную роль в раннем гипотензивном ответе пациентов с ИМ, особенно на фоне лечения стрептокиназой [41]. Вместе с тем сглаженный эффект зофеноприла на профиль АД во время острой фазы ИМ, обусловленный меньшим его влиянием на деградацию брадикинина, может быть компенсирован после ИМ у пациентов с АГ присутствием SH-группы в молекуле препарата, которая повышает доступность и функциональную активность NO на эндотелиальном уровне. Существенные различия между зофеноприлом и лизиноприлом в такой специфической ситуации были ранее продемонстрированы N.Viskema и соавт. [42]. Способность зофеноприла предотвращать избыточное снижение АД во время острой фазы ИМ и в то же время эффективно контролировать АД у пациентов с АГ позволила говорить о наличии у препарата определенной «фармакологической пластичности», которая весьма полезна в клинических ситуациях, связанных с нестабильностью гемодинамики. Поэтому зофеноприл (при соблюдении режима доз) может безопасно назначаться пациентам с ОИМ, получающим тромболитическую терапию. Использование зофеноприла позволяет увеличить долю пациентов с ОИМ, которых можно безопасно лечить ИАПФ.

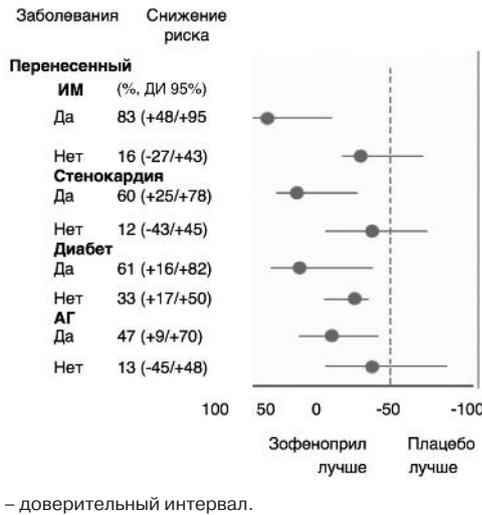
Клинические эффекты зофеноприла в особых группах пациентов

В рамках программы SMILE было проведено всестороннее изучение липофильного ИАПФ зофеноприла при ОИМ в разных клинических ситуациях [43].

Пожилые. У пожилых пациентов (старше 70 лет) с ОИМ влияние зофеноприла на первичную и вторичные конечные точки в исследовании SMILE было сопоставимо с таковым у пациентов среднего возраста. При этом не потребовалось никакой коррекции дозы.

Больные АГ. В подгруппе больных, страдающих АГ ($n=565$, т.е. 39,2%), прием зофеноприла с первых часов ИМ в течение 6 нед снижал относительный риск (ОР) смерти или тяжелой ХСН (на 40%; $2p<0,05$) и к концу года – риск смерти (на 39%; $2p<0,05$). Частота ХСН легкой и средней степени тяжести в группе зофеноприла также была значительно снижена (9,4% против 14,1% в группе плацебо; $2p<0,05$) [44]. При этом профилактическая эффективность зофеноприла в группе больных АГ в анамнезе оказалась значительно выше, чем у нормотоников (соответственно снижение на 39,3%; $p<0,05$ против 23,4%; $p=0,022$). Раннее назначение зофеноприла больным

Рис. 4. Сопутствующие заболевания и снижение риска комбинированной точки в исследовании SMILE.



АГ позволяет на 1 тыс. леченых сохранить 25 жизней и предотвратить 61 случай смерти и тяжелой СН.

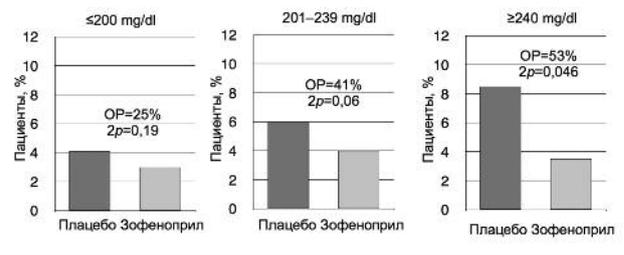
Пациенты с СД. Действие зифеноприла было изучено у 303 (20,0%) больных СД [45]. Лечение в течение 6 нед больных данной группы зифеноприлом привело к значимому снижению частоты как первичной конечной точки (8,6% против 18,3% на плацебо; $p=0,019$), так и тяжелой СН (0% против 7,3%; $p=0,001$).

При этом эффект от лечения зифеноприлом при СД был больше, чем при его отсутствии. В то же время годовичная смертность значительно снизилась у больных без СД (9,1% против 13,8% на плацебо; $p=0,010$), чем у диабетиков (13,7% против 16,5% на плацебо; $p=0,52$). Результаты исследования SMILE подчеркивают необходимость длительного лечения зифеноприлом пациентов, перенесших ИМ и страдающих СД; как показывают расчеты, у больных с ИМ в анамнезе раннее назначение зифеноприла позволяет предотвратить 93 случая смерти и тяжелой СН на 1 тыс. леченых больных.

Пациенты со стенокардией и ИМ в анамнезе. Клиническая польза зифеноприла существенно увеличивается у пациентов, имеющих в анамнезе стенокардию или ИМ (рис. 4). Положительные эффекты лечения зифеноприлом у этих категорий пациентов объясняются модуляцией факторов, ассоциированных с АПФ и ответственных за прогрессирование ИБС и атеросклероза (АГ, ремоделирование ЛЖ, коронарная вазодилатация, агрегация тромбоцитов, уровень активности тканевого активатора плазминогена-1, симпатoadреналовой системы и др.). В этом же аспекте обсуждается вклад доказанных в эксперименте антиишемических свойств зифеноприла.

Пациенты с метаболическим синдромом (МС). Из 1418 пациентов с ОИМ, включенных в ретроспективный анализ исследования SMILE, МС был у 686 пациентов (48,3%) [46]. За 6 нед лечения зифеноприлом снижение смертности или тяжелой СН составляло у пациентов с МС -29,4% ($p=0,048$), без МС -19,1% ($p=0,071$), т.е. было более выраженным при МС. Это очень важно с клинической точки зрения, поскольку доля лиц с МС в общей популяции весьма велика и продолжает увеличиваться [47]. Причина, по которой зифеноприл достаточно эффективен у больных с МС, кроется в самих механизмах его раз-

Рис. 5. Влияние зифеноприла на смертность и тяжелую ХСН у больных с разными уровнями общего ХС в исследовании SMILE.



вития, связанных с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Такие нарушения часто сопровождаются повышением экспрессии РААС на тканевом уровне, что и обуславливает плохой прогноз в отношении прогрессирования ССЗ у больных с МС. Зифеноприл способен воздействовать на данный механизм через блокирование тканевой РААС.

Пациенты с гиперхолестеринемией. Профилактическое действие зифеноприла на риск ССО подтвердилось у пациентов с ОИМ, имевших повышенный уровень ХС в крови (рис. 5) [48].

Комбинация ИАПФ с другими препаратами

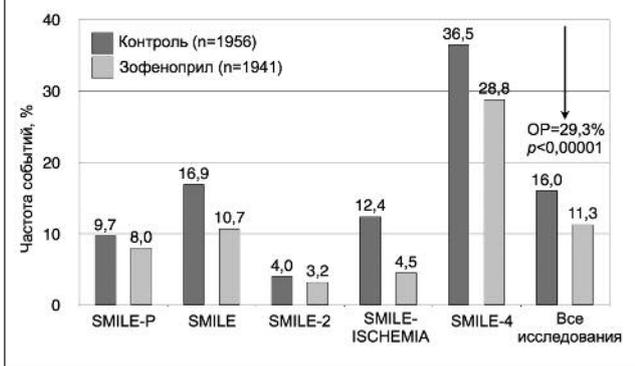
Результаты КРИ ИАПФ свидетельствуют о целесообразности их сочетания с другими препаратами, которые принимают пациенты, перенесшие ИМ. В первую очередь речь идет о приеме стратегических для больных с ИМ фармакопрепаратов – антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота – АСК) и β -адреноблокаторов (БАБ). Согласно современным рекомендациям ИАПФ рассматриваются как средство рациональной фармакотерапии в лечении больных АГ, СД, с признаками дисфункции ЛЖ или симптомами СН.

Сочетанное использование ИАПФ и АСК имеет некоторые противоречия. ИАПФ активно высвобождает вазодилатирующие простагландины, тогда как АСК блокирует циклооксигеназу. Отсюда закономерно предположить, что ингибирование синтеза простаглицина АСК может уменьшать вазодилатирующие свойства ИАПФ [49]. Клинический эффект ИАПФ может снижаться на фоне приема АСК, особенно у пациентов с дисфункцией ЛЖ и СН. Так, в исследовании NOPE-TOO у больных, получавших АСК, эффективность рамиприла была достоверно ниже [50]. В то же время в метаанализе R.Latini и соавт. показано, что у 86 484 пациентов, получавших ИАПФ с АСК, различий в показателях 30-дневной смертности не было [51].

Целью двойного слепого проспективного исследования SMILE-4 было выяснить, имеются ли различия в эффективности зифеноприла (60 мг) и рамиприла (10 мг) при их одновременном приеме с АСК у больных с дисфункцией ЛЖ после ОИМ ($n=771$) [52]. Несмотря на то, что оба ИАПФ хорошо снижали АД, у больных, получавших зифеноприл, показатели годовичной смертности и госпитализаций по поводу ССО были ниже, чем у больных, получавших рамиприл (снижение риска на 30%; $p=0,028$). Преимущество зифеноприла перед рамиприлом особенно были очевидны у пожилых пациентов (старше 65 лет), больных со сниженной функцией почек, а также страдающих АГ.

В отличие от рамиприла фармакологическая активность зифеноприла под действием АСК (по данным post-hoc анализа исследования SMILE) не изменяется, т.е. клиническая эффективность зифеноприла у больных, получавших и не получавших АСК, оди-

Рис. 6. Частота крупных ССО у больных с ОИМ, получавших раннюю терапию зофеноприлом, по сравнению с контрольными группами в программе SMILE.



накова. Итак, результаты исследования SMILE-4 свидетельствуют о явном преимуществе зофеноприла перед рамиприлом при комбинации ИАПФ с АСК: зофеноприл эффективнее рамиприла и/или меньше фармакодинамически взаимодействует с АСК. Это, очевидно, связано с особенными уникальными механизмами действия зофеноприла.

Благодаря своим химическим свойствам эффективный SH ИАПФ зофеноприл, характеризующийся высокой липофильностью, антиоксидантными и кардиопротективными свойствами, может быть рекомендован для лечения ССЗ, в частности ИМ. Согласно суммарным результатам всех исследований программы SMILE частота крупных ССО у больных с ИМ, получавших раннюю терапию зофеноприлом, была существенно ниже (снижение относительного риска на 29,3%; $p < 0,00001$); рис. 6.

Заключение

После программы SMILE и других КРИ для клинической практики были сформулированы рекомендации о необходимости индивидуализировать подход к использованию ИАПФ в раннем постинфарктном периоде и конкретизированы показания для их применения. Использование ИАПФ (выбор делается в пользу препаратов с доказательной базой) при ОИМ клинически наиболее эффективно после стабилизации центральной гемодинамики, при отсутствии гипотонии или других противопоказаний для применения ИАПФ. Лечение ИАПФ следует начинать с минимальных доз и постепенно титровать индивидуальные дозы у всех пациентов, перенесших ОИМ, независимо от сроков заболевания, проводимого лечения и степени риска развития осложнений, особенно при переднем ИМ, блокаде ветвей предсердно-желудочкового пучка, систолической дисфункции ЛЖ, клинических признаках СН, начиная с первых суток заболевания (в идеале после завершения тромболитической терапии). Преимущества зофеноприла становятся очевидными уже на ранней стадии болезни и могут быть обусловлены как уменьшением АТ II в крови и тканях, так и особыми, уникальными характеристиками препарата – его выраженными антиатерогенными, антиишемическими и кардиопротективными свойствами.

Литература

1. Mak T et al. Protective effects of sulphhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors against free radical injury in endothelial cells. *Biochem Pharmacol* 1990; 40 (9): 2169–75.
2. Sun Y, Mendelsohn FA. Angiotensin converting enzyme inhibition in heart, kidney, and serum studied ex vivo after administration of zofe-

3. nopril, captopril and lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (4): 478–86.
4. Van Gilst WH, de Graeff PA, de Leeuw MJ et al. Converting enzyme inhibitors and the role of sulphhydryl group in the potentiation of exo- and endogenous nitrovasodilators. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: 429–36.
5. De Graef PA, Van Gilst WH. The effect of bradikinin on coronary flow and its potentiation by SH-containing ACE-inhibitors. *Recent Prog Kinins* 1992; 38: 110–8.
6. Sacco G, Bigioni M, Evangelista S et al. Cardioprotective effects of zofenopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, on doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat. *Eur J Pharmacol* 2001; 414: 71–8.
7. Grover GJ, Slep PG, Dzwonczyk S et al. Effects of different angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors on ischemic isolated rat hearts: relationship between cardiac ACE inhibition and cardioprotection. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 257: 919–29.
8. Liu X, Engelman RM, Ronson JA et al. Attenuation of myocardial reperfusion injury by sulphhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6: 437–43.
9. Ferrari R, Cargnoni S, Curello C et al. Protection of the ischemic myocardium by the converting-enzyme inhibitor zofenopril: Insight into its mechanism of action. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 694–704.
10. Frascarelli S, Gbelardoni S, Ronca-Testoni S et al. Cardioprotective effect of zofenopril in perfused rat heart subjected to ischemia and reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43: 294–9.
11. Przyklenk K, Kloner RA. Angiotensin converting enzyme inhibitors improved contractile function of stunned myocardium by different mechanisms of action. *Am Heart J* 1991; 121: 1319–30.
12. Pfeiffer MA, Pfeiffer JM, Steinberg CR et al. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985; 72: 406–12.
13. Sweet CS, Emmert SE, Stabilito II et al. Increased survival in rats with congestive heart failure treated with enalapril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10: 636–42.
14. Pinto YM, Van Wijngaarden J, Van Gilst WH et al. The effects of short and long-term treatment with an ACE-inhibitor in rats with myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 1991; 86 (Suppl. 1): 165–72.
15. McDonald KM, Garr M, Carlyle PF et al. Relative effects of α_1 -adrenoceptor blockade, converting enzyme inhibitor therapy, and angiotensin II subtype 1 receptor blockade on ventricular remodeling in the dog. *Circulation* 1994; 90: 3034–46.
16. Tio AR, de Langen CD, de Graeff PA et al. The effects of oral pretreatment with zofenopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, on early reperfusion and subsequent electrophysiologic stability in the pig. *Cardiovasc Drugs Ther* 1990; 4: 695–704.
17. Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G et al. Behaviour of the adrenergic cardiovascular drive in atrial fibrillation and cardiac arrhythmias. *Acta Physiol Scand* 2003; 177: 399–404.
18. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drugs Rev* 1999; 17: 115–33.
19. Scribner AW et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 482: 95–9.
20. Buikema H, Monnick SH, Tio RA et al. Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulphhydryl group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure. *Br J Pharmacol* 2000; 130 (8): 1999–2007.
21. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drugs Rev* 1999; 17: 115–33.
22. Brogelli L, Parenti A, Capaccioli S et al. The angiotensin converting enzyme inhibitor zofenopril prevents endothelial cell apoptosis and promotes coronary angiogenesis in vitro. *FASEB J* 1999; 13: A528.
23. Napoli C, Sica V, de Nigris F et al. Sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxi-

- ductive stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2004; 148 (1): e5.
23. Pasini AF, Garbin U, Nava MC et al. Effect of sulphydryl and non-sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20: 443–50.
24. Cominacini L, Pasini A, Garbin U et al. Zofenopril inhibits the expression of adhesion molecules on endothelial cells by reducing reactive oxygen species. *Am J Hypertens* 2002; 15: 891–5.
25. Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 482: 95–9.
26. Subissi A et al. Preclinical Profile of Zofenopril: An angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc Drugs Rev* 1999; 17 (2): 115–33.
27. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ et al. Long-term treatment with sulphydryl 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: 1154e1–8.
28. Pasini AF, Garbin U, Nava MC et al. Effect of sulphydryl and non-sulphydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial function in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007; 20: 443–50.
29. Lacourciere Y, Provencher P. Comparative effects of zofenopril and hydrochlorothiazide on office and ambulatory blood pressures in mild to moderate essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 371–6.
30. Borghi C, Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J* 2007; 153 (3): 445.e7–14.
31. Flather M, Yusuf S, Kober L et al. For the ACE-inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575–81.
32. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115–22.
33. Fourth International Study of Infarct Survival Collaborative Group. ISIS-IV: a randomized factorial trial assessing early oral captopril. Oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669–85.
34. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E. A review of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, zofenopril, in the treatment of cardiovascular diseases. *Exp Opin Pharmacother* 2004; 5 (9): 1965–77.
35. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition: safety considerations. SMILE pilot study working party. *Am J Cardiol* 1991; 68 (14): 101D–110D.
36. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B et al. For the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) study investigators. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1995; 332: 80–5.
37. 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 (Suppl. 2): 115S–130S.
38. Cushman DW, Wang FL, Fung WC et al. Differentiation of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors by their selective inhibition of ACE in physiologically important target organs. *Am J Hypertens* 1989; 2 (4): 294–306.
39. 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; 145 (1): 80–7.
40. Кобалава ЖД, Киякбаев ГК. Зофеноприл. Клинико-фармакологические аспекты. М., МедЭкспертПресс, 2006.
41. Agostoni A, Gardinali M, Frangi D et al. Activation of complement and kinin systems after thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. A comparison between streptokinase and recombinant tissue type plasminogen activator. *Circulation* 1994; 90 (6): 2666–70.
42. Buikema H, Momink SH, Tio RA et al. Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulphydryl group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure. *Br J Pharmacol* 2000; 130 (8): 1999–2007.
43. Borghi C, Bacchelli 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. *Am J Hypertens* 1999; 12: 665–72.
44. Borghi C, Bacchelli S, Esposti D et al. On behalf of the SMILE Study Investigators. Effects of the administration of an angiotensin-converting enzyme inhibitor during the acute phase of myocardial infarction in patients with arterial hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12 (7): 665–72.
45. Borghi C, Bacchelli S, Esposti DD, Ambrosioni E. Effects of the Early ACE-Inhibition in Diabetic Nonthrombolized Patients With Anterior Acute Myocardial Infarction. *Diabetes Care* 2003; 26 (6): 1862–8.
46. Borghi C, Cicero AFG, Ambrosioni E on behalf of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE study. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4 (3): 665–71.
47. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109: 42–6.
48. Borghi C, Cicero AF, Bacchelli S et al. Serum cholesterol levels on admission and survival in patients with acute myocardial infarction treated with zofenopril: a post hoc analysis of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation trial. *Fundam Clin Pharmacol* 2009; 23: 641–8.
49. Jhund P, McMurray JJ. Does aspirin reduce the benefit of an angiotensin converting enzyme inhibitor? Choosing between the Scylla of observational studies and the Charybdis of subgroup analysis. *Circulation* 2006; 113 (22): 2566–8.
50. Dzau VJ, Antman EM, Black HR et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114 (25): 2850–70.
51. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (7): 1801–7.
52. Borghi C et al. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with ASA on the extent of cardiovascular risk in patients with systolic left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction (SMILE IV trial). *JACC* 2011; abstr. approved for publication.

Клинико-экономическая эффективность лечения больных с хронической сердечной недостаточностью

Е.И.Тарловская, С.В.Мальчикова

ГБОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Минздрава РФ

Резюме. Цель – оценить клинико-экономические преимущества добавления ивабрадина к стандартной терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Материал и методы. Клинико-экономический анализ фармакоэкономической эффективности ивабрадина (Кораксан Servier, Франция) у больных с ХСН проведен с применением Марковского моделирования на основе исследования SHIFT. Показатель полезности затрат (CUR) рассчитывали по формуле: $CUR=DC/U_t$, где DC – прямые медицинские затраты на лечение; U_t – полезность затрат, выраженная в LYG (сохраненные годы жизни) и QALY (сохраненные годы качественной жизни). При расчете лет качественной жизни в модели использовались утилиты ценностей, полученные в исследовании SHIFT-PRO с помощью вопросника EQ-5D.

Результаты исследования. Стоимость стандартной фармакотерапии составила 799,14 руб. на 1 человека в месяц. Лечение, в состав которого вошел ивабрадин, обошлось в 1807,77 руб. Средние общие прямые затраты на лечение 1 пациента в течение исследования составили в группе ивабрадина 64 741,09 руб., в группе плацебо – 47 647,83 руб. Было установлено, что 60% всех прямых затрат у больных, получающих стандартную терапию, составляли расходы на пребывание в стационаре. Напротив, добавление ивабрадина к стандартной терапии позволяет избежать 309 госпитализаций по поводу ухудшения ХСН, что приводит к экономии 23 709 879 руб. Снижение расходов на госпитализации позволяет тратить 67% средств на фармакотерапию.

Стоимость стандартной терапии через 10-летний период моделирования остается более дешевой по сравнению с терапией с использованием ивабрадина (74 585,31 руб. на 1 человека против 120 843,30 руб. на 1 человека) и обеспечивает меньшую стоимость 1 LYG и 1 QALY. Вместе с тем терапия с добавлением ивабрадина позволяет предупредить 1300 госпитализаций по поводу ХСН и около 500 смертей на каждые 10 тыс. больных за 10 лет. Это приведет к сохранению большего числа лет жизни (4,277 LYG на терапии с ивабрадином против 4,083 LYG на стандартной терапии), в том числе качественных (3,031 QALY на терапии с ивабрадином против 2,839 QALY на стандартной терапии).

Стоимость 1 LYG при добавлении к стандартной терапии ивабрадина составит 238 443 руб., стоимость 1 QALY – 240 927 руб. Следовательно, оцениваемое медицинское вмешательство является экономически выгодным вложением.

Выводы:

1. Повышение эффективности лечения ХСН с помощью ивабрадина приводит к рациональному изменению структуры расходов.
2. Снижение затрат на госпитализации и изменение структуры расходов дают возможность увеличить затраты на качественную терапию.
3. Включение ивабрадина в терапию систолической ХСН позволяет сохранить большее число дополнительных лет жизни, в том числе качественной жизни.
4. Приращение затрат на терапии, включающей ивабрадин, за 1 LYG является экономически эффективным вложением.

Ключевые слова: анализ затраты/полезность, хроническая сердечная недостаточность, моделирование, годы сохраненной качественной жизни.

The clinical and economic efficiency of treatment in patients with chronic heart failure

E.I.Tarlovskaia, S.V.Malchikova

Kirov State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation

Summary. Objective: to study the clinical and economic benefits of adding ivabradine to standard therapy for chronic heart failure (CHF).

Subjects and methods. A clinical and economic analysis of the pharmacoeconomic efficacy of ivabradine (Coraxan Servier, France) in patients with CHF was made using the Markov simulation on the basis of the SHIFT trial. The cost-utility ratio (CUR) was calculated by the formula: $CUR=DC/U_t$, where DC is the direct cost of treatment; U_t is the cost utility expressed in life-years gained (LYG) and quality-adjusted life years (QALY). While calculating the latter, the model used the utility value derived in the SHIFT-PRO trial, by applying the EQ-5D questionnaire.

Results. The monthly cost of standard pharmacotherapy was 799,14 rbl. per person. The treatment involving ivabradine cost 1807,77 rbl. The mean total direct cost for treating one patient was 64 741,09 and 47 647,83 rbl. in the ivabradine and placebo groups, respectively. The costs of hospital stay were ascertained to constitute 60% of all the direct costs in patients receiving standard therapy. On the contrary, addition of ivabradine to standard therapy allows avoidance of 309 admissions for worsening CHF, which permitted 23 709 879 rbl. to be saved. Reducing the costs of hospitalization enables one to spend 67% of the means for pharmacotherapy.

Following a 10-year simulation period, the standard therapy remains more inexpensive than therapy involving ivabradine (74 585,31 rbl. per person versus 120 843,30 rbl per person) and ensures the lower cost of one LYG and one QALY. At the same time, the therapy added by ivabradine can prevent 1300 admissions for CHF and about 500 deaths per 10,000 patients over 10 years. This will lead to more life-years gained (4,277 LYGs on ivabradine therapy versus 4,083 LYGs on standard therapy), including quality-adjusted life years (3,031 QALYs on ivabradine therapy versus 2,839 QALYs on standard therapy).

When ivabradine was added to standard therapy, the cost of one LYG was 238 443 rbl. and that of QALY was 240 927 rbl. Thus, the estimated medical intervention is a cost-effective investment.

Conclusions:

1. To enhance the efficiency of CHF treatment with ivabradine causes a rational change in the cost structure.
2. To reduce the costs of hospitalizations and to change the cost structure provide a possibility of increasing those of qualitative therapy.
3. To incorporate ivabradine in therapy for systolic CHF can gain more additional life years, including quality-adjusted life years.
4. To increase expenses on therapy involving ivabradine per LYG is a cost-effective investment.

Key words: cost/utility analysis, chronic heart failure, simulations, quality-adjusted life-years gained.

Сведения об авторах

Тарловская Екатерина Иосифовна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии Кировской ГМА.

E-mail: etarlovskaya@mail.ru

Мальчикова Светлана Владимировна – д-р мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии Кировской ГМА.

E-mail: malchikova@list.ru

Введение

Несмотря на очевидные достижения последних двух десятилетий в области изучения патогенеза, клиники и лечения, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) по-прежнему остается одним из самых распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений всех заболеваний сердечно-сосудистой системы. ХСН страдают почти 1,5–2% всего населения земного шара, и заболеваемость ею составляет 5–10 случаев на 1 тыс. человек ежегодно [1]. Распространенность ХСН в европейской популяции достигает 2,0%, в США – 2,2%, а в России – 6% и значительно увеличивается с возрастом [2–5]. На оказание медицинской помощи больным с ХСН расходуется 2–3% всех средств, выделяемых на нужды здравоохранения [3, 6]. При этом 70–80% всех финансовых затрат на ХСН приходится на оплату стационарного лечения пациентов в связи с декомпенсацией ХСН [6]. Фармакотерапия остается одной из основных составляющих лечения заболевания. За последние 20 лет терапевтические подходы к лечению ХСН претерпели значительные изменения, что привело к существенному улучшению прогноза [7]. Сегодня для лечения ХСН рекомендованы следующие основные группы препаратов:

- 1) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
- 2) β-адреноблокаторы (БАБ);
- 3) антагонисты альдостерона (АА);
- 4) блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА);
- 5) диуретики;
- 6) дигоксин [8].

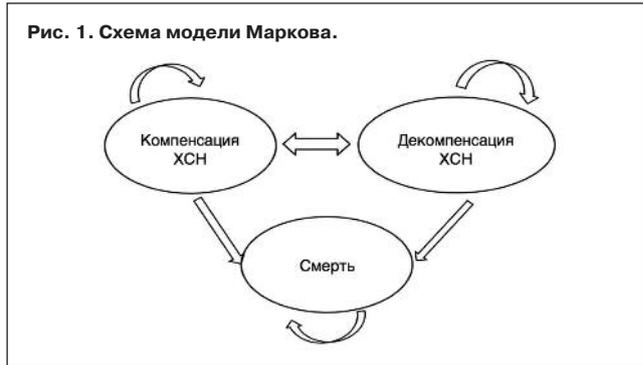
Закончившееся в 2010 г. исследование SHIFT показало, что применение ивабрадина также приводит к уменьшению частоты развития неблагоприятных клинических исходов у больных с ХСН [9].

Несмотря на очевидное превосходство ивабрадина над плацебо в клиническом аспекте, вопросы экономики здравоохранения в настоящее время играют одну из основных ролей при выборе того или иного метода лечения. Это обстоятельство определяет необходимость поиска клинико-экономических преимуществ добавления ивабрадина к стандартной терапии ХСН.

Целевой аудиторией результатов данного исследования являются кардиологи, терапевты, клинические фармакологи, лица, принимающие решения о лекарственном обеспечении, специалисты по фармакоэкономике и экономике здравоохранения, страховые компании.

Цель настоящей работы – оценить клинико-экономические преимущества добавления ивабрадина к стандартной терапии ХСН.

Рис. 1. Схема модели Маркова.



Материал и методы

Клинико-экономический анализ фармакоэкономической эффективности ивабрадина (Кораксан Servier, Франция) у больных с ХСН проведен с применением метода «затраты–полезность» в соответствии с российским отраслевым стандартом проведения клинико-экономических исследований [10].

Для прогнозирования вероятности развития декомпенсации ХСН и смерти, а также ассоциированных с ними прямых медицинских затрат (DC) была построена Марковская модель течения заболевания. В модели использовались 6-месячные циклы, их продолжительность была выбрана из-за хронического характера течения ХСН и рисков развития осложнений, модифицируемых в зависимости от клинического состояния и назначенной терапии.

В течение каждого 6-месячного цикла у каждого из пациентов в моделируемой популяции было возможно развитие декомпенсации ХСН, смерти или отсутствие изменения клинического состояния.

Упрощенная схема модели представлена на рис. 1.

Определение каждого из состояний соответствовало критериям исследования SHIFT [9]. Моделируемая когорта состояла из 10 тыс. пациентов. Популяция пациентов в Марковской модели соответствовала больным, включенным в исследование SHIFT [9]. Профиль пациента в модели:

- наличие ХСН любой этиологии, кроме врожденных пороков сердца и первичных клапанных пороков сердца;
- фракция выброса левого желудочка менее 35%.

Было сделано предположение о том, что 56% больных в моделируемой когорте в анамнезе имели инфаркт миокарда, что соответствовало распределению пациентов, включенных в исследование SHIFT.

«Временной горизонт» анализа составил 10 лет.

При расчете прямых затрат на ведение больных с ХСН учитывались стоимость лекарственной терапии, затраты на вызовы скорой медицинской помощи и

Таблица 1. Лечение на момент рандомизации

Класс ЛС	Стандартная терапия + ивабрадин, %	Стандартная терапия + плацебо, %
БАБ	89	90
ИАПФ	79	78
БРА	14	14
Диуретики	84	83
АА	61	59
Сердечные гликозиды	22	22

Таблица 2. Прямые затраты в сравниваемых группах

Виды затрат, руб./чел./24 мес	Стандартная терапия + ивабрадин	Стандартная терапия + плацебо
Затраты на фармакотерапию	43 386,15	19 179,32
Затраты на госпитализации	21 354,94	28 468,52
Итого:	64 741,09	47 647,83

Таблица 3. Оценка эффективности затрат, определенная в процессе моделирования

	Стандартная терапия + ивабрадин	Стандартная терапия + плацебо
Средние суммарные затраты на 1 пациента за 10 лет, руб.	120 843,30	74 585,31
LYG	4,277	4,083
QALY	3,031	2,839
Стоимость 1 LYG, руб.	28 253,82	18 265,11
Стоимость 1 QALY, руб.	39 873,10	26 269,68

госпитализацию по поводу ухудшения течения ХСН. Поскольку в данной работе для анализа затрат существовал ряд ограничений и соблюдалось строгое следование протоколу, то затраты на диагностические мероприятия, стоимость посещений врача и лечение сердечно-сосудистых осложнений не учитывались.

В качестве источника информации о ценах на лекарственные средства (ЛС) для анализа затрат на фармакотерапию использовали Реестр зарегистрированных цен (в случае, если ЛС входило в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов) [11] и данные электронного ресурса artechka.ru (для всех остальных ЛС) [12]. Нелекарственные прямые затраты были рассчитаны с помощью данных из Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2012 г. (утверждена постановлением Правительства РФ от 21 октября 2011 г. N 856) [13]. Стоимость госпитализации в стационар по поводу ХСН включала в себя пребывание в стационаре в течение 21 дня с введением поправочного коэффициента, равного 3 [14], двукратное выполнение общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (определение уровня холестерина, креатинина, общего белка, глюкозы, билирубина, ионов калия и натрия), электрокардиографии, эхокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки и лечения.

Показатель полезности затрат (CUR – cost-utility ratio) рассчитывали по следующей формуле:

$$CUR = DC / Ut, \text{ где}$$

DC – прямые медицинские затраты на лечение; Ut – полезность затрат, выраженная в LYG (сохраненные годы жизни) и QALY (сохраненные годы качественной жизни).

При расчете лет качественной жизни в модели использовались утилиты ценностей, полученные в исследовании SHIFT-PRO с помощью вопросника EQ-5D [15]. В результате показатели полезности без госпитализации составляли от 0,82 I функционального класса до 0,46 IV функционального класса (New York Heart Association).

Стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболеваний и результаты были дисконтированы по ставке дисконта 3,0% в год. Для оценки стабильности результатов нами был проведен односторонний анализ чувствительности. Моделирование осуществлялось с использованием программного обеспечения Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Терапия, применяемая в группах на момент рандомизации в исследовании SHIFT, представлена в табл. 1.

Средняя доза исследуемого препарата в группе ивабрадина составила 6,5±1,6 мг 2 раза в сутки.

Среди БАБ 46% больных в группе ивабрадина и 44% в группе плацебо принимали карведилол (средняя суточная доза 25 мг); 25 и 26% соответственно – бисопролол (6,2 мг/сут); метопролола сукцинат – 14% в каждой из групп (около 90 мг/сут); метопролола тартрат – 10 и 11% (69 мг/сут); небиволол – 3% в каждой группе (5,9 мг/сут).

Так как представителей других классов ЛС, получаемых больными, и их дозы из доступных источников литературы по исследованию установить не удалось, для расчета стоимости терапии были взяты данные эпидемиологического исследования ЭПОХА [16]. Так, из ИАПФ в 81,4% случаев использовался эналаприл (98,6% – генерики), 15,8% – каптоприл, 1,1% – периндоприл, 1,3% – лизиноприл. Среди диуретиков в 97,2% случаев использовали гипотиазид, в 2,8% – фуросемид. В качестве БРА учитывали лозартан, АА – верошпирон, сердечных гликозидов – дигоксин.

Было рассчитано, что стоимость стандартной фармакотерапии составила 799,14 руб. на 1 человека в месяц. Лечение, в состав которого вошел ивабрадин, обошлось для больных дороже: на него было затрачено 1807,77 руб. на 1 человека в месяц.

В табл. 2 суммированы все прямые затраты, учитываемые в исследовании.

Таким образом, средние общие прямые затраты на лечение 1 пациента в течение исследования составили в группе ивабрадина 64 741,09 руб., в группе плацебо этот показатель составлял лишь 47 647,83 руб.

Было установлено, что 60% всех прямых затрат у больных, получающих стандартную терапию, составляли расходы на пребывание в стационаре. Напротив, добавление ивабрадина к стандартной терапии позволяет избежать 309 госпитализаций по поводу ухудшения ХСН, что приводит к экономии 23 709 879 руб. Снижение расходов на госпитализации позволяет тратить 67% средств на фармакотерапию.

В результате расчетов в модели получились следующие экономические и частотные показатели в перспективе на 10 лет (табл. 3).

Стоимость стандартной терапии через 10-летний период моделирования остается более дешевой по сравнению с терапией с использованием ивабрадина (74 585,31 руб. на 1 человека против 120 843,30 руб. на 1 человека) и обеспечивает меньшую стоимость LYG и QALY. Вместе с тем терапия с добавлением ивабрадина позволяет предупредить 1300 госпитализаций по поводу ХСН и около 500 смертей на каждые 10 тыс. больных за 10 лет. Это приведет к сохранению большего числа лет жизни, в том числе качественных (4,277 и 4,083 и 3,031 и 2,839 соответственно).

Вследствие того, что более дешевая терапия не является самой эффективной, требуется проведение инкрементального анализа.

$$CUR_{\Delta LYG} = (120\,843,30 - 74\,585,31) / (4,277 - 4,083) = 46\,258 / 0,194 = 238\,443 \text{ руб.}$$

$$CUR_{\Delta QALY} = (120\,843,30 - 74\,585,31) / (3,031 - 2,839) = 46\,258 / 0,192 = 240\,927 \text{ руб.}$$

То есть стоимость 1 LYG при добавлении к стандартной терапии ивабрадина составит 238 443 руб., стоимость 1 QALY – 240 927 руб. Полученные дополнительные затраты, связанные с применением анализируемого медицинского вмешательства, необходимо оценивать с позиции готовности общества платить за результат данного медицинского вмешательства. По отношению к «порогу готовности платить» затраты на 1 QALY меньше 1 размера внутреннего валового продукта на душу населения (380 300 на 2011 г. [17]). Следовательно, оцениваемое медицинское вмешательство является экономически выгодным вложением [18].

Анализ чувствительности был выполнен как изменение цены на ивабрадин в диапазоне $\pm 50\%$ от средней величины. Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты о том, что стандартная терапия ХСН является более дешевой, а дополнительные затраты на преимущества терапии с применением ивабрадина не выходят за рамки «порога готовности платить» и являются экономически эффективными.

Выводы

1. Повышение эффективности лечения ХСН с помощью ивабрадина приводит к рациональному изменению структуры расходов.
2. Снижение затрат на госпитализации и изменение структуры расходов дает возможность увеличить затраты на качественную терапию.
3. Включение ивабрадина в терапию систолической ХСН позволяет сохранить большее число дополнительных лет жизни, в том числе качественной жизни.
4. Приращение затрат на терапии, включающей ивабрадин, за 1 дополнительный год жизни является экономически эффективным вложением.

Конфликт интересов

Фармакоэкономическое исследование профинансировано фармацевтической фирмой Servier, однако это не оказало влияния на полученные результаты исследования.

Литература

1. Mosterd A, Hoes AW. *Clinical epidemiology of heart failure*. *Heart* 2007; 93: 1137–46.
2. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения. (По материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2004; 1: 4–7.
3. Гуревич МА. *Хроническая сердечная недостаточность: руководство для врачей*. 5-е изд. М.: Практическая медицина, 2008.
4. Якушин С.С., Смирнова Е.А. Могут ли эпидемиологические исследования в России улучшить диагностику и лечение сердечно-сосудистых заболеваний? Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2007; 5: 20–1.
5. Tendera M. *Epidemiology, treatment, and guidelines for the treatment of heart failure in Europe*. *Eur Heart J* 2005; 7 (Suppl. J): 5–9.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. *Cons. Med.* 2002; 4 (3): 5–7.
7. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR et al. *Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people*. *Circulation* 2009; 119: 515–23.
8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2010; 11 (1).
9. Swedberg K, Komajda M, Bobm M et al. *Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study*. *Lancet* 2010; 376 (9744): 847–9.
10. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001–2002.
11. <http://www.minzdravsoc.ru>
12. <http://www.apteчка.ru>
13. <http://www.grosminzdrav.ru>
14. Воробьев ПА, Авксентьева МВ, Вялков АИ. и др. *Клинико-экономический анализ*. М.: Ньюдиамед, 2008.
15. <http://publications.nice.org.uk/ivabradine-for-treating-chronic-heart-failure-ta267>
16. Соколов ИМ, Карабалиева СК. Структура амбулаторной медикаментозной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. *Современные проблемы науки и образования*. 2007; 1: 116–20.
17. *Россия`2012: Стат. справочник*. М., 2012.
18. Ягудина Р.И. Методология проведения анализа «затраты–полезность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2012; 2: 9–12.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ответы к клинической задаче (кейсу), опубликованной в предыдущем номере

Е.Я.Парнес

Answers to the clinical problem (case) published in the previous issue

E.Ya.Parnes

Вопрос 1. Какой диагноз?

Можно было бы поставить симптоматический диагноз: «тахизависимая преходящая полная блокада левой ножки». Но такой диагноз не подразумевает патогенез, а соответственно, подходы к лечению основного заболевания. Диагноза в Международной классификации болезней (МКБ), который бы полностью соответствовал представленному случаю, тоже нет. Наиболее близкий к этому код по МКБ-10 – 144.7. Блокада левой ножки предсердно-желудочкового пучка (ЛНПЖП) неуточненная.

Вопрос 2. С чем могут быть связаны выявленные изменения?

Итак, у больного неоднократно доказано наличие феномена возникновения полной блокады левой ножки при достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), которая сохраняется на протяжении 3–4 мин восстановительного периода. По данным сцинтиграфии миокарда, имеется преходящая ишемия миокарда, причем главным образом в межжелудочковой перегородке (что объясняет блокаду ЛНПЖП), в ответ на нагрузку, т.е. у больного есть ишемическая болезнь сердца (ИБС). Но, по данным коронарографии, стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии (КА) у него 30%, т.е. клинически незначим. Однако

при повторном замедленном просмотре результатов коронарографии можно было отметить запустевание дистального коронарного русла, более медленное заполнение контрастом ПМЖВ. В связи с этим можно предположить, что у пациента преходящая ишемия миокарда, обусловленная резким снижением коронарного резерва вследствие поражения микроциркуляторного русла КА. Больше всего патофизиологическому состоянию пациента соответствует диагноз «кардиальный синдром Х». Можно также думать о спазме КА как причине ишемии миокарда. Но спазм не был ни разу зарегистрирован ни во время коронарографии, ни по данным холтеровского мониторинга, ни во время стресс-тестов. Наличие кардиального синдрома Х подтверждается исследованием стресс-эхокардиографии, при котором блокада ЛНПЖП появилась, а гипокинез – нет, что типично для кардиального синдрома Х и нетипично для стабильной стенокардии, обусловленной стенозом проксимального отдела КА, и спазма проксимального отдела КА, при котором возникает трансмуральная ишемия.

Вопрос 3. Что было нарушено при обследовании больного?

Подтверждением наличия у пациента поражения дистального русла КА могла бы быть проба с аце-

Рис. 1. Результаты ВЭМ через 3 мес лечения аторвастатином 20 мг и небивололом 5 мг (за 2 сут до исследования небиволол был отменен).

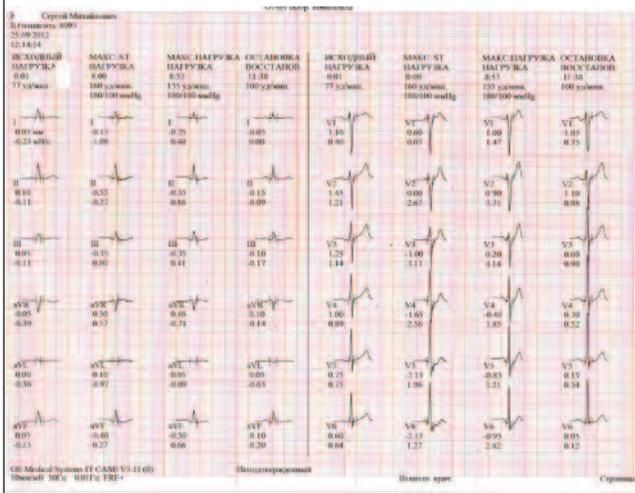


Рис. 2. Результаты скintiграфии миокарда на фоне нагрузки через 3 мес лечения.

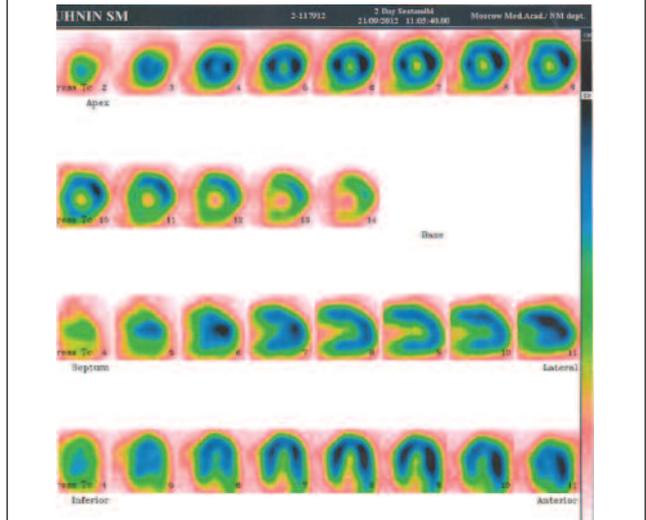
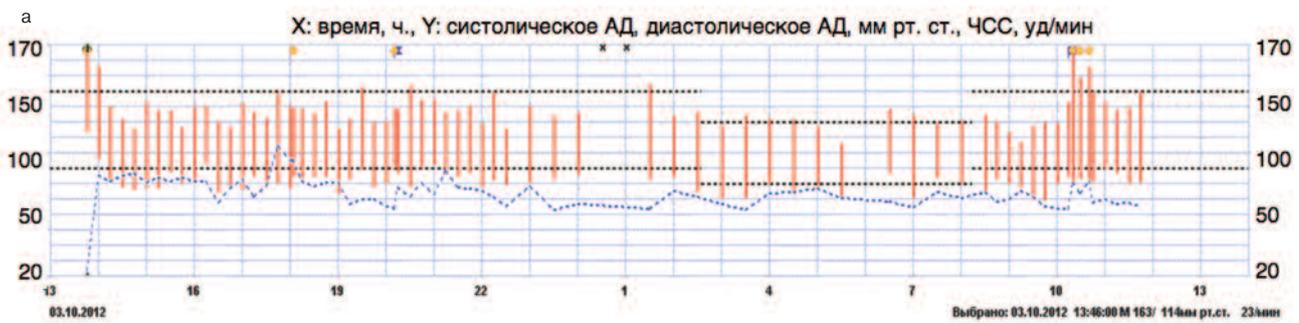
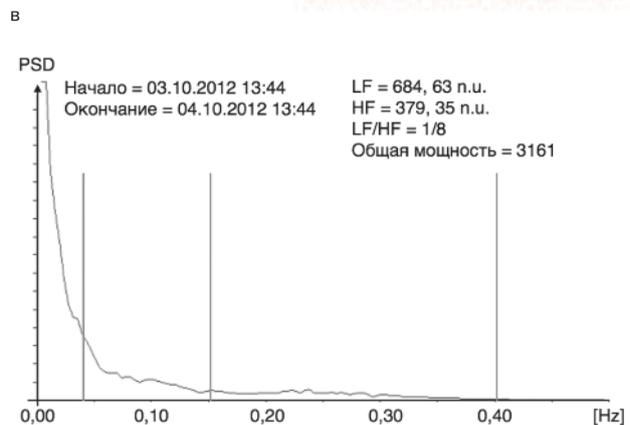


Рис. 3: а – результаты суточного мониторинрования АД через 3 мес лечения; б – временные показатели ВСП за сутки через 3 мес лечения; в – спектральные показатели ВСП за сутки через 3 мес лечения.



Время начала	13.10.2012 13:44
Время окончания	04.10.2012 13:44
CLV (Cycle Length Variability, SDRR)	132 ms
r-MSSD (root mean square)	30 ms
SDSD	30 ms
SGANN	145 ms
SDNNIDX	60 ms
pNN50 шт.	6102
pNN50	6,4%
Всего сокращений	94857
Нормальных сокращений	94626
HRVti	42

CLV=SDNN в норме больше 100 мс, SDNNind в норме больше 45 мс, HRVti в норме больше 20.



LF – мощность низкочастотного спектра ВСП (в норме 1000–2500 мс²), HF – мощность высокочастотного спектра ВСП (в норме 500–2000 мс²).

тихолином, которую необходимо было выполнить во время коронарографии (Рекомендации по обследованию больных с синдромом X; Европейское общество кардиологов, 2006). Класс II А. Интракоронарная ангиография с провокационной ацетилхолиновой пробой (если ангиограмма нормальная) для оценки эндотелийзависимого коронарного резерва и исключения вазоспазма (С). Однако это не было сделано, что следует признать ошибкой в обследовании.

С другой стороны, диагностическими критериями кардиального синдрома X являются боль, соответствующая клинике стабильной стенокардии, положительные стресс-тесты (в основном с регистрацией ишемии по депрессии сегмента ST на электрокардиограмме – ЭКГ и перфузионная скintiграфия). Таким образом, у пациента отсутствует первый важный критерий наличия синдрома X – боль. Но, с другой стороны, хорошо известно, что клиническим проявлением проходящей ишемии миокарда при значи-

мом стенозе проксимального отдела КА не всегда является болевой синдром, а могут быть одышка, экстрасистолия и другие нарушения ритма и проводимости. Преходящая ишемия миокарда может вообще ничем не проявляться, что наблюдается при немой ишемии. Такие атипичные варианты течения ИБС более свойственны больным сахарным диабетом.

Следует добавить, что при повторном обследовании пациента через 3 мес у него выявлены повышенный уровень глюкозы в крови (6,5–7,2 ммоль/л) и гликированный гемоглобин 7,5%.

Итак, окончательный ответ на вопрос: «Какой диагноз?» В связи со сказанным ранее диагноз пациенту мог бы звучать следующим образом:

ИБС: эквивалент кардиального синдрома Х в виде тахизависимой преходящей полной блокады ЛНПЖП, сахарный диабет типа 2. Или ИБС: кардиальный синдром Х с клиническим проявлением в виде тахизависимой преходящей полной блокады ЛНПЖП, сахарный диабет типа 2.

Вопрос 4. Как лечить?

Лечение кардиального синдрома Х подразумевает назначение β -адреноблокаторов и статинов. С учетом предполагаемого наличия дисфункции дистальных отделов коронарного русла больному назначен небиволол 5 мг, у которого имеется дополнительный эффект – донация оксида азота, и аторвастатин в дозе 20 мг, учитывая незначительное исходное повышение общего холестерина 5,5 ммоль/л.

Через 3 мес лечения пациенту выполнена велоэргометрия – ВЭМ (при временном прекращении приема небиволола), достигнута субмаксимальная ЧСС, при этом отмечено появление косовосходящей депрессии сегмента ST в отведениях V_{4–6}, появления блокады ЛНПЖП не было (рис. 1). При повторной сцинтиграфии миокарда на фоне нагрузки признаков преходящей ишемии не обнаружено (рис. 2).

Вопрос 5. Каков прогноз?

Феномен преходящей блокады ЛНПЖП при отсутствии клинически значимого атеросклероза КА хорошо известен [1], при этом часто обнаруживают медленный поток по дистальному руслу КА.

В связи с проведением экспертизы у данного пациента закономерно возникает вопрос о прогнозе. Прогноз больных с преходящей тахизависимой блокадой ЛНПЖП продемонстрирован в работе R.Candell и соавт., которые показали, что если полная блокада ЛНПЖП индуцирована физической нагрузкой, и при этом значимого атеросклероза КА нет (менее 50%), то прогноз хороший, даже если ишемия выявлялась при сцинтиграфии миокарда. Если был стеноз хотя бы одной КА более 50%, то прогноз плохой. Блокада ЛНПЖП без поражения КА появлялась при значительно большей ЧСС (в среднем 132,2 против 95,4) [2].

Проведение бифункционального исследования ЭКГ и артериального давления (АД) через 3 мес от начала лечения показало, что у пациента нормотензия, депрессии или элевации сегмента ST нет, несмотря на нагрузку во время мониторинга (подъем на 9-й этаж, ходьба быстрым темпом 40 мин). Показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) умеренно снижены, соответствуют изменению ВСР у больных артериальной гипертензией или стабильной стенокардией с хорошим прогнозом (рис. 3). Следует напомнить, что прогностическое значение метода ВСР относится к уровню доказательности А, класса I.

Литература

1. Biceroglu S, Yildiz A, Bayata S et al. Is there an association between left bundle branch block and coronary slow flow in patients with normal coronary arteries? *Angiology* 2007; Dec 2008; 58 (6): 685–8.
2. Candell Riera J, Oller Martnez G, Vega J et al. Exercise-induced left bundle-branch block in patients with coronary artery disease versus patients with normal coronary arteries *J Rev Esp Cardiol* 2002; 55 (5): 474–80.

— * —

