

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Влияние аффективных расстройств на течение ишемической болезни сердца: современная модель патогенеза депрессии, патофизиологические и поведенческие механизмы

Построение персонифицированных программ кардиореабилитации

Самоконтроль гликемии у больных сахарным диабетом и кардиальной патологией с помощью глюкометра «Контур ТС»

ДИАГНОСТИКА

Возможности современных методик визуализации при ишемической болезни сердца

Диагностическая ценность определения галектина-3 – нового биомаркера хронической сердечной недостаточности

ЛЕЧЕНИЕ

Блокатор рецепторов ангиотензина II олмесартан в прерывании сердечно-сосудистого и кардиоренального континуума: антигипертензивные и нефропротективные эффекты

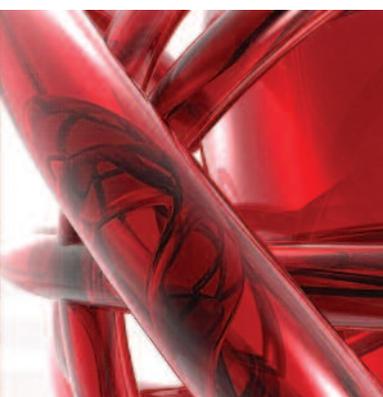
Терапевтические возможности миокардиального цитопротектора триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца

Применение ранолазина в терапии ишемической болезни сердца

СОЧЕТАННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Повышение риска кардиоваскулярных событий при хронической болезни почек: патогенетические механизмы, возможности коррекции

Хронический тонзиллит в практике оториноларинголога и кардиолога



CardioСоматика
(КардиоСоматика)
№3–4, том 5, 2014

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. 2014 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,

Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



MEDIAMEDICA

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,

Е.Д. Кандина, А.С. Баринаова

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 допускаются
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.

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

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

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

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

чл.-кор. РАН

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

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

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

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

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

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

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

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

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

чл.-кор. РАН

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

чл.-кор. РАН

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

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

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

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

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

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

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.

**Международная
редакционная коллегия**

Belardinelli R. (Анкара, Италия) – проф.

Burgarella F. (Бергамо, Италия) – проф.

Downey H.E. (Техас, США) – проф.

Manukhina E.B. (Техас, США) – проф.

Suceveanu M.-C. (Ковасна, Румыния) – проф.

Tenenbaum A. (Тель-Авив, Израиль) – проф.

Vasiliauskas D. (Каунас, Литва) – проф.

Editor-in-Chief

Prof. Aronov D.M., MD (Moscow)
Honored Scientist of the Russian Federation

Deputy Editor-in-Chief

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

Editorial Board

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

Prof. Buziashvili Yu.I., MD, Academician
of Russian Academy (Moscow)

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

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

Prof. Ioseliani D.G., MD, Associate Member
of Russian Academy (Moscow)

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

Prof. Karpov R.S., MD, Academician
of Russian Academy (Tomsk)

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

Prof. Martynov A.I., MD, Academician
of Russian Academy (Moscow)

Prof. Nikitin Yu.P., MD, Academician
of Russian Academy (Novosibirsk)

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

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

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

Prof. Shestakova M.V., Associate Member
of Russian Academy (Moscow)

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

Prof. Kukharchuk V.V. Associate Member
of Russian Academy (Moscow)

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

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

Prof. Nucoulina S.Yu., MD (Krasnoyarsk)

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

Prof. Repin A.N. (Tomsk)

Prof. Syrkin A.L., MD (Moscow)

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)

International Editorial Board

Prof. Belardinelli R., MD (Ancona, Italy)

Prof. Burgarella F., MD (Bergamo, Italy)

Prof. Downey H.E., MD (Texas, USA)

Prof. Manukhina E.B., MD (Texas, USA)

Prof. Suceveanu M.-C., MD (Covasna, Romania)

Prof. Tenenbaum A., MD (Tel-Aviv, Israel)

Prof. Vasiliauskas D., MD (Kaunas, Lithuania)

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

Представлен в Российском индексе научного цитирования

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

Содержание

РЕАБИЛИТАЦИЯ

Влияние аффективных расстройств на течение ишемической болезни сердца: современная модель патогенеза депрессии, патофизиологические и поведенческие механизмы 5
Т.Г.Нонка, А.Н.Репин, Т.Н.Сергиенко

The effect of mood disorders on the course of coronary heart disease: a modern model of pathogenesis of depression, pathophysiological and behavioral patterns
T.G.Nonka, A.N.Repin, T.N.Sergienko

Построение персонализированных программ кардиореабилитации 9
И.А.Зобенко, В.Н.Шестаков, О.Ф.Мисюра, А.В.Карпужин, А.А.Горюнова

Construction of personalized programs of cardiorehabilitation
I.A.Zobenko, V.N.Shestakov, O.F.Misyura, A.V.Karpuhin, A.A.Goryunova

Самоконтроль гликемии у больных сахарным диабетом и кардиальной патологией с помощью глюкометра «Контур ТС» 14
И.И.Кочергина

Self-monitoring of blood glucose in patients with diabetes and cardiac pathology with the Meter Contour TS use
I.I.Kochergina

ДИАГНОСТИКА

Возможности современных методик визуализации при ишемической болезни сердца 20
Ю.И.Бузиашвили, В.Ю.Бузиашвили

Stable coronary artery disease – opportunities of non-invasive visualization
Yu.I.Buziashvili, V.Yu.Buziashvili

Диагностическая ценность определения галектина-3 – нового биомаркера хронической сердечной недостаточности 27
К.А.Гямджян, М.Л.Максимов

Diagnostic value of determination of galectin-3 – the new biomarker of the chronic heart failure
K.A.Gyamdzhyan, M.L.Maksimov

ЛЕЧЕНИЕ

Блокатор рецепторов ангиотензина II олмесартан в прерывании сердечно-сосудистого и кардиоренального континуума: антигипертензивные и нефропротективные эффекты (часть 1) 32
М.Г.Бубнова

ARB I olmesartan interruption in cardiovascular and cardiorenal continuum: antihypertensive and nephroprotective effects (part 1)
M.G.Bubnova

Терапевтические возможности миокардиального цитопротектора триметазида МВ в лечении ишемической болезни сердца 41
Д.И.Трухан

Therapeutic possibilities of myocardial cytoprotector trimetazidine MR in coronary heart disease
D.I.Trukhan

Применение ранолазина в терапии ишемической болезни сердца 48
В.С.Задюченко, Г.Г.Шехян, А.А.Ялымов, С.И.Варенцов

The use of ranolazine in the treatment of coronary heart disease
V.S.Zadionchenko, G.G.Shehyan, A.A.Yalymov, S.I.Varentsov

СОЧЕТАННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Повышение риска сердечно-сосудистых событий при хронической болезни почек: патогенетические механизмы, возможности коррекции 54
О.Ю.Барышева, А.А.Мелентьева, Л.М.Хейфец, А.Т.Балашов

The increased risk of cardiovascular events in chronic kidney disease: pathogenetic mechanisms, the possibility of correction
O.Yu.Barysheva, A.A.Melentjeva, L.M.Kheyfetz, A.T.Balashov

Хронический тонзиллит в практике оториноларинголога и кардиолога 60
Д.Л.Ялымова, В.Н.Костюк, В.В.Вишняков, А.А.Ялымов, Г.Г.Шехян, В.С.Задюченко

Chronic tonsillitis in the practice of ENT and cardiology
D.L.Yalymova, V.N.Kostyuk, V.V.Vishnyakov, A.A.Yalymov, G.G.Shehyan, V.S.Zadionchenko

ИНФОРМАЦИЯ

XI Российская научно-практическая конференция РосОКР с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии» 66

XI Russian RosCRS scientific-practical conference with international participation «Rehabilitation and Secondary Prevention in Cardiology»

Влияние аффективных расстройств на течение ишемической болезни сердца: современная модель патогенеза депрессии, патофизиологические и поведенческие механизмы

Т.Г.Нонка, А.Н.Репин, Т.Н.Сергиенко

ФГБУ Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАН, Томск

Резюме. Распространенность депрессивных расстройств на популяционном уровне составляет от 2,5 до 10%, среди больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) – 20%. Наличие депрессивных расстройств у больных с ИБС приводит к гиперсимпатикотонии, снижению вагусной активности, дисфункции эндотелия и свертывающей системы крови, утяжеляя течение заболевания. Наиболее значимыми теориями патофизиологического механизма увеличения смертности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с аффективными расстройствами являются повышенное тромбообразование и нарушения вегетативной регуляции ритма сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, депрессивные расстройства, патогенез.

The effect of mood disorders on the course of coronary heart disease: a modern model of pathogenesis of depression, pathophysiological and behavioral patterns

T.G.Nonka, A.N.Repin, T.N.Sergienko

Cardiology Research Institute, Siberian Branch of the Academy of Sciences, Tomsk

Summary. The prevalence of depressive disorders at the population level is from 2,5 to 10% among patients with coronary heart disease – 20%. The presence of depressive disorders in patients with coronary artery disease leads to hypersympathicotonia decrease vagal activity, endothelial dysfunction and blood coagulation system, weighing down the disease. The most significant theories of pathophysiological mechanism of increased mortality in patients with cardiovascular disease in combination with mood disorders are increased thrombus formation and disturbance of the autonomic regulation of heart rhythm.

Key words: coronary heart disease, depressive disorders, pathogenesis.

Сведения об авторах

Нонка Татьяна Геннадьевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр., врач-кардиолог отд-ния реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями ФГБУ НИИ кардиологии СО РАН. E-mail: ntg@sibmail.com

Репин Алексей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд-ния реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями ФГБУ НИИ кардиологии СО РАН. E-mail: ran@cardio-tomsk.ru

Сергиенко Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями ФГБУ НИИ кардиологии СО РАН. E-mail: orb3@cardio.tsu.ru

В последние 20 лет в клинической медицине особое внимание уделяется изучению аффективных (прежде всего депрессивных) расстройств у пациентов общей медицинской практики. Сочетание депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – хорошо известный в клинической практике и неоднократно подтверждавшийся специальными исследованиями факт [3, 9, 13, 17, 20, 29, 30, 44, 49].

Распространенность депрессивных расстройств на популяционном уровне составляет от 2,5 до 10% [8]. В то же время среди больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) депрессивные состояния констатируются чаще – в 20% случаев, а после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) их частота повышается до 30–38% и коррелирует с тяжестью клинических проявлений заболевания [5, 10].

Имеется множество этиологических теорий депрессии, предусматривающих участие психологических, социальных, эндокринных, биохимических и генетических причинных факторов. Установлен также целый ряд факторов, предрасполагающих к депрессии,

как к первому эпизоду, так и к последующим (при рекуррентной депрессии), включая преморбидные личностные особенности, наследственную отягощенность депрессивными расстройствами, стрессовые жизненные события и детские переживания [12].

Современная модель патогенеза депрессии основана на особенностях нарушений функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС) [4, 7, 48, 63], гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной [38] и иммунной [52, 57, 58] систем организма. Большую роль играет также подавление активности серотонинергической системы [11]. При этом практически все исследователи едины во мнении, что нейроэндокринная составляющая стресса регулируется именно этими системами [2]. Стресс, связанный с развитием депрессии, сопровождается выбросом кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) из гипоталамуса [22]. КРФ воздействует на одноименные рецепторы передней доли гипофиза. Последняя отвечает выбросом адренотропного гормона, который стимулирует высвобождение глюкокортикоидов (кортизола) из коры и катехоламинов (норадреналина) из мозгово-

го слоя надпочечников. В норме эти процессы вскоре прекращаются, поскольку ГНС регулируется по механизму отрицательной обратной связи. Известно, что в передней доле гипофиза локализуются глюкокортикоидные рецепторы, которые играют ключевую роль в торможении ГНС и избыточной секреции глюкокортикоидов в условиях стресса [38]. Однако при депрессии этот механизм обратной связи, по-видимому, нарушается [55]. В результате образуется порочный круг. Избыточная активация ГНС приводит к уменьшению активности мозгового нейротрофического фактора и синтеза гормона роста с последующим развитием дислипидемии. Стресс приводит к ряду патологических изменений в гиппокампе, которые влекут за собой депрессивные изменения [39, 45].

Сравнительно недавно были получены клинические и экспериментальные данные, свидетельствующие о роли иммунитета, в первую очередь гиперсекреции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин – ИЛ-6 и др.), в манифестации и течении депрессии [46, 52, 54, 57]. У больных с депрессией и ССЗ отмечается также снижение концентрации противовоспалительного ИЛ-10 и повышение концентрации растворимого медиатора апоптоза [19], а также уровня острофазных белков и цитокинов. В исследовании АТТІСА оценивали взаимосвязь наличия депрессии и повышения риска развития ССЗ у 953 пациентов [16]. Оказалось, что депрессия при учете других факторов риска (включая возраст, пол, курение, диабет и уровень физической активности) ассоциируется с достоверным повышением уровней С-реактивного белка, лейкоцитов и фибриногена как у мужчин, так и у женщин.

Доктор J.Emrana и соавт. (Hospital Paul Brousse, Villejuif, Франция) проанализировали данные проспективного исследования PRIME (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction): в него были включены 8758 здоровых мужчин среднего возраста – жителей Ирландии и Франции [27]. Исходно у всех участников оценивалась выраженность симптомов депрессии с помощью вопросника Welsh depression subscale. За 5–6 лет наблюдения ИБС (стенокардия, нефатальный ИМ, коронарная смерть) развилась у 304 человек. В сопоставимую по основным параметрам группу контроля вошли 585 человек, у которых ИБС не развилась. В целом у участников с ИБС вероятность наличия депрессивной симптоматики была на 50% выше, чем в группе контроля. Кроме того, у мужчин с депрессией [4-й квартиль – 5,75 (4–12) балла] были выше уровни маркеров воспаления – С-реактивного белка, ИЛ-6, молекул межклеточной адгезии-1 – на 46, 16, 10% соответственно. Связь между уровнями маркеров воспаления и депрессией сохранялась независимо от наличия патологии сердца даже после поправки на такие факторы сердечно-сосудистого риска, как курение, ожирение, сахарный диабет, гипертонию, гиперхолестеринемия [50]. Интересным в этом плане представляется исследование Y.Young-Hu и соавт., показавшее снижение риска развития депрессии и тревожного расстройства у больных с ИБС на фоне применения статинов, обладающих противовоспалительным эффектом [43].

У пациентов с аффективными расстройствами отмечается активация симпатoadреналовой системы (САС), что подтверждается повышенным уровнем норадреналина и его метаболитов в плазме крови и моче [44, 55, 58]. Показано, что гиперактивация САС ведет к прогрессированию ССЗ, сопровождаясь уве-

личением частоты сердечных сокращений (ЧСС), усилением вазоконстрикции и задержкой натрия [32]. При гиперсимпатикотонии повышается не только базальный уровень катехоламинов в крови, но и продукция их в ответ на стрессовые ситуации [18]. Уровень активации симпатической нервной системы в ответ на стресс индивидуален и может сильно колебаться [56]. Однако чем интенсивнее стрессовое воздействие, тем более выражена реактивность сердечно-сосудистой системы.

Несбалансированная симпатическая стимуляция сердца предрасполагает к развитию желудочковых аритмий [28, 54, 60, 61].

Патофизиологическим субстратом аритмии при депрессивных расстройствах является избыточная продукция надпочечниками кортизола, обладающего выраженным аритмогенным действием [48, 56]. У пациентов с депрессивными расстройствами увеличена вариабельность интервала Q–T на электрокардиограмме (ЭКГ), что в свою очередь повышает у них риск внезапной коронарной смерти [36, 51]. Была показана также большая изменчивость интервала Q–T при наличии депрессии у лиц, перенесших ИМ [24]. При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ) обнаружено снижение вариабельности ритма сердца (ВРС), при этом степень коррелирует с выраженностью симптоматики [1, 6, 21, 32, 34, 53]. R.Carney и соавт. при проведении ХМЭКГ у участников исследования ENRICHD (311 пациентов с депрессией и недавно перенесенным ИМ в анамнезе в сравнении с 367 больными без депрессии) выявили низкие показатели ВРС, обусловленные депрессией [23]. Низкая ВРС объясняла около 25% риска смерти у пациентов с депрессивными расстройствами.

Кроме того, снижение вагусной активности способствует изменению рефлекторной барорецепторной реакции, что является независимым фактором, увеличивающим риск смерти при ИБС [62].

Хорошо известно, что стресс вызывает ишемию миокарда, что подтверждается современными высокочувствительными методами визуализации миокарда – радионуклидной вентрикулографией, эхокардиографией, позитронно-эмиссионной томографией, однофотонной эмиссионной компьютерной томографией с ^{99m}Tc [31, 33, 37, 59]. При этом было показано, что примерно у 50% больных с ИБС ишемия миокарда индуцируется психическими нагрузками. Коронарная недостаточность в ответ на психическую нагрузку проявляется в виде так называемой немой ишемии, верифицированной ХМЭКГ, и возникает при незначительном увеличении ЧСС.

Наряду с умеренным повышением ЧСС при депрессии может отмечаться повышение артериального давления, что так же, как и относительная тахикардия, обусловлено гиперпродукцией норадреналина [33]. При этом возрастает потребность миокарда в кислороде.

Другим механизмом ишемии является стрессиндуцированная коронарная вазоконстрикция [40], которая имеет в своей основе эндотелийзависимый механизм [15, 56].

Неблагоприятные воздействия депрессии на ССЗ могут также опосредоваться через дисфункцию в свертывающей системе крови. Известно, что тромбоциты имеют рецепторы для катехоламинов и серотонина (5-НТ). Патофизиологические механизмы проявляются повышением уровней катехоламинов в крови и внутриклеточного свободного кальция, гиперпродукцией IV фактора свертывания крови и

β-тромбоглобулина, что приводит к увеличению риска тромбообразования и обострения ИБС [26, 56]. У таких больных выявляется активация серотониновых рецепторов, что способствует усилению агрегации тромбоцитов за счет увеличения чувствительности их 5-НТ_{2A/1B}-рецепторов [25, 41, 47]. Кроме того, продемонстрировано влияние острого психологического стресса на показатели коагуляционного гемостаза, увеличение гемоконцентрации за счет уменьшения объема плазмы [25].

Более того, недавно были обнаружены общие генетические механизмы, предопределяющие развитие депрессии и основных ССЗ. Так, стало известно, что депрессия, артериальная гипертензия и ИБС развиваются не только в результате неблагоприятного воздействия факторов внешней среды, но и общих наследственных факторов. В частности, было установлено, что у каждого из этих заболеваний есть общие гены, отвечающие одновременно за развитие депрессии, артериальной гипертензии и ИБС. Иными словами, развитие депрессии и основных ССЗ отчасти детерминировано одними и теми же генетическими факторами [14].

В свете изложенных данных наиболее значимыми теориями патофизиологического механизма увеличения смертности у пациентов с ИБС в сочетании с депрессией являются повышенное тромбообразование и нарушения вегетативной регуляции ритма сердца.

Важно также помнить и о поведенческих механизмах влияния психических расстройств на ССЗ и прогноз. Исследования свидетельствуют о том, что депрессия существенно ухудшает комплаенс в отношении терапии сердечно-сосудистой патологии, снижает качество жизни: больные нерегулярно принимают рекомендованное лечение, реже придерживаются здорового образа жизни, хуже выполняют врачебные рекомендации по соблюдению диеты, отказу от курения, увеличению физической активности, необходимости ограничения алкоголя, они редко участвуют в мероприятиях по реабилитации и вторичной профилактике [8, 27, 56].

Заключение

Таким образом, представленные патогенетические механизмы депрессивных расстройств свидетельствуют о явной близости патофизиологических механизмов между депрессией и ИБС, что требует более глубокого изучения этой проблемы. С одной стороны, депрессия способствует развитию коронарной болезни и ее грозных осложнений, а с другой – может развиваться вторично как реакция пациента на сердечное заболевание или другие психотравмирующие ситуации.

Необходимо подчеркнуть, что даже неглубокий уровень поражения психической деятельности (легкая депрессия) у больных с ИБС влечет за собой ряд неблагоприятных последствий как медицинского, так и социального порядка. Депрессивные состояния ассоциируются с чрезмерным использованием медицинской помощи («синдром большой истории болезни») и, соответственно, с финансовыми затратами. В то же время депрессия ухудшает течение сопутствующего соматического заболевания: повышает риск смерти и повторной госпитализации у больных с ИБС. Учитывая эти данные, не вызывает сомнения необходимость своевременного выявления расстройств депрессивного спектра в общемедицинской сети, и в первую очередь у пациентов с ССЗ.

Литература

1. Соболева ГН, Ерылова ЕА, Рябыкина ГВ и др. Влияние депрессивного состояния на показатели variability ритма сердца у больных с ишемической болезнью сердца и коррекция выявленных нарушений с помощью терапии антидепрессантом тianeптинном. *Кардиология*. 2006; 11: 4–8.
2. Васюк ЮА, Довженко ТВ и др. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии. М.: Анахарсис, 2009.
3. Смулевич АБ, Дубницкая ЭБ, Дробижев МЮ и др. Депрессии и возможности их лечения в общемедицинской практике (предварительные результаты программы ПАРУС). *Психич. расстройства в общей медицине*. 2007; 2: 23–5.
4. Дробижев МЮ. Лечение депрессий в общесоматической сети. *Психиатр. и психофармакотер*. 2003; 5 (5): 8–12.
5. Корнетов НА, Лебедева ЕВ. Депрессивные расстройства у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Психиатр. и психофармакотер*. 2003; 5: 195–8.
6. Нонка ТГ. Клиническое течение ишемической болезни сердца, variability ритма сердца, структурные изменения головного мозга у больных с перенесенным инфарктом миокарда в сочетании с депрессией. Томск: LUNA GROUP, 2011.
7. Сыркин АЛ, Смулевич АБ, Дробижев МЮ и др. Особенности патогенеза, клиники и течения психогенно спровоцированных инфарктов миокарда. *Клин. медицина*. 2005; 2: 30–3.
8. Погосова ГВ. Современные подходы к диагностике и лечению расстройств депрессивного спектра в общемедицинской практике. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. (Прил.). 2007; 1.
9. Ретин АН, Лебедева ЕВ, Сергиенко ТН. Клиническое течение заболевания у пациентов с ИБС в сочетании с тревожно-депрессивными расстройствами на фоне длительной терапии антидепрессантами. *Сиб. мед. журн*. 2010; 25 (7): 2: 20–5.
10. Смулевич АБ. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА, 2003.
11. Сыркин АЛ. Ишемическая болезнь сердца и соматизированные депрессии: особенности клиники, дифференциальной диагностики и терапевтических подходов. *Cons. Med. (Экспривьюск)*. 2002; с. 7–9.
12. Тювина НА. Современные представления о патогенезе депрессии и подходы к антидепрессивной терапии. *Психиатр. и психофармакотер*. 2009; 4: 35–8.
13. Чазов ЕИ. Депрессия как фактор развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердечная недостаточность*. 2003; 4 (1): 6.
14. Scherrer JF, Xian H, Buchholz KK et al. A twin study of depression symptoms, hypertension, and heart disease in middle-aged men. *Psychosomatic Med* 2003; 65: 548–57.
15. Broadley AJM, Korszum A, Jones CJH et al. Arterial endothelial function is impaired in treated depression. *Heart* 2002; 88: 521–3.
16. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysobouou C et al. ATTICA study. Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease free people; the ATTICA study. *Eur Heart J* 2004; 25: 492–9.
17. Blumenthal JA. Depression and coronary heart disease: association and implications for treatment. *Cleve Clin J Med* 2008; 75 (Suppl. 2): S48–53.
18. Krantz D, Helmers K, Bairey CN et al. Cardiovascular reactivity and mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Psychosomatic Med* 1991; 53: 1–12.
19. Parisis JT, Adamopoulos S, Rigas A et al. Comparison of circulating proinflammatory cytokines and soluble apoptosis mediators in patients with chronic heart failure with vs. without symptoms of depression. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1326–8.
20. Sorensen C, Brandes A, Thrane J et al. Depression and acute coronary syndrome, prevalence and significance for survival. *Eur Heart J* 2000; 21: 212.
21. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK et al. Depression, heart rate variability and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 2024–8.

22. Dinan TG. Blunted serotonin-mediated activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinol* 1997; 22 (4): 261–7.
23. Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. ENRICH trial. *Arch Gen Psychiat* 2005; 62: 792–8.
24. Robert MC, Phyllis KS, Lana LW et al. Effects of depression on Q–T interval variability after myocardial infarction psychosomatic. *Medicine* 2003; 65: 177–80.
25. Kanel Von R, Mills P, Fainman C et al. Effects of psychological stress and psychiatric disorders on blood coagulation and fibrinolysis: a biobehavioral pathway to coronary artery disease? *Psychosom Med* 2001; 63: 531–44.
26. Lagbrissi-Thode F, Wagner WR, Pollock BG et al. Elevated platelet factor 4 and b-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. *Biol Psychiat* 1997; 42: 290–5.
27. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003; 4: S1.
28. Meredith IT, Broughton A, Jennings GL et al. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1991; 325: 618–24.
29. Lesperance F, Frasure-Smith N, Talajic M, Bourassa MG. Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1049–53.
30. Frasure-Smith N, Lesperance F. Depression and other psychological risks following myocardial infarction. *Arch Gen Psychiat* 2003; 60 (6): 627–36.
31. Giubbini R. Effects of mental stress on myocardial perfusion in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1991; 83 (Suppl. 2): 100–7.
32. Gorman JM, Sloan RP. Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *Am Heart J* 2000; 140: S77–83.
33. Gottdiener JS. Induction of silent myocardial ischemia with mental stress testing: relation to the triggers of ischemia during daily life activities and to ischemic functional severity. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1645–51.
34. Krittayaphong R, Cascio WE, Light KC et al. Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores. *Psychosomatic Med* 1997; 59: 231–5.
35. Schins A, Hogin A, Crijs H et al. Increased coronary events in depressed cardiovascular patients: 5-HT_{2a} receptor as missing link. *Psychosomatic Med* 2003; 65: 729–37.
36. Yeragani VK, Pobl R, Jampala VC et al. Increased Q–T variability in patients with panic disorder and depression. *Psychiatry Res* 2000; 93: 225–35.
37. Goldberg AD, Becker LC, Bonsall R et al. Ischemic, hemodynamic, and neurohormonal responses to mental and exercise stress. Experience from the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia Study (PIM). *Circulation* 1996; 94: 2402–9.
38. Jackson IM. The thyroid axis and depression. *Thyroid* 1998; 8: 951–6.
39. Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev* 1991; 12: 118–34.
40. Kop WJ. Effects of mental stress on coronary epicardial vasomotion and flow velocity in coronary artery disease: relationship with hemodynamic stress responses. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (5): 1359–66.
41. Kusumi I, Koyama T, Yamashita I. Serotonin-stimulated Ca response is increased in the blood platelets of depressed patients. *Biol Psychiat* 1991; 30: 310–2.
42. O'Malley PG, David LJ, Irwin MF et al. Lack of correlation between psychological factors and subclinical coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1298–304.
43. Young-Xu Y, Chan KA, Liao JK et al. Long-term statin use and psychological wellbeing. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 690–7.
44. Luukinen H, Laippala P, Huikuri HV. Depressive symptoms and the risk of sudden cardiac death among the elderly. *Eur Heart J* 2003; 24: 2021–6.
45. Manji HK, Drevents WC, Charney DC. The cellular neurobiology of depression. *Nat Med* 2001; 7: 541–7.
46. Pasic J. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosom Med* 2003; 65: 181–93.
47. Padney GN, Padney SC, Janiac PG et al. Platelet serotonin-2 receptor binding sites in depression and suicide. *Biol Psychiat* 1990; 28: 215–22.
48. Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr Clin N Am* 1998; 21: 293–307.
49. Thombs BD, Bass EB, Ford DE et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med* 2006; 21 (1): 30–8.
50. Sykes DH, Arveiler D, Salter CP et al. Psychosocial risk factors for heart disease in France and Northern Ireland: The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Int J Epidemiol* 2002; 31: 1227–34.
51. Nabsoni E, Aizenberg D, Strasberg B et al. Q–T dispersion in the surface electrocardiogram in elderly patients with major depression. *J Affective Disorder* 2000; 60: 197–200.
52. Redwine LS. Cardiac-related hospitalization and/or death associated with immune dysregulation and symptoms of depression in failure patients. *Psychosom Med* 2007; 69: 23–9.
53. Agelik MW, Boz C, Ullrich H et al. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatr Res* 2002; 113: 139–49.
54. Jiang W, Alexander J, Christopher E et al. Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1849–56.
55. Wyatt RJ, Portnoy B, Kupfer DJ et al. Resting plasma catecholamine concentrations in patients with depression and anxiety. *Arch Gen Psychiat* 1971; 24: 65–70.
56. Rozanski A, James AB, Kaplan J. Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implications for Therapy. *Circulation* 1999; 99: 2192–217.
57. Strouse TB. The relationship between cytokines and pain/depression: a review and current status. *Curr Pain Headache Rep* 2007; 11: 98–103.
58. Veith RC, Lewis L, Linares OA et al. Sympathetic nervous system activity in major depression: basal and desipramine induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiat* 1994; 51: 411–22.
59. Dakak N, Quyyumi AA, Eisenhofer G et al. Sympathetically mediated effects of mental stress on the cardiac microcirculation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 125–30.
60. Boldoueva S, Shabrov A, Trofimova O, Zbuk V. The influence of psychological factors on heart rate variability after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24: 947.
61. Carney RM, Freedland KE, Rich MW et al. Ventricular tachycardia and psychiatric depression in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 1993; 95: 23–8.
62. Walkins LL, Grossman P. Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *Am Heart J* 1999; 137: 453–7.
63. William RL, William G. Psychophysiological reactivity: mechanisms and pathways to cardiovascular disease. *Psychosomatic Med* 2003; 65: 36–45.

Построение персонифицированных программ кардиореабилитации

И.А.Зобенко, В.Н.Шестаков, О.Ф.Мисюра, А.В.Карпухин, А.А.Горюнова
 Центр сердечной медицины ЗАО «Санаторий “Черная речка”», Санкт-Петербург

Резюме. Статья посвящена вопросам организации кардиологической реабилитации в реабилитационном центре. Постстационарная реабилитация разных категорий кардиологических больных должна проводиться по единой технологии, но с учетом особенностей реабилитируемых контингентов. Технологичность реабилитации обеспечивается проведением риск-стратификации с выделением однородных групп пациентов. Успех кардиореабилитации обеспечивается ее мультидисциплинарным характером с построением персонифицированных программ. Предлагается модульный способ построения индивидуальных реабилитационных программ.

Ключевые слова: кардиореабилитация, технология реабилитационного процесса, модульное построение персонифицированных программ кардиореабилитации, реабилитационный центр, постстационарная кардиореабилитация.

Construction of personalized programs of cardiorehabilitation

I.A.Zobenko, V.N.Shestakov, O.F.Misyura, A.V.Karpuhin, A.A.Goryunova
 Heart medicine center «Black River» Sanatorium, Saint-Petersburg

Summary. The article deals with the organization of cardiac rehabilitation in a rehabilitation center. Post stationary rehabilitation of various categories of cardiac patients should be performed on a single technology, but with taking into account the features of the rehabilitated contingents. Manufacturability of rehabilitation is ensured through risk stratification with the release of homogeneous groups of patients. Cardiorehabilitation success ensured its multidisciplinary character with the construction of personalized programs. A modular method for constructing individual rehabilitation programs is suggested.

Key words: cardiorehabilitation, the rehabilitation process technology, modular design of personalized cardiorehabilitation programs, rehabilitation center, post-stationary cardiorehabilitation.

Сведения об авторах

Зобенко Ирина Александровна – зам. генерального директора по медицинской части Центра сердечной медицины ЗАО «Санаторий “Черная речка”». E-mail: info@cardiokurort.ru

Шестаков Владимир Николаевич – канд. мед. наук, доц., рук. Центра сердечной медицины ЗАО «Санаторий “Черная речка”». E-mail: info@cardiokurort.ru

Мисюра Ольга Федоровна – генеральный директор Центра сердечной медицины ЗАО «Санаторий “Черная речка”». E-mail: info@cardiokurort.ru

Карпухин Александр Васильевич – канд. мед. наук, исполнительный директор Центра сердечной медицины ЗАО «Санаторий “Черная речка”». E-mail: karp@cardiokurort.ru

Горюнова Анна Александровна – зав. отд-нием Центра сердечной медицины ЗАО «Санаторий “Черная речка”». E-mail: info@cardiokurort.ru

Актуальность

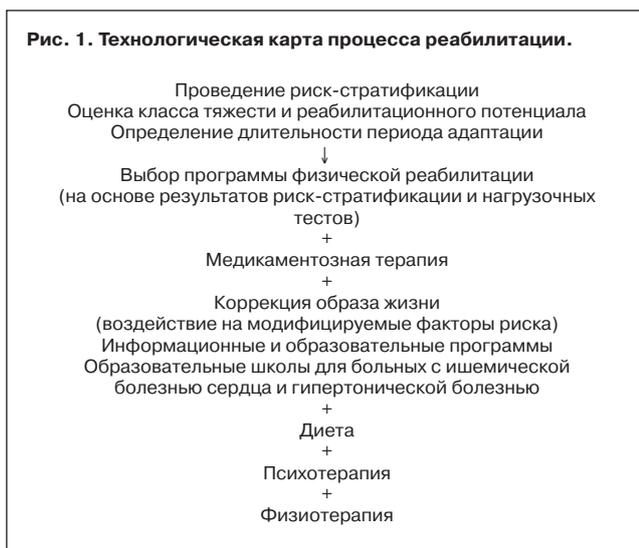
За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в изучении и лечении сердечно-сосудистой патологии. Но несмотря на широкое распространение высокотехнологичных видов оказания медицинской помощи как средств первого ряда, остановить эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и уменьшить их вклад в общую структуру смертности не удалось. Причина заключается в недостаточности профилактики сердечно-сосудистой патологии, в том числе вторичной, проводимой в структуре реабилитационного процесса [1, 2].

Вторичная профилактика в рамках активного восстановительного процесса в реабилитационных центрах значительно улучшает отдаленный прогноз сердечно-сосудистых событий [2–4]. Включение пациентов в программы реабилитации/вторичной профилактики актуально, экономически выгодно и обычно приводит к повышению приверженности дальнейшему лечению. Программы реабилитации и длительной профилактики, состоящие из медикаментозной терапии, достаточной физической активности, коррекции факторов риска и образа жизни, необходимы всем больным и особенно настоятельно рекомендуются пациентам среднего и высокого риска. Составление программ реабилитации и оценка

прогноза их эффективности представляют собой сложные клинические задачи из-за многочисленности и неоднородности факторов, влияющих на их решение.

Во многих крупных многоцентровых исследованиях показана высокая эффективность реабилитационных мероприятий и мер вторичной профилактики после сердечно-сосудистых событий. Подчеркивается, что необходимо раннее включение пациентов в специализированные долгосрочные реабилитационные программы. Это обеспечивает значительное уменьшение риска повторных сердечно-сосудистых событий, увеличение приверженности пациентов терапии и соблюдению здорового образа жизни.

В 70–80-е годы прошлого столетия была внедрена в реальную практику государственная система этапной реабилитации (стационар – санаторий – диспансерно-поликлиническое наблюдение), которая продемонстрировала хорошие результаты восстановления коронарных больных. По данным Е.И.Чазова, в 1980-е годы по окончании санаторного этапа реабилитации к прежнему труду возвращались почти 82% больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) тогда как в 1964 г. – только около 26% больных. В 1990-е годы эта система реабилитации была практически разрушена за

Рис. 1. Технологическая карта процесса реабилитации.

очень небольшим исключением. Особенно пострадал санаторный этап [5]. И все же элементы реабилитации сохранились, в том числе санаторной. Приоритетное направление сегодня – возрождение кардиореабилитации в структуре лечения коронарной патологии [1]. Для этого потребуются ресурсы, время и опыт, приобретенный в прошлом.

В настоящее время начинается построение современной системы кардиореабилитации на основе сложившейся социально-экономической базы. Основные принципы, задачи и основы организации реабилитационного процесса изложены в приказе Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2012 г. № 1705н «О порядке организации медицинской реабилитации». В приказе изложены и основные положения о структуре реабилитационных центров.

Для успешной реализации целей и задач кардиореабилитации необходимо наполнение отдельных реабилитационных направлений конкретными рекомендациями, полученными на основе практического опыта и принципов доказательной медицины. В этом плане важную роль играют построение комплексных программ реабилитации и оценка их эффективности [6–8].

За последние 2–3 десятилетия существенно изменился и расширился контингент больных, нуждающихся в проведении активной комплексной и персонализированной кардиореабилитации. Кроме больных, перенесших ИМ, это пациенты после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), коронарного шунтирования (КШ), хирургического лечения пороков сердца, патологии магистральных сосудов, аритмий. Изменение структуры сердечно-сосудистой патологии потребовало и изменения организационных основ реабилитации. Для обеспечения должной эффективности восстановления разных категорий больных требуется создание общей технологии реабилитации. Вопросы организации кардиореабилитации на основе общей технологии процесса и построения персонализированных модульных программ реабилитации являются основной целью данной работы.

Общая технология реабилитации

Реабилитация разных категорий кардиологических больных на втором этапе реабилитации может рассматриваться как своего рода производственный процесс, продуктом которого является качество жизни

(здоровье) пациентов. Любой производственный процесс должен быть технологичным, обеспечивающим достижение оптимальных результатов оптимальными способами.

Технология – комплекс организационных мер, операций и приемов, направленных на получение оптимальных (запланированных) результатов в соответствии с современным уровнем развития науки и техники. Медицинские технологии направлены на восстановление или улучшение здоровья пациентов с номинальным качеством (достижением желаемого или прогнозируемого результата) и с оптимальными затратами (минимально возможными затратами, не влекущими за собой ухудшения условий труда медицинского персонала, санитарных и технических норм).

Для того чтобы процесс реабилитации приобрел технологичный характер, необходима его стандартизация. Технология реабилитации предусматривает получение каждым больным необходимого и достаточного объема реабилитационных воздействий в соответствии с едиными стандартами, но с соблюдением индивидуализированного (персонализированного) подхода. Современные медицинские технологии при правильном их применении гарантируют максимально эффективный путь лечения (восстановления) больного.

Технология реабилитации представляет собой многоплановый процесс, направленный на улучшение качества и увеличение продолжительности жизни пациентов. Достичь этих целей можно только при многопрофильной (мультидисциплинарной) организации лечебного процесса. Выделить какое-либо одно основное направление на отдельных этапах невозможно, поскольку успех может быть обеспечен только за счет комплексного мультидисциплинарного подхода. Основные технологические элементы реабилитационного процесса представлены в технологической карте (рис. 1).

Технологическая карта содержит общие сведения для персонала по описанию совокупности необходимых для исполнения операций, иногда в заданной последовательности. Все элементы технологии, представленные на карте, отражают мультидисциплинарный характер реабилитации и включаются в общую программу в тесной взаимосвязи. Именно эта взаимосвязь обеспечивает необходимое единство и целостность всего процесса. Задача специалиста кардиолога-реабилитолога состоит не только в реализации сугубо медицинского аспекта реабилитации, но и в обеспечении взаимосвязи, координации и перманентного функционирования всех составляющих общей программы.

Элементами технологии реабилитации являются медицинское и спортивное оборудование, медикаментозная терапия, комбинация услуг, форма организации восстановительного лечения и управления медицинскими службами.

Риск-стратификация

Для обеспечения технологичности реабилитации необходимо формирование однородных по характеру, тяжести патологии и прогнозу групп. Это становится основной целью стратификации риска. Стратификация пациентов с сердечно-сосудистой патологией является многокомпонентной клинической задачей из-за многочисленности и неоднородности влияющих на ее решение факторов. Эту задачу невозможно решить простым арифметическим спосо-

бом – важны внимательная клиническая оценка стратификационных критериев и клинический опыт врача-реабилитолога. Между тем, риск-стратификация является ключевым звеном начального этапа постстационарной реабилитации. В однородных группах пациентов легче выполнять комплексы необходимых реабилитационных мероприятий. Научной основой стратификации больных с ССЗ является концепция факторов риска. Эта же концепция становится основополагающей в построении программ реабилитации и профилактики ССЗ, в том числе вторичной. Риск-стратификация представляет собой оценку результатов поэтапного обследования больных с формированием однородных по прогнозу групп.

Стратификация коронарных больных в зависимости от тяжести заболевания, наличия осложнений, сопутствующих заболеваний и факторов риска проводится с выделением четырех классов тяжести (КТ). Впервые такая классификация была предложена для определения тяжести состояния больных после перенесенного ИМ на санаторном этапе реабилитации. Она опиралась в первую очередь на клинические проявления заболевания, но учитывала и данные методов инструментального исследования.

Классификация по КТ существенно отличается от классификации тяжести состояния больных в остром периоде ИМ и предназначена только для постстационарного (санаторного) этапа реабилитации. КТ играет важную роль в оценке реабилитационного потенциала пациентов:

- I КТ – возможна спонтанная реабилитация; реабилитационные мероприятия, проводимые под медицинским контролем, высокоэффективны; физическая реабилитация проводится по программам тренирующего режима. Реабилитационный потенциал высокий.
- II КТ – реабилитационные мероприятия высокоэффективны; физическая реабилитация проводится по программам щадяще-тренирующего режима. Реабилитационный потенциал высокий или средний.
- III КТ – реабилитационные мероприятия эффективны; физическая реабилитация проводится по программам щадящего режима. Реабилитационный потенциал средний или низкий.
- IV КТ – возможности реабилитации ограничены или активная физическая реабилитация противопоказана. Реабилитационный потенциал низкий. Программы реабилитации адаптированы к восстановлению самообслуживания или бытовым нагрузкам.

В качестве традиционно оцениваемых стратификационных критериев используются клинические признаки и данные инструментальных исследований. В настоящее время произошел некоторый пересмотр и появились дополнительные стратификационные критерии, но характеристика степени риска основывается на традиционной оценке клинического статуса пациентов, поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений. Обязательно учитываются факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений – немодифицируемые и модифицируемые. Наиболее разработанной является риск-стратификация больных, перенесших ИМ. Но, очевидно, эту же методологию можно использовать и для характеристики других групп пациентов с кардиальной патологией – стабильной стенокардией, перенесших ЧКВ, КШ, протезирование клапанов, хи-

рургическое лечение аритмий сердца. Конечно, в этих группах применяются дополнительные и «специфические» стратификационные критерии. Следует выделить несколько основных групп стратификационных критериев.

Выявление признаков недостаточности коронарного кровотока и резидуальной ишемии:

- стенокардия до ИМ;
- повторный ИМ;
- ранняя постинфарктная стенокардия;
- сохранение стенокардии в постинфарктном периоде;
- стенокардия высоких градаций;
- изменения на электрокардиограмме покоя, при холтеровском мониторировании и нагрузочных пробах, позволяющие диагностировать коронарную недостаточность и острую ишемию миокарда.

Выявление признаков электрической нестабильности миокарда:

- желудочковая экстрасистолия высоких градаций;
- жизнеопасные аритмии;
- постоянные формы нарушений ритма, ухудшающие гемодинамику.

Выявление признаков миокардиальной дисфункции:

- клинические и инструментальные признаки аневризмы сердца;
- клинические и инструментальные признаки застойных явлений в малом и/или большом круге кровообращения;
- низкая фракция выброса при эхокардиографии;
- низкая толерантность к физической нагрузке при велоэргометрии.

Стратификация больных со стенокардией основывается на определении ее функционального класса и инструментальных данных, характеризующих хроническую и острую ишемию миокарда.

Стратификация больных, перенесших ИМ, должна учитывать его тип, глубину, распространенность, локализацию, наличие повторных ИМ, осложнения в постинфарктном периоде, в том числе раннем.

При стратификации больных, перенесших КШ, дополнительно учитываются возможные, иногда многочисленные, последствия оперативного вмешательства.

Стратификация риска (определение КТ) позволяет качественно оценить клинический статус больного, индивидуальный прогноз, объем необходимых лечебных мероприятий, степень риска реабилитационных воздействий и выделить однородные группы больных для преимущественной медико-социальной поддержки. Это облегчает принятие решения о методах лечения, объеме лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий. Во всех случаях следует учитывать возраст больных и привычный для них образ жизни – объем двигательной активности в преморбидном состоянии.

Карта стратификации риска – довольно обширный документ. Он учитывает большое количество прогностически значимых (как для ближайшего, так и для отдаленного прогноза) признаков. Но обычно оценить эти признаки нетрудно. Для заполнения карты с использованием компьютерных программ не требуется значительного времени и усилий, но получаемые в результате очень важные критерии позволяют достоверно оценить клинический статус пациентов и сформировать однородные по медицинским характеристикам группы, не упустив ничего важного. Это обеспечивает технологичность реа-

Рис. 2. Модульные блоки персонифицированных программ кардиореабилитации.



билитации. В то же время стратификационные критерии характеризуют индивидуальные особенности пациента. А это обеспечивает персонификацию реабилитации.

Индивидуальные модульные программы кардиореабилитации

Практически все специалисты в области кардиореабилитации формулируют положение о том, что реабилитация должна носить индивидуальный (персонифицированный) характер. Но эта персонификация чаще всего касается лишь отдельных направлений реабилитации – прежде всего индивидуального подбора рекомендуемого уровня физических нагрузок. Значение регулярных физических тренировок в процессе кардиореабилитации велико и абсолютно доказано [9, 10]. Нагрузочные тесты безусловно необходимы для характеристики безопасных и эффективных физических тренировок. Но следует помнить, что программы, состоящие только из физических тренировок, не могут считаться полноценной кардиологической реабилитацией. Это положение было сформулировано Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association) еще в 1994 г., и с ним следует согласиться. А вот предложений по построению интегральных и по-настоящему персонифицированных программ реабилитации с включением всех программных элементов еще недостаточно. Но, как уже говорилось, успех реабилитации возможен только на многодисциплинарной основе. Такую возможность дает методология модульного построения индивидуальных программ. Концепция модульного построения персонифицированных реабилитационных программ позволяет адаптировать стандартизованную программу реабилитации к индивидуальным особенностям каждого пациента.

Модульным обычно называют объект (программу), состоящий из четко выраженных частей, которые можно менять, добавлять или убирать, не разрушая объект (программу) в целом. Модульное программирование в реабилитации – это разделение общей задачи восстановления здоровья на отдельные функционально законченные единицы (стандартные фрагменты), что облегчает решение основной задачи и достижение прогнозируемого конечного результата.

Каждый программный модуль оформляется стандартно по отношению к общепринятым медицинским рекомендациям и объединяется с другими эле-

ментами программы. Поскольку программный модуль представляет собой функционально законченный фрагмент программы, его можно использовать при составлении других программ (в кардиореабилитации – для составления индивидуальных программ разных категорий кардиологических больных в соответствии с общей концепцией реабилитации).

Общая программа многопланового процесса реабилитации может быть разделена на составные части – модульные блоки. Каждый модульный блок представляет собой выделяемую логически относительно самостоятельную часть программы с четко обозначенными целями. Каждый модульный блок составлен из отдельных частей – модулей. Можно выделить шесть (иногда и больше) модульных блоков в программах кардиореабилитации: блок медикаментозной терапии, блок физической реабилитации, блок физиотерапии, блок лечебного питания, блок коррекции образа жизни (воздействие на модифицируемые факторы риска), блок информационной поддержки (рис. 2).

Модульное построение не должно быть громоздким и трудным к восприятию и исполнению. Основные характеристики модулей:

- каждый модуль относительно невелик и реализует единственную независимую функцию;
- вся система должна быть составлена из модулей;
- каждый модуль не зависит от того, как реализованы другие модули;
- модуль может трансформироваться независимо от других модулей;
- внутреннее строение модуля, как правило, для функционирования всей системы значения не имеет;
- каждый модуль относительно прост, что облегчает контроль за его исполнением.

Из разных сочетаний отдельных модулей могут быть составлены индивидуальные (персонифицированные) реабилитационные программы, адаптированные для конкретного пациента. При этом модульный подход дает возможность соблюдать унификацию (стандартизацию) реабилитационных мероприятий как в отдельных частях, так и в целом.

Модули медикаментозной терапии составлены на основе действующих российских и международных рекомендаций, сформулированных на принципах доказательной медицины. Модульные блоки физической реабилитации учитывают безопасный для каждого пациента уровень физической активности, установленный на основе нагрузочных тестов, достигнувшую исходную ступень двигательной активности, настоящие и будущие потребности пациента (с учетом образа жизни и профессии). На основе индивидуальных потребностей выбираются модули физиотерапии. Очень важны блоки коррекции образа жизни и информационной поддержки, от которых в значительной мере зависит приверженность пациентов длительной терапии и соблюдению здорового образа жизни.

Модульное построение реабилитационного процесса позволяет проводить перманентную оценку полноценности и качества реабилитации как в процессе их выполнения, так и по окончании определенного этапа. «Удельный вес» разных модулей, составляющих индивидуальные программы реабилитации, неравнозначен. Различное сочетание и взаимовлияние разных модулей даст разный результат – больший или меньший. Но положительный результат все равно будет достигнут, и он будет соответствовать индивидуальным возможностям пациента.

Наполнение конкретных программ зависит от особенностей контингента и задач каждого реабилитационного центра. В качестве примера можно привести построение модульного блока медикаментозной терапии:

- 1 – хроническая ишемическая болезнь сердца;
- 2 – стабильная стенокардия (в том числе состояние после стабилизации нестабильной стенокардии);
- 3 – артериальная гипертензия;
- 4 – ЧКВ;
- 5 – КШ;
- 6 – аритмии;
- 7 – протезы клапанов;
- 8 – хроническая сердечная недостаточность;
- 9 – сопутствующая патология, требующая медикаментозной терапии.

Модули медикаментозной терапии формулируются на основе рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и европейских рекомендаций. Выбор и содержание отдельных модулей определяются диагнозом основного заболевания, его осложнениями и сопутствующей патологией.

Формулирование других модульных блоков осуществляется аналогичным путем и определяется характеристикой реабилитируемого контингента и возможностями реабилитационного центра.

Построение персонифицированных модульных программ кардиореабилитации способствует активному подключению больных к выполнению реабилитационных мероприятий [11]. Важный аспект: сформированная на модульной основе программа разъясняется каждому пациенту и дается характеристика основных ориентиров – целевых значений гемодинамических, биохимических показателей и прогнозируемого уровня физической активности. Пациент получает распечатку программы – своего рода «дорожную карту» по реализации реабилитационных мероприятий. Все это повышает информированность пациентов о задачах по восстановлению здоровья, способствует их активному вовлечению в процесс реабилитации, повышению ответственности за ее результат и осознанному отношению к сохранению собственного здоровья, а также формирует устойчивую приверженность продолжению лечения.

Заключение

Единый технологический процесс кардиореабилитации должен быть обеспечен управленческими системами на основе компьютеризации и унификации всех аспектов этого процесса – медицинских и технических. Управление качеством медицинской помощи формируется на основе ее стандартизации. В качестве стандартов используются отечественные и международные рекомендации, сформулированные на принципах доказательной медицины. Необходимым требованием выполнения стандартов является достижение целевых гемодинамических и биохимических показателей – клинических индикаторов результативности.

В настоящее время медикаментозная терапия в реабилитационном центре санатория «Черная речка» полностью соответствует общепринятым стандартам с достижением в подавляющем большинстве случаев целевых уровней показателей эффективности. Значительно повысился достигнутый к окончанию санаторного этапа реабилитации уровень физической активности и улучшилось качество жизни.

Вопросы организации реабилитационного процесса очень важны. Необходимо постоянное совершенствование реабилитационного процесса в реальной практике работы центра. Нами предложен один из способов управления процессом восстановления и моделирования персонифицированных реабилитационных программ. Он нуждается в адаптации к конкретным условиям работы реабилитационных центров.

Литература

1. Аронов ДМ, Бубнова МГ. Реальный путь снижения в России смертности от ишемической болезни сердца. *Кардиосоматика*. 2010; 1: 11–7.
2. Аронов ДМ. Успехи и проблемы кардиореабилитации в России. *Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология*. 2011; 1: 22–8.
3. Оганов РГ, Масленникова ГЯ. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России. *Кардиология*. 2007; 1: 4–7.
4. *European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur J Cardiovasc Prevention Rehabilitation* 2007; 4 (Suppl. 2).
5. Чазов ЕИ. *Кардиологическая реабилитация. Кардиосоматика*. 2010; 1: 9–10.
6. *Кардиореабилитация*. Под ред. Г.П.Арутюнова. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
7. Аронов ДМ, Бубнова МГ, Погосова ГВ. *Современные методы реабилитации больных ишемической болезнью сердца на постстационарном (диспансерно-поликлиническом) этапе*. М., 2004.
8. Бубнова МГ, Сеченова ЕВ, Аронов ДМ. Оценка эффективности ранней комплексной постстационарной реабилитации больных коронарной болезнью сердца после вмешательств на коронарных сосудах на диспансерно-поликлиническом этапе. *Эффективная терапия в кардиологии и ангиологии*. 2011; 1: 86–91.
9. Аронов ДМ, Красницкий ВБ, Бубнова МГ. *Физические тренировки в комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных осложнений. Российское кооперативное исследование. Кардиология*. 2006; 9: 33–8.
10. Haskell WL, Lee IM et al. *Physical Activity and Public Health: Updated Recommendation for Adults from American Heart College of Sports Medicine and American Heart Association. Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1423–34.
11. Мисюра О.Ф., Шестаков В.Н., Зобенко И.А., Картухин А.В. *Санаторная кардиологическая реабилитация*. СПб.: СпецЛит, 2013.

Самоконтроль гликемии у больных сахарным диабетом и кардиальной патологией с помощью глюкометра «Контур ТС»

И.И.Кочергина

Кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва

Резюме. В статье представлены данные о распространенности сахарного диабета, роли гипер- и гипогликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений, важности самоконтроля для своевременного выявления острых осложнений и компенсации сахарного диабета, а также о применении для этих целей глюкометра «Контур ТС».

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, самоконтроль, глюкометр «Контур ТС».

Self-monitoring of blood glucose in patients with diabetes and cardiac pathology with the Meter Contour TS use

I.I.Kochergina

Department of Endocrinology and Diabetology, Moscow

Summary. The article presents data on the prevalence of diabetes, the role of hyper- and hypoglycemia in the development of cardiovascular complications, the importance of self-monitoring for early detection of acute complications of diabetes and compensation, as well as the use of Contour TS meter for this purpose.

Key words: diabetes, cardiovascular complications, self-control, the Contour TS meter.

Сведения об авторе

Кочергина Ирина Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО.

E-mail: kii7@yandex.ru

Неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) является серьезной проблемой здравоохранения во всех странах мира. По данным Международной диабетической федерации, на начало 2013 г. общее число больных СД превысило 400 млн человек, причем оно непрерывно увеличивается, составляя 4–5% населения Земли. Кроме того, в мире насчитывается примерно 530 млн человек с нарушенной толерантностью к глюкозе, которая предшествует развитию СД [1].

СД является широко распространенным эндокринным заболеванием

В настоящее время число больных СД составляет 4–5% населения Земли, в 2013 г. оно превысило 400 млн человек. В РФ около 9–10 млн больных СД, примерно столько же пациентов не знают о своем за-

болевании. Более 90% составляют пациенты с СД типа 2 (СД 2), и число их увеличивается с возрастом, нарастанием массы тела, малоподвижным образом жизни. Свыше 530 млн человек в мире имеют нарушенную толерантность к глюкозе

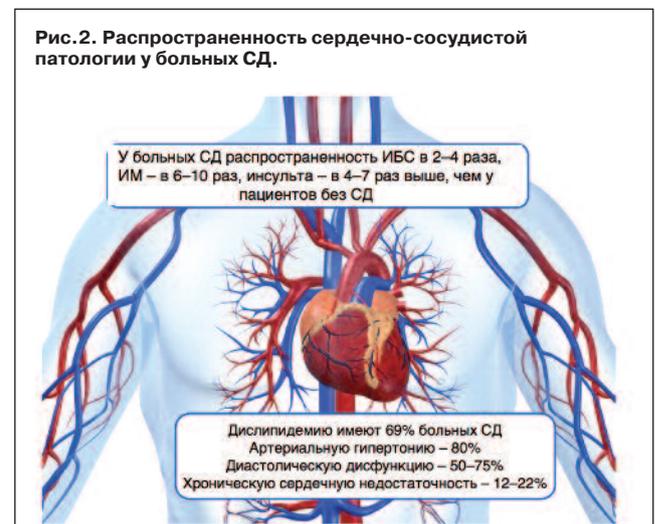
В нашей стране наблюдаются те же тенденции роста заболеваемости СД. Так, по данным Государственного регистра, на 1 января 2013 г. в РФ по обращаемости в лечебные учреждения зарегистрировано более 3,779 млн пациентов с СД типа 1 (СД 1) и СД 2, тогда как истинная распространенность СД, по данным контрольно-эпидемиологических исследований, в 3–4 раза выше и составляет 9–10 млн человек, или примерно 7% населения страны [2] (рис. 1).

Подавляющее большинство больных СД (более 90%) составляют лица с СД 2, причем 80% из них имеют избыточную массу тела или ожирение. Основ-

Рис. 1. Распространенность СД.



Рис. 2. Распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных СД.



ной прирост больных СД происходит за счет увеличения числа тех, кто имеет СД 2 в старших возрастных группах населения.

СД 2 – неуклонно прогрессирующее заболевание, при котором постепенно нарастает нарушение функции β -клеток поджелудочной железы, имеют место снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность) и повышенная продукция глюкозы печенью, что приводит к хронической гипергликемии. Чаще всего СД 2 является частью метаболического синдрома, в состав которого входят: абдоминальное (висцеральное) ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение системы гемостаза (гиперкоагуляция), гиперурикемия, хроническое субклиническое воспаление.

Самыми опасными последствиями СД являются его системные сосудистые осложнения: микроангиопатии, приводящие к развитию ретинопатии и нефропатии, и макроангиопатии, ведущие к поражению магистральных сосудов сердца, мозга, нижних конечностей с высоким риском развития инфаркта, инсульта, гангрены нижних конечностей.

Причиной развития диабетических осложнений является хроническая гипергликемия, что было убедительно доказано на огромной когорте больных (1441 пациент) в ходе проведенного в конце XX в. широкомасштабного проспективного 20-летнего исследования при СД 1 Diabetes Control and Complication Trial – DCCT («Контроль над диабетом и его осложнениями») [3] и 25-летнего исследования при СД 2, проведенного в Великобритании, – United Kingdom Prospective Diabetes Study – UKPDS («Британское проспективное исследование СД 2») [4]. С другой стороны, было показано, что интенсивная сахароснижающая терапия и тщательный контроль гликемии приводят к существенному снижению частоты и риска развития хронических осложнений диабета. Данные DCCT продемонстрировали возможность снижения риска развития ретинопатии, нефропатии и нейропатии при условиях хорошей компенсации СД в среднем на 50%, а снижение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 0,9% в исследовании UKPDS привело к уменьшению микрососудистых осложнений при СД 2 на 35%, фатального инфаркта миокарда (ИМ) – на 18%, смертности по причине диабета – на 25%.

Другие многоцентровые клинические исследования (STENO-2, DECODE, Kumamoto Study, Eurodiab, Helsinki Policemen study и др.) также убедительно показали ведущую роль гипергликемии в развитии всех видов осложнений СД.

Печальная статистика последних лет говорит о том, что в настоящее время СД занимает третье место среди причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Гипергликемия приводит к оксидативному стрессу, гликозилированию практически всех белков в организме, повышению конечных продуктов гликозилирования и эндотелиальной дисфункции.

Основными причинами инвалидизации и смертности больных СД являются рано развивающиеся и быстро прогрессирующие сосудистые осложнения. Например, распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) у больных СД по сравнению с пациентами без диабета в 2–4 раза выше, риск развития острого ИМ – в 6–10 раз выше, мозговых инсультов – в 4–7 раз выше, а выживаемость больных после острой сосудистой патологии – в 2–3 раза ниже [5, 6] (рис. 2).

В 75–80% случаев причиной смерти больных СД 2 являются сердечно-сосудистые заболевания и острые сосудистые катастрофы, из них около 60% приходится на кардиоваскулярные и примерно 10% – на цереброваскулярные поражения [7, 8].

По данным Фремингемского исследования, включавшего наблюдение 5209 человек в течение 20 лет, ежегодная смертность от сердечно-сосудистой патологии составляла для мужчин и женщин без СД 8,5 и 3,6 на 1 тыс. человек, а при наличии СД увеличивалась в 2–5 раз: до 17,4 и 17,0 соответственно [9]. Частота ИМ в РФ у лиц без диабета выросла с 2003 по 2012 г. среди мужчин с 20,6 до 33,4%, среди женщин – с 19,6 до 36,7%. Наиболее опасными осложнениями после перенесенного ИМ являются нарушения ритма. Так, разные формы желудочковых аритмий наблюдаются у 74–95% пациентов, а постепенное развитие сердечной недостаточности – у 27–60% [10, 11].

СД начинается как нарушение углеводного обмена, а заканчивается как сердечно-сосудистое заболевание. Основной причиной смерти пациентов с СД являются острые сердечно-сосудистые катастрофы, от которых умирают 8 из 10 пациентов. Причиной столь высокой смертности больных СД от острых сердечно-сосудистых катастроф является сочетание как факторов риска, характерных для общей популяции (артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, малоподвижный образ жизни, гиперкоагуляция, курение, злоупотребление алкоголем), так и факторов риска, присущих СД (гипергликемия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, а также микроальбуминурия и протеинурия при наличии диабетической нефропатии). При этом следует отметить, что заболеваемость и смертность от ИБС у больных СД превышает ожидаемые уровни при простом суммировании рисков, указывая на непосредственное влияние гипергликемии на атеросклеротический процесс. Диабет и сердечно-сосудистая патология – это две стороны одной медали. Неслучайно Американская кардиологическая ассоциация ставит знак равенства между этими заболеваниями [12].

Особенностью клинического развития СД 2 является длительное бессимптомное течение заболевания, что создает иллюзию многим благополучию. Продолжительное время пациенты не подозревают о своем заболевании, пока на первый план не выйдут тяжелые осложнения СД (нарушение зрения, ИМ, инсульт, нарушение функции почек, трофические язвы, гангрена нижних конечностей). Длительное «немое» течение диабета приводит к тому, что диагноз СД 2, по данным международных исследований, опаздывает на 7–12 лет, а в момент регистрации диагноза, по данным UKPDS, более 50% пациентов уже имеют разные осложнения.

- Поражение крупных и средних сосудов (макроангиопатии):
 - артериальная гипертензия – 39%, ИБС, ишемическая болезнь головного мозга, инсульт – 25–30%, инфаркт – 8%,
 - поражение сосудов ног, диабетическая стопа – 25%;
- поражение мелких сосудов (микроангиопатии):
 - ретинопатия, снижение зрения – 55%, нефропатия, снижение функции почек, микроальбуминурия – 30%, протеинурия – 5–10%;
- поражение нервов:
 - нейропатия – 15%.

Диабетические осложнения возникают только тогда, когда СД не компенсирован и сахар крови длительное время остается повышенным. Раз возникнув,

осложнения постепенно прогрессируют, существенно снижают качество жизни и сокращают ее продолжительность.

Наиболее частым сосудистым осложнением СД является ИБС, которая развивается у 70–80% больных СД 2 и 40% пациентов с СД 1 [13]. Течение ИБС у больных СД имеет ряд особенностей. Так, например, она практически одинаково часто развивается у мужчин и женщин, в то время как у больных без диабета ИБС чаще развивается у мужчин. На фоне СД в связи с наличием автономной нейропатии сердца значительно чаще, чем в популяции, встречаются безболевые формы ИБС, которые труднее диагностируются и чаще дают осложнения. Безболевые ИМ, характерные для больных СД, чаще сопровождаются нарушениями ритма и внезапной смертью. Желудочковые нарушения ритма могут стать причиной внезапной смерти у больных СД 2 даже при хорошем гликемическом контроле.

Актуальной проблемой как диабетологии, так и кардиологии является выявление группы риска больных СД 2 по развитию фатальных нарушений ритма и внезапной кардиальной смерти. Особенно важно выявить влияние гипер- и гипогликемии на развитие кардиальных нарушений. Новые технологии непрерывного мониторинга глюкозы (Continuous Glucose Monitoring System – CGMS), пришедшие в диабетологию в течение последних нескольких лет, позволили выявить как периоды гипергликемии, в которых пациенты обычно находятся примерно 13 ч в сутки, так и кратковременные эпизоды скрытых гипогликемий, и высокую вариабельность гликемии в течение суток, что невозможно было определить с помощью обычного самоконтроля. Суточное непрерывное мониторирование уровня глюкозы автоматически измеряет гликемию каждые 5 мин, что составляет 288 раз в сутки. В последнее время в клинике кафедры эндокринологии и диабетологии РМАПО внедрено одновременное мониторирование гликемии и электрокардиографии (ЭКГ) – глюкокардио-мониторирование, которое дает уникальную возможность исследования влияния разных уровней гликемии на динамику сердечного ритма у больных СД 2 с высоким сердечно-сосудистым риском. Это позволяет на ранних этапах выявлять группу риска по развитию желудочковых нарушений ритма, синдрома приобретенного длинного интервала QT, а также оценивать влияние гипергликемии, гипогликемии и резких колебаний гликемии на вариабельность сердечного ритма и функциональное состояние миокарда с целью разработки методов профилактики развития фатальных аритмий и внезапной кардиальной смерти [14]. Проведенные исследования установили достоверную зависимость кардиальной патологии от изменений уровня гликемии. Так, было выявлено, что гипергликемия в ночные часы снижает влияние парасимпатической нервной системы на артериальное давление (АД), что приводит к повышению частоты сердечных сокращений и АД, особенно диастолического, в ночное время [14]. Не менее опасной, чем гипергликемия, является гипогликемия – снижение сахара крови, которое влияет на развитие сердечно-сосудистой патологии, что было достоверно установлено в исследованиях ACCORD, ADVANCE, VADT и др. [15–17]. Так, в исследовании ACCORD у больных СД 2, достигших снижения уровня HbA_{1c} <6,5%, частота летальных исходов возросла на 20% по сравнению с группой стандартного лечения. В исследовании ADVANCE частота тяжелых

гипогликемий в группе интенсивной терапии была почти в 2 раза выше, чем в группе стандартного лечения: 150 против 81. В исследовании VADT наблюдалась более высокая частота развития сердечно-сосудистых осложнений в группе интенсивной терапии по сравнению со стандартной: 29,3 и 25,9% соответственно. Эти результаты заставили мировое сообщество задуматься, стоит ли так интенсивно лечить СД 2, если это сопряжено со значительным увеличением смертности. Исследования глюкокардио-мониторирования, проведенные на кафедре эндокринологии и диабетологии РМАПО, достоверно показали непосредственную зависимость возникновения опасных для жизни кардиальных нарушений от асимптомных гипогликемий – немедленного возникновения изменений ЭКГ, регистрируемых при ЭКГ-мониторировании, в ответ на асимптомное снижение уровня гликемии крови, зарегистрированное при суточном непрерывном мониторировании уровня глюкозы [14].

Таким образом, с одной стороны, результаты DCCT и UKPDS продемонстрировали, что хорошая компенсация СД и поддержание состояния углеводного обмена по показателям гликемии натощак и уровня HbA_{1c} в крови, близким к норме, сочетается как со статистически значимым снижением частоты сосудистых осложнений, так и с замедлением их прогрессирования. С другой стороны, как показали исследования ACCORD, ADVANCE, VADT, слишком интенсивная терапия СД 2 может привести к гипогликемиям и повышению смертности больных от кардиальных осложнений.

В связи с этим целью лечения СД является возможно более полная компенсация нарушений углеводного обмена без излишней интенсификации терапии.

В настоящее время согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, Международной диабетической федерации, Американской диабетической ассоциации, Американской ассоциации клинических эндокринологов и Российской ассоциации эндокринологов разработаны Алгоритмы индивидуализированного выбора целей терапии СД по HbA_{1c} для снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений 2013 г. (табл. 1, 2) [2].

Главные цели лечения СД 2 включают:

- 1) достижение хорошего метаболического контроля: устранение симптомов гипергликемии и дислипидемии;
- 2) предупреждение острых осложнений: гипогликемий и декомпенсации диабета;
- 3) предупреждение развития поздних сосудистых осложнений.

Для достижения поставленных целей необходим регулярный самоконтроль гликемии. Современные Российские рекомендации 6-го выпуска 2013 г. [2] по сравнению с предыдущей версией – 5-го выпуска 2011 г. – рекомендуют усилить самоконтроль и увеличить частоту измерений гликемии как при СД 1, так и при СД 2. При СД 1 без осложнений: с не менее 3 до не менее 4 раз в день; в дебюте заболевания и при декомпенсации – несколько раз в сутки. При СД 2 на диете – не менее 1 раза в неделю в разное время суток; на пероральных сахароснижающих препаратах или базальном инсулине – не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 3 раз в сутки) в неделю; на готовых смесях инсулина – не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 3 раз в сутки) в неделю. При наличии кардиальных осложнений СД, частота и важность самоконтроля значительно увеличиваются.

Таблица 1. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c} (%)

	Возраст		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ожидаемая продолжительность жизни менее 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

Таблица 2. Данным целевым уровням HbA_{1c} будут соответствовать следующие целевые значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы

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

Рис. 3. Внешний вид глюкометра «Контур ТС» в момент измерения уровня глюкозы с помощью вставленной в оранжевый порт тест-полоски.

В настоящее время вылечить СД невозможно, но им можно хорошо управлять. Успех лечения/управления СД во многом зависит от того, насколько пациент вовлечен в программу терапии, от его знаний о своем заболевании, мотивации, поведения, обучения принципам самоконтроля [12, 18]. Самоконтроль – это самостоятельное регулярное измерение гликемии пациентом в целях поддержания ее уровня возможно ближе к нормальным показателям или рекомендуемым лечащим врачом для сохранения хорошего самочувствия, высокой работоспособности, повышения качества жизни и профилактики осложнений. Самоконтроль гликемии может быть рутинным для исследования степени компенсации углеводного обмена и изменения в случае необходимости дозы инсулина, питания или физической активности. Экстренный самоконтроль проводится при резком изменении самочувствия для выявления гипогликемии или декомпенсации СД в целях немедленного устранения этих нарушений. Гликемический профиль включает измерение глюкозы крови натощак, до и через 2 ч после основных приемов пищи (завтрак, обед, ужин), перед сном, в середине ночи. Самоконтроль необходим до и после физической нагрузки, при возникновении интеркуррентных заболеваний. Исследователи подсчитали, что при СД умение управлять диабетом и успех лечения на 95% зависят от самого пациента, так как он сам осуществляет контроль гликемии и сам принимает решение о необходимости коррекции сахароснижающей терапии: изменяет дозу вводимого инсулина или других сахароснижающих препаратов, корректирует количество хлебных единиц в диете и физическую активность.

Единственный способ предотвратить или отсрочить развитие грозных осложнений СД – это ранняя

диагностика заболевания и строгий контроль гликемии с поддержанием уровня сахара крови как можно ближе к нормальным показателям у здоровых лиц. Самоконтроль при СД не самоцель, а средство для улучшения компенсации заболевания, качества жизни и профилактики развития осложнений.

В настоящее время для измерения глюкозы имеется целый ряд разных глюкометров как отечественного, так и импортного производства. Современный глюкометр должен обеспечивать высокую точность измерения, легкость и быстроту получения результатов, удобство использования.

Согласно стандарту ISO 15197: 2003 глюкометр признается точным, если при уровне сахара в крови менее 4,2 ммоль/л отклонение составляет не более 0,82 ммоль/л в большую или меньшую сторону, а при уровне сахара 4,2 ммоль/л или больше отклонение не превышает 20% в большую или меньшую сторону.

Всем этим требованиям отвечает глюкометр «Контур ТС» (Contour™ TS) [19] (рис. 3) фирмы «Байер», которая выпустила его на российский рынок в середине 2008 г. За это время глюкометр «Контур ТС» (Contour™ TS) зарекомендовал себя как инновационный и недорогой прибор. Аббревиатура TS, или Total Simplicity, означает «совершенно простой» в использовании. По точности измерения глюкометр «Контур ТС» не только соответствует Международному стандарту ISO 15197: 2003, но и превосходит его требования к точности почти на 3% [20].

Глюкометр собирается на заводе Panasonic в Японии, выполнен из качественного и прочного пластика, имеет небольшие размеры 7,1×6×1,9 см, массу 57 г, инструкцию на русском языке и гарантию 5 лет. Он предназначен для домашнего использования, т.е. для самоконтроля гликемии пациентами с СД, и действительно очень прост как в освоении, так и в эксплуатации.

В глюкометре «Контур ТС» применяется технология «Без кодирования». Это означает, что глюкометр самостоятельно считывает характеристики каждой тест-полоски при ее введении в прибор. Пациенту не нужно вводить код тест-полосок вручную, менять кодирующий чип или кодирующую полоску, проверять код каждой новой упаковки тест-полосок. Технология «Без кодирования» устраняет риск неточных результатов, связанных с неправильным кодированием, так как некоторые пациенты могут ошибаться при введении кода. Неправильно кодированные приборы могут давать результат со средней ошибкой до 43%. Отклонение результата анализа может составлять до 4 ммоль/л, что особенно опасно при расчете дозы инсулина для коррекции гликемии.

Экран глюкометра крупный, занимает больше 50% всей лицевой поверхности. На темно-синем корпусе хорошо выделяются область экрана, светлые кнопки управления и оранжевый порт, в который легко вставляется тест-полоска. Для управления глюкометром предназначены всего две кнопки. При нажатии левой на экране загораются все цифры, которые показывают дату, время и результат измерения гликемии. Правая кнопка «М» служит для включения/выключения и настройки прибора. Для того чтобы настроить часы и дату на глюкометре, нужно всего 3 с удерживать кнопку «М», которая является также кнопкой памяти. В памяти глюкометра могут храниться 250 измерений гликемии с указанием времени и даты. При заполнении памяти наиболее старые результаты стираются и записываются более новые. С помощью кнопки «М» можно посмотреть средние показатели сахара крови, которые автоматически суммируются за последние 14 дней. Глюкометр самостоятельно выключается при извлечении тест-полоски, при нажатии кнопки «М» или если в течение 3 мин не выполняются никакие действия.

Результаты измерения глюкозы с помощью специального кабеля можно перенести на компьютер, а при наличии программного обеспечения по контролю диабета компании Bayer Diabetes Care их можно анализировать, строить графики и таблицы.

Для прокалывания кожи используется автоматическая ручка Microlet 2, которая входит в комплект с глюкометром.

Процедура прокалывания малоболезненна благодаря игле с гладким силиконовым покрытием и очень небольшому объему капли крови, необходимой для анализа. Тест-полоска сама втягивает кровь, а звуковой сигнал сообщает о заполнении тест-полоски. Глюкометр также издает звуковой сигнал при готовности прибора к работе и завершении измерения. Сигнал может быть включен или отключен при осуществлении настройки прибора.

Для проведения анализа требуется совсем маленькая капля крови – всего 0,6 мкл, причем получить ее можно не только из пальца руки, но и из альтернативных мест: ладони, предплечья. Время измерения – 8 с. Диапазон измерения уровня глюкозы электрохимическим методом – от 0,6 до 33,3 ммоль/л. Глюкометр обладает высокой точностью измерения при широком диапазоне гематокрита (0–70%) и отсутствии влияния мальгозы на результаты измерения. Прием парацетамола, витамина С и употребление ряда продуктов также не влияет на точность результата.

Глюкометр работает от стандартной 3-вольтовой батарейки серии CR 2032, которая всегда имеется в продаже, просто заменяется и рассчитана на 1 тыс. измерений, или примерно на 1 год эксплуатации. Тест-полосками можно пользоваться до окончания срока годности вне зависимости от времени открытия упаковки. Благодаря оптимальным размерам прибор комфортно держать в руке, он не занимает много места в сумке. Футляр для переноски глюкометра позволяет проводить измерения глюкозы, не вынимая прибора, что очень удобно в дороге и на отдыхе.

Во многих городах РФ имеются сервисные центры, в которых осуществляется гарантийное обслуживание, где пациенты могут пройти обучение пользованию прибором, бесплатно заменить его в случае неисправности, купить и заменить батарейку, приобрести Инструкции к глюкометру, тест-полоскам или к устройству для прокалывания пальца, а также получить необходимую консультацию. Кроме того, круг-

лосуточно действует бесплатный телефон «Горячей линии» службы поддержки.

Таким образом, глюкометр «Контур ТС» компании «Байер» представляет собой прекрасное сочетание передовых технологий и простоты в достижении точности результатов тестирования. Технология «Без кодирования» устраняет ошибки, связанные с неправильным кодированием. Компания «Байер» уже более 60 лет предлагает инновационные решения и привносит точность и надежность в самоконтроль гликемии при лечении СД.

Постоянный самоконтроль гликемии, осуществляемый с помощью современного и в то же время простого и надежного глюкометра «Контур ТС», крайне необходим пациентам с СД и сердечно-сосудистой патологией для предотвращения развития острых кардиоваскулярных осложнений и продления жизни пациентов.

Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 6-th ed; <http://www.widfor.org/diabetesatlas>
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. ИИ Дедова, МВ Шестаковой. Выпуск 6-й. М., 2013.
3. The DCCT Research Group. The effect 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.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
5. Структура сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в РФ за 2004 г. *Клин. медицина*. 2005; 1: 3–8.
6. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T. Mortality from coronary artery disease in subject with type 2 diabetes and nondiabetic subjects with and without myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
7. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1141–7.
8. Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J, Kuller L. Risk factors for death from different types of stroke. Multiple Risk Factor Intervention trial Research Group. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 493–9.
9. Kannel WB, Mc Gree DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Frammingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035–8.
10. Ощепкова ЕВ. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и пути по ее снижению. *Кардиология*. 2009; 2: 267–72.
11. Бетуганова ЛВ, Эльгаров АА, Байсултанова МГ. и др. Инфаркт миокарда: частота, половозрастные, профессиональные и клинические особенности. *Кардиосоматика*. 2014; 2: 10–4.
12. Аметов АС. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Учеб. пос. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
13. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 464–6.
14. Аметов АС, Черникова НА, Пьяных ОП, Ермакова ЕА. Роль и место глюкокардиомониторирования в оценке кардиологических рисков у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В кн.: Аметов АС. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. Учеб. пос. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; с. 821–51.
15. ACCORD Study Group. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.
16. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
17. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *Engl J Med* 2009; 360: 129–39.
18. Анциферов МБ, Котешикова ОМ. Управление сахарным диабетом: организация и значение самоконтроля. *Трудный пациент*. 2009; 7 (10).
19. Глюкометр Контур ТС. www/diabetesbayer.com
20. Глюкометр Контур ТС. diabetesbayer.ru

Возможности современных методик визуализации при ишемической болезни сердца

Ю.И.Бузиашвили, В.Ю.Бузиашвили

ФГБУ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева, Москва

Резюме. Сегодня в науке и клинической практике большой критике подвергается «механистическая» теория ишемической болезни сердца (ИБС), основной концепцией которой является прямая корреляция между процентом стенотического сужения коронарной артерии и степенью ишемии миокарда в зоне, кровоснабжаемой данным сосудом. Практически каждый опытный кардиолог сталкивался со случаями, в которых при визуальном значительном сужении коронарной артерии, по данным коронарной ангиографии, кровоснабжение данного участка не столь выражено страдало (по данным методик визуализации в ходе индукции ишемии). В связи с этим оценке функциональной значимости стенозов сегодня в науке уделяется большое внимание, и с течением времени это зачастую становится краеугольным камнем в выборе пути лечения пациентов с ИБС.

Необходимость выбора наиболее информативной в каждом клиническом случае методики для верификации диагноза и определения дальнейшей тактики ведения определяется необходимостью индивидуального подхода при выборе методики лечения у пациентов с ИБС, основанного на совокупности данных анатомии коронарного русла и функционального состояния миокарда, что может значительно улучшить исход и отдаленный результат лечения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, перфузия миокарда, реваскуляризация миокарда, стресс-индукция, фармакологические стрессорные агенты, сцинтиграфия миокарда, позитронно-эмиссионная томография, стресс-ЭхоКГ, МРТ с контрастным усилением, стресс-МРТ.

Stable coronary artery disease – opportunities of non-invasive visualization

Yu.I.Buziashvili, V.Yu.Buziashvili

Bakoulev Center for Cardiovascular surgery, Moscow

Summary. Nowadays «mechanical» theory of myocardial ischemia is being criticized in both scientific and clinical points of view. Its main point is straight correlation between percent of stenosis of coronary artery and level of myocardial ischemia in segments perfused by «narrowed» coronary artery. Almost every cardiologist has faced clinical situations, when there is no significant ischemia detected during stress-induced tests in segments perfused by coronary artery, that has significant stenosis visualized during coronary angiography. Therefore assessment of functional significance of stenosis is one of main areas of interest among patients with coronary artery disease.

In every clinical case most informative test should be chosen in purpose to spot the most appropriate way of treatment and evaluate the need of revascularization. The more accurate diagnostics is done and selection of patient for each way of treatment, the better results we can achieve.

Key words: coronary artery disease, myocardial perfusion, ischemia, revascularization, pharmacological stress induction, single photon emission CY, stress-Echo, positron emission tomography, MRI, stress-MRI.

Сведения об авторах

Бузиашвили Юрий Иосифович – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, зам. дир. по науч. работе Института кардиохирургии им. В.И.Бураковского, рук. КДО ФГБУ НЦССХ им. А.Н.Бакулева

Бузиашвили Виктория Юрьевна – аспирант КДО ФГБУ НЦССХ им. А.Н.Бакулева. E-mail: viktoriaub@mail.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной смерти в мире, ежегодно унося жизни 17 млн человек, из них 7 млн – от ишемической болезни сердца (ИБС) и 6,2 млн – от инсульта (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ, 2011). Эти показатели стремительно растут: в 2000 г. от ИБС скончались 5,9 млн человек, в 2011 г. – уже 7 млн. По оценкам ВОЗ на 2013 г., к 2030 г. около 23,3 млн человек будут умирать от ССЗ, которые останутся основной причиной смерти. Одно из первых мест по инвалидизации трудоспособного населения занимает ИБС.

ИБС является состоянием, при котором имеет место несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по коронарным артериям, что и определяется термином «ишемия».

Сердце, как мышечный орган, который должен непрерывно обеспечивать кровоснабжение организма, нуждается в постоянном поступлении кислорода в

достаточном объеме, ему необходимо 1–2 мл кислорода на 1 г его массы в минуту, что значительно превышает аналогичные показатели других органов и тканей. Кровоснабжение сердца осуществляется двумя коронарными артериями – левой и правой, которые отходят непосредственно от устья аорты. Это обеспечивает в них максимальное перфузионное давление, большой объем притока крови. Другие факторы, определяющие перфузию коронарной артерии, приведены в табл. 1.

Основной причиной недостаточной доставки крови к миокарду является атеросклеротическое поражение коронарного русла, приводящее к его стенозированию. В арсенале врача имеется множество методик лечения пациента с ИБС. Наряду с оптимальной фармакологической терапией операции реваскуляризации миокарда, такие как аортокоронарное шунтирование и малоинвазивные операции стентирования, занимают ведущее место в лечении ИБС.

Факторы, влияющие на потребность миокарда в кислороде	Факторы, влияющие на доставку кислорода к миокарду
Масса миокарда ЛЖ Нагрузка на миокард ЛЖ Частота сердечных сокращений Системное артериальное давление Степень растяжения миокарда ЛЖ, которая зависит от объема преднагрузки Сократимость миокарда ЛЖ	Концентрация кислорода в периферической крови Коронарный кровоток, который определяется: – перфузионным давлением – резистентностью коронарных сосудов на уровне микроциркуляторного русла

	Дипиридамола/аденозин	Добутамин
Рецепторы	Аденозиновые A ₂	β ₁ -Адренорецепторы
Гемодинамические механизмы	Уменьшение доставки кислорода	Увеличение потребности в кислороде
Физиологические точки приложения	Коронарные артериолы	Миокард
Клеточные точки приложения	Гладкомышечные клетки	Кардиомиоциты
Противопоказания	Бронхиальная астма, брадикардия	Тахикардия, гипертензия
Препарат	Дипиридамола, аденозин	Добутамин
Антидот	Аминофиллин	β-Адреноблокаторы

При этом на сегодняшний день важным вопросом является возможность ранней диагностики и лечения атеросклероза.

Исходя из патолофизиологических факторов, приводящих к ишемии миокарда, для определения ее этиологии, тактики ведения пациента, а также необходимости и техники выполнения реваскуляризации миокарда врачу необходимо получить наиболее полную информацию по следующим показателям:

- клинико-anamnestические данные пациента (характер жалоб, степень нарушения качества жизни обследуемого);
- данные лабораторных методов обследования (уровень гемоглобина, гематокрита);
- состояние сердца (наличие клапанной патологии, зон нарушения локальной сократимости, наличие и степень гипертрофии миокарда);
- наличие зон нарушения перфузии в ходе стрессиндуцированных проб;
- анатомия коронарного русла (наличие, локализация, степень стенотического сужения коронарного сосуда);
- характер атеросклеротической бляшки.

Возможности индукции и визуализации ишемии миокарда в клинике

Ишемия миокарда может быть спровоцирована следующими путями (табл. 2):

- 1) снижение доставки кислорода к миокарду:
 - путем дилатации малоизмененных коронарных артерий (медикаментозная проба с аденозином, дипиридамолом) – синдром обкрадывания;
 - путем спастической реакции коронарного русла (холодовая проба, проба с эргоновином).
- 2) повышение потребности миокарда в кислороде:
 - проба с физической нагрузкой;
 - медикаментозная проба с кардиотоническими препаратами (проба с добутином);
 - чреспищеводная электростимуляция.

Дипиридамола, не являясь активным взаимодействующим с рецепторами веществом, ингибирует распад эндогенного аденозина, повышая его концентрацию, что вызывает вазодилатацию посредством влияния на A₂-аденозиновые рецепторы. Данный механизм индукции ишемии миокарда называется «синдром обкрадывания».

Механизм действия инотропных препаратов заключается в повышении потребности в кислороде

миокарда вследствие положительного инотропного и хронотропного действия фармакологического агента.

Фармакологические методики провокации ишемии являются методом выбора у пациентов, которые не могут адекватно выполнять физические нагрузки. В арсенале врача сегодня большое количество методик выявления и визуализации индуцированной ишемии, каждая из которых имеет преимущества, недостатки и свою нишу в обследовании пациента:

- электрокардиография;
- эхокардиография (ЭхоКГ);
- компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением;
- магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением;
- радионуклидные методы исследования: сцинтиграфия миокарда, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Выбор методики визуализации чаще всего зависит от возможностей медицинского учреждения и мнения лечащего врача в каждом конкретном случае.

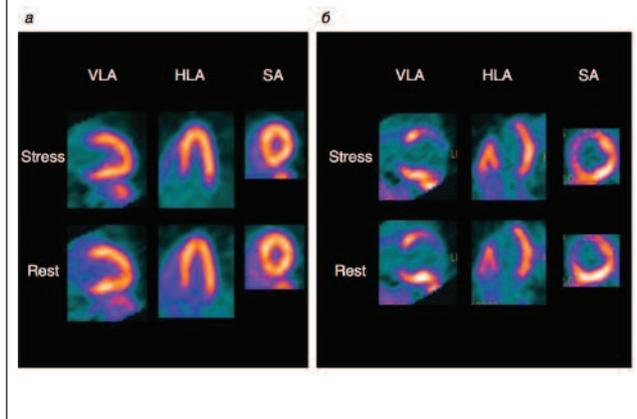
Сцинтиграфия миокарда

Сцинтиграфию миокарда стали применять в 1970-х годах. В качестве радиоизотопов наиболее часто использовались таллий-201 и технецийсодержащие агенты. Ишемизированной считается зона, в которой выявляется дефект накопления радиофармпрепарата в ходе стресс-пробы, обратимый в состоянии покоя. Необратимый дефект накопления расценивается как зона постинфарктного рубца [29].

Чувствительность и специфичность данной методики в выявлении гемодинамически значимых стенозов (более 50%) составляют 86 и 74% соответственно [38].

Возможности оценки жизнеспособного миокарда с помощью сцинтиграфии основаны на выявлении целостности клеточных мембран при введении изотопного индикатора. Объединенные метаисследования с таллием показали 83–88% чувствительность методики, 49–69% специфичность в возможности прогнозирования восстановления локальной сократимости после проведения реваскуляризации [2], что дает возможность говорить о ценности методики при отрицательном прогнозе восстановления. Низкая значимость методики при оценке возможного положительного эффекта восстановления сократи-

Рис. 1. Перфузия миокарда: а – исследование в ходе ПЭТ в состоянии покоя (Rest) и на фоне фармакологической стресс-индукции (Stress), дефекты перфузии не визуализируются; б – множественные дефекты перфузии миокарда в состоянии покоя, которые усугубились на фоне проведенной фармакологической пробы [21].



мости после восстановления адекватного кровотока связана с низким пространственным разрешением сцинтиграфии. Субэндокардиальные зоны инфаркта находятся за пределами возможностей визуализации при выполнении сцинтиграфии и могут быть не выявлены в ходе исследования [39].

Оценка функции левого желудочка (ЛЖ) по результатам проведенных исследований имеет хорошую корреляцию с МРТ сердца (являющейся «золотым стандартом» в оценке функции ЛЖ), однако имеют место значительные погрешности при обследовании пациентов с маленькими объемами полости ЛЖ, с выраженной дилатационной кардиомиопатией, а также при наличии значимых субэндокардиальных дефектов перфузии [19].

ПЭТ

ПЭТ состоит из визуализации перфузии посредством применения радиоизотопных индикаторов (рубидия хлорид-82, 15O-вода, 13N-аммоний) и оценки метаболизма посредством 18F-фтордезоксиглюкозы (ФДГ). Несоответствие данных перфузии и метаболизма – сниженная перфузия при нормальном поглощении ФДГ – может говорить об обратимой ишемии миокарда. Совпадение показателей снижения перфузии и метаболизма свидетельствует об инфарктной зоне (рис. 1).

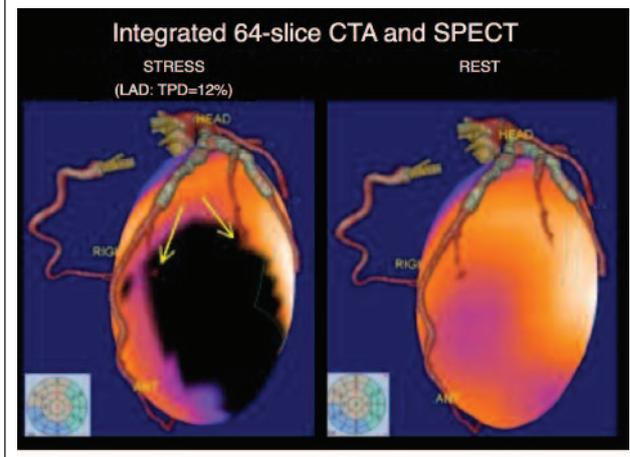
По данным 19 проведенных исследований, чувствительность и специфичность ПЭТ в выявлении значимой патологии коронарного русла (более 50% стеноз) составляют 92 и 85% соответственно [26] (рис. 2).

Как и сцинтиграфия миокарда, ПЭТ показывает высокую чувствительность с относительно низкими показателями специфичности в выявлении жизнеспособного миокарда и оценке возможности восстановления локальной сократимости после реваскуляризации [13]. Однако, несмотря на большое количество преимуществ перед сцинтиграфией миокарда, ПЭТ не может широко применяться при обследовании пациентов с ИБС в связи с крайне высокой стоимостью методики и ее малой распространенностью.

Стресс-ЭхоКГ

Стресс-ЭхоКГ – методика распространенная, относительно низкая по стоимости. Она дает возможность изучения анатомии сердца, а выявление ИБС

Рис. 2. Исследование анатомии коронарного русла с помощью КТ, совмещенное с исследованием перфузии посредством ПЭТ. Темная зона – область нарушенной перфузии, кровоснабжаемая огибающей ветвью левой коронарной артерии [32].



основывается на оценке региональной сократимости миокарда в ходе индукции ишемии разными способами (см. ранее).

Чувствительность и специфичность стресс-ЭхоКГ при обследовании пациентов с ИБС сильно варьируют в зависимости от исследователя, проводящего пробу, и от стрессиндуцирующего фактора. Чувствительность составляет 80, 85 и 78%, специфичность – 86, 76 и 91% для проб с добутамином, физической нагрузкой и дипиридамолом соответственно [4]. Эти показатели снижаются при обследовании пациентов с выраженным снижением фракции выброса ЛЖ [24].

Выявление жизнеспособного миокарда при стресс-ЭхоКГ основывается на показателях инотропного резерва, т.е. способности гипертрофированного миокарда сокращаться на фоне введения малых доз инотропных препаратов. Стресс-ЭхоКГ показывает 84% чувствительность и 81% специфичность в прогнозировании восстановления сократительной способности при реваскуляризации миокарда [2].

При сравнении стресс-ЭхоКГ со сцинтиграфией миокарда было показано, что последняя является более чувствительной, а стресс-ЭхоКГ – более специфичной методикой в ходе диагностики ИБС [3].

МРТ сердца с контрастным усилением

Индукция ишемии в ходе данного исследования может достигаться описанными ранее методами, однако проба с физической нагрузкой применяется крайне редко в связи с необходимостью наличия МР-адаптированного велоэргометра. Визуализация перфузии миокарда происходит при первом прохождении болюса контрастного вещества в ходе стресс-нагрузки. В области нормального кровоснабжения миокард адекватно накапливает контрастное вещество.

Обратимая ишемия определяется визуально как обратимое снижение сигнала в ходе прохождения первого болюса контрастного вещества при отсутствии накопления контраста в ходе отсроченной фазы. Зона перенесенного инфаркта выявляется как область высокой интенсивности МР-сигнала в период отсроченного накопления.

Выявление степени рубцового поражения у пациентов с инфарктом в анамнезе является важным аспектом в определении тактики лечения. На начальных этапах внедрения МРТ с контрастным усилением для оценки степени рубцового поражения миокарда про-

Рис. 3. МРТ с контрастным усилением. Сканирование проведено в отсроченном периоде накопления контрастного вещества (через 15 мин после внутривенного введения контрастного препарата). Визуализируется трансмуральное накопление контрастного агента в области передней, задней межжелудочковой перегородки, передней стенки ЛЖ (красная стрелка).

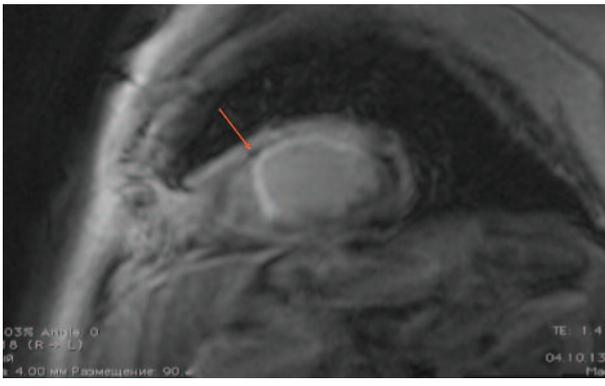
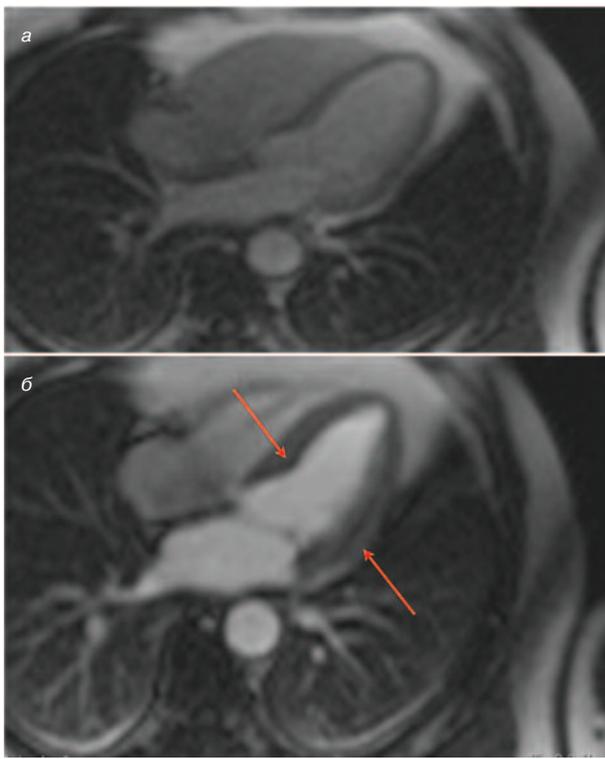


Рис. 4. Стресс-МРТ с контрастным усилением при фармакологической нагрузке (дипиридамолом): а – период покоя, зон нарушений локальной перфузии не выявлено; б – сканирование проведено после введения максимальной нагрузочной дозы дипиридамола (0,84 мг/кг), визуализируются дефекты перфузии в области межжелудочковой перегородки и боковых стенок ЛЖ (красные стрелки).



ведено исследование, включавшее 50 пациентов, которым была выполнена МРТ с контрастированием до оперативного вмешательства. Выявленная при исследовании с отсроченным контрастированием степень рубцового поражения миокарда позволяла делать в достаточной степени четкие прогнозы относительно восстановления функции миокарда после реваскуляризации [23]. Степень распространения рубцовой ткани была представлена в процентном отношении: отсутствие зон накопления или же зоны с накоплением контрастного вещества менее 75% были четкими показателями возможности функционального восстановления в течение 79+36 дней после проведенной реваскуляризации (рис. 3). Жизнеспособный миокард

Рис. 5. Контрастная стресс-ЭхоКГ с добутамином. Стрелками указана зона обратимой ишемии миокарда: верхушечный сегмент задней стенки миокарда ЛЖ (А3С – апикальный доступ, 3-камерная позиция), верхушечный сегмент нижней стенки миокарда ЛЖ (А2С – апикальный доступ, 2-камерная позиция). При этом у пациента в ходе КАГ выявлены гемодинамически значимые стенозы передней межжелудочковой ветви, окклюзия огибающей ветви, субокклюзия правой коронарной артерии [8].

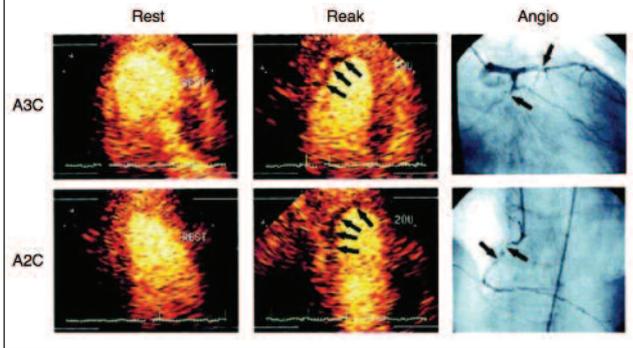
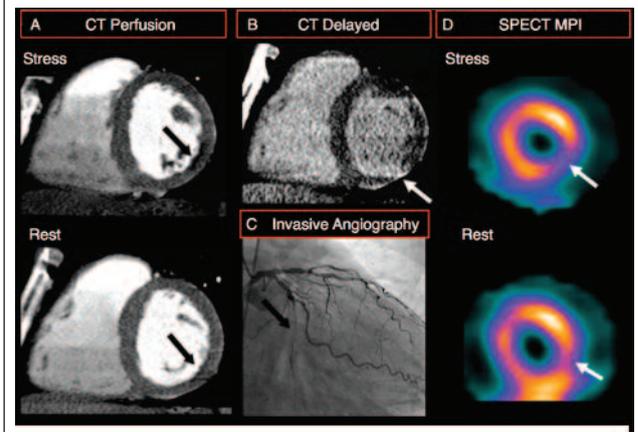


Рис. 6. КТ в оценке перфузии миокарда [22]. Визуализируется ишемия миокарда по нижнебоковой стенке ЛЖ, в перинфарктной зоне, что коррелирует с данными сцинтиграфии миокарда. При КАГ выявлена окклюзия проксимальной трети огибающей ветви левой коронарной артерии.



в ходе МРТ сердца выявляется при исследовании отсроченного накопления контрастного вещества (через 10–20 мин после его введения). Контрастный агент накапливается в соединительной ткани в силу особенностей ее клеточного строения, при сканировании выявляется как зона высокой интенсивности МР-сигнала, при этом жизнеспособный миокард не накапливает контрастное вещество, визуализируется как участок пониженного контрастирования.

Проведенные исследования доказывают высокую чувствительность (89%) и среднюю степень специфичности (80%) МРТ в выявлении значимых поражений коронарного русла [18]. Ложноположительный результат может быть получен в случае наличия артефактов движения по причине высокой чувствительности методики [13].

МРТ сердца признана «золотым стандартом» в определении глобального и регионального функционального состояния ЛЖ. Данная методика превосходит ЭхоКГ по следующим причинам:

- новые последовательности, разработанные за последнее время, дают возможность получать изображения с крайне четкой границей эндокарда;
- в отличие от ЭхоКГ геометрия ЛЖ не является препятствием в оценке его функции, что позволяет проводить ее с высокой точностью при выраженном нарушении геометрии ЛЖ [27].

Развивающиеся методики

Имеется множество развивающихся направлений методик визуализации в обследовании пациентов с ИБС.

В оценке перфузии миокарда значимый прогресс сегодня имеет контрастная ЭхоКГ, которая дает также возможность изучения анатомии сердца, жизнеспособного миокарда; в качестве контрастного вещества используются «микропузырьки», оболочкой которых являются альбумин, липиды или другие полимеры [7].

Проводятся работы по изучению перфузии миокарда в ходе КТ, чувствительность и специфичность которых по результатам сегодняшнего дня сопоставима со сцинтиграфией миокарда, однако в силу высокой дозы ионизирующего облучения пациента во время исследования методика пока не получила широкого распространения [5]. Проводятся также стресс-КТ-исследования перфузии миокарда, для применения которых в клинической практике требуется накопление большего опыта и проведение многоцентровых исследований [12].

Сегодня появилась возможность не только изучать анатомию, но и оценивать значимость влияния на кровоток стенотического сужения артерий коронарного русла и в ходе инвазивной коронароангиографии (КАГ).

Оценка функциональной значимости стенотического сужения артерии может быть проведена в ходе КАГ путем исследования фракционного резерва кровотока, дающего информацию о градиенте давления до и после стенотического сужения (на фоне максимальной вазодилатации, которая обеспечивается введением папаверина). Значения фракционного резерва менее 0,75–0,8 говорят о гемодинамической значимости стеноза [30].

Важное значение в обследовании пациентов с ИБС сегодня приобретает получение информации о характере атеросклеротической бляшки, что дает возможность говорить о прогнозе «надрыва» поверхности бляшки, который, в свою очередь, приводит к острому коронарному синдрому. Неинвазивными методиками изучения структуры атеросклеротической бляшки являются КТ-КАГ [25], ПЭТ [35]. В ходе инвазивной КАГ возможно проведение внутрисосудистого ультразвука [15] и оптической когерентной томографии [34].

Многоцентровые исследования эффективности методик визуализации

Европейским обществом кардиологов ведется одно из крупнейших многоцентровых исследований EVINCI (Evaluation of Integrated Cardiac Imaging study), которое сможет ответить на актуальные вопросы кардиологии: какая из методик неинвазивного обследования может играть ключевую роль в выявлении пациентов с гемодинамически значимым поражением коронарного русла до проведения инвазивных методик обследования (КАГ). В проведении работы приняли участие 17 крупнейших клинических центров Европы. В исследование были включены 695 пациентов с хронической болью в грудной клетке, из которых у 60% была высокая вероятность выявления ИБС. Пациентам на первом этапе проводились разные неинвазивные методики исследования, дающие возможность изучать перфузию миокарда и анатомию коронарного русла: радионуклеидные исследования (ПЭТ, сцинтиграфия миокарда), МРТ сердца с контрастным усилением

и фармакологическими стресс-пробами, стресс-ЭхоКГ, КТ-КАГ. Далее проводилась КАГ, при необходимости включавшая в себя также функциональные диагностические методики (к примеру, измерение функционального резерва кровотока). По результатам выполненных исследований проводилась сравнительная оценка специфичности, чувствительности и экономической эффективности разных неинвазивных методик обследования для выявления пациентов с ИБС. Конечной точкой EVINCI явилась оценка возможности неинвазивных методов обследования в определении наличия ИБС у пациента, а также дифференцировки поражения крупных сосудов от патологии микроциркуляторного русла, что в совокупности имеет определяющее значение при принятии решения о возможности улучшения качества жизни путем хирургических вмешательств, о прогнозе течения заболевания пациента. Целью этой работы является снижение процента нецелесообразного проведения инвазивных диагностических процедур, уменьшение затрат на обследование пациентов, увеличение эффективности проводимых вмешательств по реваскуляризации миокарда. Сбор материала завершен 15 июня 2013 г., в ближайшее время ожидается публикация подробных результатов проведенной работы.

Выводы

Сегодня в науке и клинической практике большой критике подвергается «механистическая» теория ИБС, основной концепцией которой является прямая корреляция между процентом стенотического сужения коронарной артерии и степенью ишемии миокарда в зоне кровоснабжаемой данным сосудом. Практически каждый опытный кардиолог сталкивался со случаями, в которых при визуальном значительном сужении коронарной артерии по данным КАГ кровоснабжение этого участка не столь выражено страдало (по данным методик визуализации в ходе индукции ишемии). В связи с этим оценке функциональной значимости стенозов сегодня в науке уделяется большое внимание, и с течением времени это зачастую становится краеугольным камнем в выборе пути лечения пациентов с ИБС.

Активные дебаты по поводу методики, позволяющей оптимизировать тактику ведения пациентов с ИБС, продолжаются и с каждым днем набирают силу, проведено большое количество многоцентровых исследований.

Опубликованы результаты подисследования COURAGE [28], дополнения по данным наблюдения через 1 и 2 года к исследованию FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) [37], а также дополнения к наблюдениям через 2 и 5 лет к исследованию DEFER [31]. Результаты всех перечисленных работ подчеркивают важность исследований с целью доказательства наличия ишемии до проведения КАГ. Они также выявляют несколько клинически значимых моментов:

- выполнение реваскуляризации с учетом данных, полученных при исследовании резерва коронарного кровотока или проведении функциональных проб на выявление ишемии (при выявлении более 10% ишемизированного миокарда), выражено снижает риск возникновения больших коронарных событий в отдаленном периоде после операции [17];
- вмешательство на сосуде с доказанной гемодинамической значимостью сужения позволяет достичь

более высокого процента пациентов, отмечающих положительную динамику стенокардии с улучшением качества жизни;

- реваскуляризация гемодинамически незначимого сужения (без данных функциональных проб) выражено повышает риск возникновения больших кардиальных событий, не улучшая клинического состояния пациентов.

Вопрос выбора тактики реваскуляризации между стентированием и аортокоронарным шунтированием сегодня является зачастую неоднозначным и должен решаться командой врачей, состоящей из кардиолога, интервенционного кардиолога и кардиохирурга (European Guidelines on myocardial Revascularization, 2014).

Таким образом, индивидуальный подход при обследовании пациентов с ИБС, основанный на совокупности данных изучения анатомии коронарного русла и функционального состояния миокарда, может значительно улучшить исход и отдаленный результат лечения.

Исхода из сказанного, целевые установки по определению методики, имеющей высокие показатели чувствительности, специфичности, оптимальные экономические показатели применения, удобство пациента и минимализация влияния оператора на качество обследования остаются предметом дальнейшего изучения. Оценка возможностей и изъянов описанных методик крайне важна при интерпретации и определении показаний для проведения каждой из них.

В КДО НЦССХ им. А.Н.Бакулева большую когорту пациентов составляют больные с ИБС. Зачастую возникают клинические ситуации, в которых информация, полученная в ходе принятой стандартной методики обследования, включающей в себя ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ, пробы с малыми дозами добутамидина, является недостаточной, оставляя открытым вопрос о наиболее целесообразной тактике лечения пациента. В ключе научного интереса, а также клинической надобности возникла проблема необходимости изучения информативности и возможности внедрения в практику обследования наших пациентов высокоспециализированной методики – МРТ сердца с контрастным усилением и стресс-МРТ сердца.

С этой целью отобраны 50 пациентов с ИБС, которым проведено данное обследование в случае неинформативности ранее проведенной стресс-ЭхоКГ или же невозможности ее проведения. Результаты выполненной работы находятся на стадии статистической обработки и вскоре будут представлены.

Список использованной литературы

1. ВОЗ, 2011.
2. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH et al. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1451–60.
3. Schinkel AFL, Bax JJ, Geleijnse ML et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003; 24: 789–800.
4. Beleslin BD, Ostojic M, Djordjevic-Dikic A et al. Integrated evaluation of relation between coronary lesion features and stress echocardiography results: the importance of coronary lesion morphology. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 717–26.
5. Blankstein R, Shturman LD, Rogers IS et al. Adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging using dual-source cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1072–84.

6. Braunwald E. Control of myocardial oxygen consumption: physiologic and clinical considerations. *Am J Cardiol* 1971; 27: 416–32.
7. Carr CL, Lindner JR. Myocardial perfusion imaging with contrast echocardiography. *Curr Cardiol Rep* 2008; 10: 233–9.
8. Chopra HK. Myocardial contrast echocardiography: a new tool for assessment of myocardial perfusion. *Indian Heart J* 2009; 61 (1): 8–13.
9. Dijkmans PA, Senior R, Becher H et al. Myocardial contrast echocardiography evolving as a clinically feasible technique for accurate, rapid, and safe assessment of myocardial perfusion: the evidence so far. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2168–77.
10. *Eur Heart J* 2010; 31 (20): 2501–55. doi: 10.1093/eurheartj/ehq277
11. Wijns W, Kolb P, Danchin N et al. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).
12. George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM et al. Adenosine Stress 64- and 256-row detector computed tomography angiography and perfusion imaging: clinical perspective. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 174–82.
13. Gerber BL, Ordoubadi FF, Wijns W et al. Positron emission tomography using 18F-fluoro-deoxyglucose and euglycaemic hyperinsulinaemic glucose clamp: optimal criteria for the prediction of recovery of post-ischaemic left ventricular dysfunction. Results from the European Community concerted action multicenter study on use of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of myocardial viability. *Eur Heart J* 2001; 22: 1691–701.
14. Gerber BL, Raman SV, Nayak K et al. Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance: history, theory, and current state of the art. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10: 18.
15. Garcia-Garcia HM, Costa MA, Serruys PW. Imaging of coronary atherosclerosis: intravascular ultrasound. *Eur Heart J* 2010; 31: 2456–69.
16. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina. ACC/AHS 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003; 107: 149–58.
17. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: What is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1329–40.
18. Hamon M, Fau G, Nee G et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010; 12: 29.
19. Ioannidis JPA, Trikalinos TA, Dianas PG. Electrocardiogram-gated single-photon emission computed tomography versus cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of left ventricular volumes and ejection fraction: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2059–68.
20. Lindner JR. Perfusion imaging with vasodilator stress echocardiography a physiologically sound approach to coronary disease? *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2011; 4 (6): 601–3.
21. Machac J. PET myocardial perfusion imaging. *Seminars in Nuclear Medicine (Impact Factor: 3.82)*. 2005; 35 (1): 17–36.
22. Cadet JV. CT perfusion has better overall benefits compared with SPECT. *J Am Coll Cardiol* 2009.
23. Kim RJ, Wu E, Rafael A et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343: 1445–53.
24. McCully RB, Roger VL, Maboney DW et al. Outcome after normal exercise echocardiography and predictors of subsequent cardiac events: follow-up of 1325 patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 144–9.
25. Naghavi M, Libby P, Falk E et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1664–72.

26. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF et al. Diagnostic performance of positron emission tomography in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *Acad Radiol* 2008.
27. Natale L, Meduri A, Caltavuturo C et al. MRI assessment of ventricular function. *Rays* 2001; 26: 35–44.
28. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117: 1283–91.
29. Pakkal M, Raj V, McCann GP. Non-invasive imaging in coronary artery disease including anatomical and functional evaluation of ischaemia and viability assessment. *Br J Radiol* 2011; 84 (3): S280–95.
30. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703–8.
31. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manobaran G et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2105–11.
32. Slomka PJ. Integrated CT angiography and myocardial perfusion makes progress. *Medscape* 2007.
33. Schwitler J, Wacker CM, van Rossum AC et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 480–9.
34. Stamper D, Weissman NJ, Brezinski M. Plaque characterization with optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (Suppl. 8): C69–79.
35. Tabara N, Kai H, Isibashi M et al. Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1825–31.
36. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46 (4): 517–92. doi: 10.1093/ejcts/ezu366
37. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360: 213–24.
38. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 261–91.
39. Wagner A, Mauboldt H, Holly TA et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003; 361: 374–9.

———— * ————

Диагностическая ценность определения галектина-3 – нового биомаркера хронической сердечной недостаточности

К.А.Гямджян, М.Л.Максимов

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России

Резюме. В статье приводится обзор результатов исследований, в которых производилось определение галектина-3 в качестве биомаркера хронической сердечной недостаточности. Также приведены данные экспериментальных исследований по оценке галектина-3 в аспекте сердечной недостаточности в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: биомаркер, сердечно-сосудистые заболевания, мониторинг эффективности терапии, прогноз заболевания, стратификация риска.

Diagnostic value of determination of galectin-3 – the new biomarker of the chronic heart failure

К.А.Gyamdzhyan, M.L.Maksimov

Department of Clinical Pharmacology and Internal Propaedeutic Medicine, Sechenov first medical university

Summary. The review summarizes the results of clinical trials in which galectin-3 was assessed as biomarker of heart failure. In addition, most relevant information on galectin-3 received in *in vitro* and *in vivo* research is given with respect of heart failure.

Key words: biomarker, cardiovascular disease, therapy monitoring, prediction of outcome, patient stratification.

Сведения об авторах

Гямджян Карине Арменовна – аспирант каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Максимов Максим Леонидович – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

В настоящее время большой интерес представляет изучение новых биологических маркеров хронической сердечной недостаточности (ХСН), которые могут служить полезным инструментом мониторинга эффективности фармакотерапии (персонализированной медицины), ранней диагностики заболевания, прогноза его клинических исходов и играть важную роль в стратификации риска пациентов. На сегодняшний день в клиническую практику введен лишь один биомаркер ХСН – мозговой натрийуретический пептид (BNP). Последний выделяется кардиомиоцитами желудочков в виде прогормона и уже в кровотоке расщепляется на C-фрагмент (собственно BNP) и неактивный N-фрагмент (N-концевой фрагмент предшественника BNP, или NT-proBNP) в соотношении 1:1 [3, 4]. Определение уровня BNP и NT-ProBNP используется при скрининге бессимптомной дисфункции желудочков сердца, для определения диагноза и прогноза ХСН, для оценки эффективности терапии. Однако уровень BNP и NT-proBNP обладает достаточно большим межиндивидуальным разбросом значений и зависит от пола (у женщин содержание выше, чем у мужчин), возраста (содержание выше у пожилых), массы тела (при повышении массы тела уменьшается уровень гормона), наличия в анамнезе почечной недостаточности и мерцательной аритмии (содержание гормонов при этом возрастает) [4, 5]. В связи с этим представляется актуальным поиск новых биомаркеров ХСН, способных возместить эти недостатки.

Галектин-3, также известный как Мас-2, СРР-35, L29, принадлежит к семейству β-галактозидсвязывающих протеинов. Благодаря наличию в своей структуре коллагеноподобного домена галектин свя-

зывается с широким спектром протеинов экстрацеллюлярного матрикса, таких как тенасцин, фибронектин и ламинин. Галектин-3 экспрессируется многими клетками, включая нейтрофилы, макрофаги, лаброциты, фибробласты и остеокласты [6]. Галектин-3 обнаружен в легких, желудке, кишечнике, матке и яичниках [6, 7].

Для галектина-3 характерны многочисленные аутокринные и паракринные свойства. Он ответствен за активацию нейтрофилов, лаброцитов и Т-клеток, регуляцию клеток адгезии, запуск апоптоза и ангиогенеза. В зависимости от типа клеток и баланса между экстрацеллюлярным и интрацеллюлярным содержанием галектин-3 способен как ингибировать, так и индуцировать рост и дифференциацию клеток [8].

Помимо аутокринных и паракринных свойств, галектин-3 также играет важную роль в защите организма от патогенов. Галектин-3 усиливает провоспалительные сигналы, обладая хемотаксическими свойствами по отношению к макрофагам и моноцитам, индуцирует адгезию нейтрофилов и релиз провоспалительных факторов лейкоцитов и лаброцитов, участвует в фагоцитозе нейтрофилов макрофагами [9].

Галектин-3 практически не обнаруживается в кардиомиоцитах, тогда как фибробласты миокарда экспрессируют его высокие уровни [10]. В недавних исследованиях B.Schroen и соавт. идентифицировали выраженную экспрессию и так называемую *up-regulation* галектина-3 мРНК у крыс с моделью артериальной гипертензии [11]. В последующих исследованиях B.Schroen и соавт. обнаружили повышенный уровень миокардиального галектина-3 у жи-

вотных с прогрессирующей сердечной недостаточностью (СН). Ученые также отмечали депозицию коллагена и ремоделирования миокарда в ответ на инфузию галектина-3 в полость перикарда [10]. Профибротический эффект галектина-3 был также выявлен при фиброзе печени, при дифференциации миофибробластов, а также в моделях крыс, получавших натуральный антифибротический пептид N-ацетил-серил-аспартил-лизил-пролин [12, 13]. В дополнение к сказанному последние исследования иллюстрируют роль галектина-3 в качестве медиатора альдостерониндуцированного васкулярного фиброза [14]. Исследователями было показано дозозависимое нарастание экспрессии протеина галектина-3 в культуре гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) крыс в ответ на введение альдостерона в течение 24 ч, а гиперэкспрессия галектина-3 в свою очередь в 1,6 раза повышала степень депозиции коллагена 1-го типа в ГМКС крыс. Позже приведенные *in vitro* данные были подтверждены авторами с помощью выявления повышенной экспрессии аортального галектина-3 и коллагена 1-го типа у диких мышей в ответ на альдостерон, тогда как у мышей с инактивированным геном галектина-3 подобные изменения не наблюдались [14].

Таким образом, данные экспериментальных исследований, полученные с помощью применения разных моделей сердечно-сосудистых заболеваний, свидетельствуют о возможной биомаркерной функции галектина-3, являющегося индуктором фиброза и ремоделирования миокарда [15].

В последние годы опубликовано значительное число клинических исследований, посвященных оценке галектина-3 как биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний. Данные исследования подразделяются на 4 группы:

- 1) определяющие диагностическую ценность плазменной/сывороточной концентрации лектина;
- 2) изучающие стратификацию риска с целью назначения адекватной терапии;
- 3) мониторирующие ответ на назначенную терапию;
- 4) прогнозирующие коротко- и долгосрочную заболеваемость и смертность.

Диагностическая ценность галектина-3

В 2006 г. группой исследователей под руководством R. van Kimmenade проведено исследование по изучению диагностической роли нового биомаркера галектина-3 у пациентов с острой СН. В исследование были включены 599 пациентов с одышкой и другими симптомами СН. У всех пациентов определялся уровень галектина-3 и NT-proBNP в плазме крови. В результате исследования было показано отсутствие корреляции уровня галектина-3 с тяжестью состояния пациента по классификации The New York Heart Association (NYHA). Галектин-3 характеризовался более низкой диагностической специфичностью и чувствительностью для диагностики СН в сравнении с NT-proBNP [анализ характеристик receiver operating characteristic (ROC)-кривых NT-proBNP и Gal-3: 0,94, $p < 0,0001$, и 0,72, $p < 0,0001$ соответственно]. Более того, не отмечалось статистически значимой разницы между медианами концентраций галектина-3 у пациентов с СН ишемического и неишемического генеза, а также систолического и несистолического происхождения [16].

Представляет интерес исследование Ю.В.Дуболовой, включившее 60 пациентов с СН с сохранной

(СН-СФВ) и сниженной фракцией выброса (ФВ), согласно результатам которого уровень галектина-3 в сыворотке крови у больных с СН-СФВ достоверно превышал таковой у пациентов с СН со сниженной ФВ и имел достоверную корреляцию с ФВ левого желудочка – ЛЖ ($p < 0,05$), что, возможно, свидетельствует о более выраженном фиброзе миокарда у больных с СН-СФВ, приводящем к прогрессированию диастолической дисфункции. Автор постулирует целесообразность однократного определения уровня галектина-3, а совместное определение уровня NT-proBNP и галектина-3 в сыворотке крови помогает установить тип СН, уточнить тяжесть ее течения, оценить эффективность проводимой терапии, прогноз больного и риск развития у него неблагоприятного исхода [17].

Стратификация риска

В недавнем исследовании плазменные концентрации галектина-3 были определены у лиц с ХСН в субпопуляции пациентов исследования Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure – CORONA [18]. Целью данного исследования являлась оценка эффективности применения розувастатина у пациентов с систолической СН ишемического генеза с низким уровнем галектина-3 плазмы крови. Плазменная концентрация галектина-3 определялась у 1492 пациентов, у 411 из которых в течение 33 мес наблюдения были зафиксированы случаи нефатального инсульта, инфаркта миокарда или смерти от сердечно-сосудистых причин. Несмотря на то, что терапия розувастатином в целом не снижала частоту первичных конечных точек, у пациентов с уровнем галектина-3 плазмы крови ниже или равным среднему отмечалось снижение частоты событий на 30,4% в сравнении с пациентами той же группы, получавшими плацебо ($p = 0,019$) [19]. Интересно отметить, что у пациентов с уровнем галектина-3 ниже или равным среднему NT-proBNP < 102,7 пмоль/л, получавших розувастатин, наблюдалась значительно более низкая частота сердечно-сосудистых событий (относительный риск 0,33, доверительный интервал 0,16–0,67; $p = 0,002$). И наоборот, у пациентов с плазменной концентрацией галектина-3 выше среднего уровня терапия розувастатином была менее эффективна [18].

В субисследовании, включившем около 30% пациентов, принявших участие в крупном исследовании Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), эффективность терапии валсартаном оценивалась у пациентов как с низким, так и высоким уровнем галектина-3 плазмы крови [20, 21]. У пациентов с низким уровнем галектина-3 валсартан, подобно розувастатину, способствовал значительному снижению частоты госпитализаций по поводу ХСН, тогда как у пациентов с высоким уровнем галектина-3 терапия валсартаном была неэффективна.

Несмотря на то что данные, полученные в результате исследований CORONA и Val-HeFT, крайне важны для дальнейшего понимания роли галектина-3 как биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний, они до сих пор не нашли своего применения в клинической практике. В связи с этим представляется необходимым проведение дополнительных исследований, целью которых будет являться как оценка влияния фармакотерапии на уровень галектина-3 плазмы крови, так и ценность этого протеина для стратификации риска и прогнозирования клинических исходов сердечно-сосудистых заболеваний.

Мониторинг эффективности терапии

Не менее важной является оценка влияния проводимой фармакотерапии на уровень галектина-3 как биомаркера сердечно-сосудистых заболеваний. К сожалению, в большинстве опубликованных исследований определяли только исходный уровень галектина-3. Однако способность галектина-3 прогнозировать эффективность фармакотерапии изучалась у пациентов с терминальной стадией ХСН, поддерживавшихся с помощью аппарата вспомогательного кровообращения [22]. Замеры уровня галектина-3 плазмы крови производились у 55 пациентов с терминальной стадией ХСН до и после имплантации искусственного ЛЖ, искусственного сердца или трансплантации сердца, затем сравнивались с уровнями галектина-3 плазмы здоровых добровольцев (средний 4,07 нг/мл). Уровень галектина-3 был значительно повышен у пациентов с ХСН (средний 11 нг/мл). Несмотря на большое количество экспериментальных данных, свидетельствующих о вовлечении галектина-3 в процессы фиброза, механическая разгрузка сердца (n=40) либо замена пораженных желудочков (n=15) не приводила к снижению его плазменного уровня [10, 12, 13, 22]. У умерших от полиорганной недостаточности больных плазменная концентрация галектина-3 была достоверно выше, чем у выживших и перенесших в дальнейшем трансплантацию сердца. Эти данные были недавно подтверждены этой же группой исследователей в более крупной когорте пациентов (n=151), также нуждавшихся в искусственной поддержке кровообращения [23].

Целью исследования Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF) явилось изучение подверженности уровня галектина-3 плазмы крови сердечной ресинхронизирующей терапии. В исследование были включены 260 пациентов с ХСН NYHA III–IV функционального класса (ФК), период наблюдения составил 18 мес. Несмотря на положительную динамику клинического состояния пациентов в ответ на ресинхронизирующую терапию, значительного изменения уровней галектина-3 плазмы крови отмечено не было, в то время как уровни NT-proBNP отражали позитивный эффект проводимой терапии [24].

Наблюдения о неспособности галектина-3 отражать эффект проводимой терапии были недавно подтверждены результатами исследования Deventer-Alkmaar heart failure (DEAL-HF) [25]. В исследование были включены 182 пациента с ХСН NYHA III–IV ФК. Корреляции между динамикой уровня галектина-3 плазмы крови в течение периода наблюдения 12 мес (замеры производились через 3 и 12 мес), динамикой конечного диастолического объема ЛЖ и параметрами ремоделирования ЛЖ отмечено не было.

Таким образом, согласно результатам перечисленных наблюдений, мы можем сделать заключение о том, что в настоящее время нет доказательств, подтверждающих ценность галектина-3 плазмы или сыворотки крови в качестве инструмента, позволяющего мониторировать эффективность терапии.

Галектин-3: прогностическая роль

Краткосрочная прогностическая ценность галектина-3 изучалась в исследовании PRIDE с участием 209 пациентов с острой одышкой, поступивших в отделение реанимации [18]. Уровни галектина-3 плазмы крови пациентов с острой СН были изначально высокими. В течение 60-дневного периода наблюдения рецидив острой СН отмечался у 29%, а 8% умерли.

AUC ROC-кривой 60-дневной смертности и рецидива острой СН для галектина-3 равнялась 0,74 ($p < 0,0001$) в сравнении с 0,67 ($p < 0,009$) для NT-proBNP. Основываясь на этих данных, исследователями был определен прогностический показатель 60-дневной смертности для галектина-3, равный 9,42 нг/мл (чувствительность 75%, специфичность 56%). Общая частота смертности и рецидивов острой СН была наиболее высокой у пациентов с комбинацией высоких уровней как галектина-3, так и NT-proBNP [18]. Таким образом, хотя диагностическая ценность NT-proBNP для СН превышала таковую у галектина-3, последний являлся более мощным предиктором краткосрочной смертности.

В исследовании CARE-HF оценивалось влияние галектина-3 на средний по сроку прогноз пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA с признаками систолической дисфункции ЛЖ и диссинхронией миокарда, определявшихся при эхокардиографическом исследовании. Уровень галектина-3 плазмы крови определялся в начале и через 3 и 18 мес наблюдения. Согласно результатам исследования начальный уровень галектина-3 находился в прямой корреляции с показателями смертности и госпитализации по причине ХСН. Уровень галектина-3 плазмы крови более 30 нг/мл повышал риск наступления конечных точек (смертности и госпитализации по причине ХСН) в 2,05 раза (отношение шансов) [24].

Целью анализа в подгруппе исследования Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) явилось выявление корреляции между исходным уровнем галектина-3 плазмы и общей смертностью и госпитализацией больных с ХСН с ФВ < 35% [26]. Повышенная плазменная концентрация галектина-3 ассоциировалась с более высоким ФК по NYHA, повышенным креатинином плазмы, низким максимальным уровнем потребления кислорода и более низким систолическим артериальным давлением. Представляет интерес отсутствие значимой корреляции между уровнями NT-proBNP и галектина-3 плазмы в данном исследовании. При группировке пациентов в соответствии с уровнем каждого из биомаркеров дискордантность между уровнями галектина-3 и NT-proBNP отмечалась у 36% пациентов (292/815). Однако риск наступления конечных точек прогрессировал в следующей последовательности: низкий NT-proBNP/высокий галектин-3, высокий NT-proBNP/низкий галектин-3 и высокий NT-proBNP/высокий галектин-3 [26].

Прогностическая ценность галектина-3 была проанализирована в недавно опубликованном исследовании DEAL-HF, включившем 232 пациента с ХСН NYHA III–IV ФК [27]. В течение периода наблюдения, составлявшего 6,5 года, 42% пациентов умерли. Приблизительно у 50% пациентов уровни галектина-3 были выше верхней границы нормы – 17,7 нг/мл. Плазменные концентрации галектина-3 значительно коррелировали с возрастом и уровнем NT-proBNP, тогда как зависимости между показателями ФВ, генеза СН и уровнем галектина-3 обнаружено не было. Результат анализа ROC-кривой галектина-3 по смертности составил AUC 0,612 ($p = 0,004$), что было сравнимо с показателем NT-proBNP (AUC=0,611). Даже после поправки по ковариантам возраста, пола, скорости клубочковой фильтрации и NT-proBNP галектин-3 оставался наиболее мощным предиктором смертности [27].

Результаты более длительного периода наблюдения пациентов в DEAL-HF8,7±1 год, подтвердили и

расширили понимание первичных результатов исследования [25]. Анализ кривых Каплана–Мейера выявил прямую зависимость уровня галектина-3 плазмы и показателя смертности в течение всего периода наблюдения. Замеры уровня галектина-3 плазмы производились в начале, через 3 и 6 мес. При лонгитюдном измерении галектина-3 плазмы крови исследователями было обнаружено отсутствие зависимости между динамикой уровней галектина-3, показателями выживаемости и конечного диастолического объема ЛЖ. Необходимо отметить, что плазменная концентрация галектина-3 в значительной степени ассоциировалась с почечной дисфункцией, часто сопровождающей ХСН. Эти данные полностью соответствуют результатам недавнего исследования G.Erkilet и соавт. [28], а также результатам исследования COACH [29], подтверждающих тот факт, что галектин-3 является не только кардиоспецифичным биомаркером. Исходя из того, что прогностическая мощь этого биомаркера может быть обусловлена почечной дисфункцией, любые заключения, основывающиеся на плазменных уровнях галектина-3, должны всегда рассматриваться в контексте коморбидных состояний. Несмотря на то, что авторы DEAL-HF постулируют, что галектин-3 может потенциально использоваться в качестве биомаркера у пациентов с ХСН, группа не приводит четких рекомендаций его применения в клинической практике [27].

В опубликованных недавно результатах исследования R.Shah и соавт., включившего 115 пациентов с острой декомпенсированной СН – субпопуляции исследования PRIDE, галектин-3 явился мощным предиктором четырехлетней смертности в мультивариантном анализе, включавшем показатели эхокардиографии. Относительный риск для пациентов с уровнем галектина-3 плазмы выше 14,97 нг/мл равнялся 5.5 [16, 30].

Корреляция между галектином-3 и риск-факторами сердечно-сосудистых заболеваний, также как и его прогностическая мощь для сердечно-сосудистой и общей смертности, исследовалась в крупной когорте исследования Prevention of Renal and Vascular Endstage (PREVEND) [31]. В исследовании были включены 7968 субъектов из общей популяции с периодом наблюдения около 10 лет. Таким образом, по числу включенных субъектов и продолжительности наблюдения данное исследование представляется самым крупным по изучению уровней галектина-3 в настоящее время. Плазменная концентрация галектина-3 была оценена в начале исследования. Согласно полученным результатам уровни галектина-3 коррелировали с возрастом; медиана уровней галектина-3 была выше у женщин; галектин-3 коррелировал с такими риск-факторами сердечно-сосудистых заболеваний, как индекс массы тела, артериальное давление, липидный спектр и функция почек (данная корреляция была более выражена среди женщин); исходный уровень галектина-3 являлся независимым предиктором общей смертности в общей популяции, но не онкологической или сердечно-сосудистой [31].

Обсуждение

Новые исследования в области биомаркеров позволяют найти новые пути решения проблем ранней диагностики заболеваний, подбора наиболее эффективной терапии (персонализированная медицина), мониторинга ответа на вмешательство, исключения пациентов, наиболее подверженных развитию нежелательных побочных эффектов и прогнозирования

исхода, как в клинических исследованиях, так и в повседневной клинической практике. Биомаркеры, имеющие идентичные свойства как в моделях животных, так и у людей, могут служить связующим звеном между научными исследованиями и клиническими разработками.

Хотя исследования, приведенные в настоящем обзоре, являются субисследованиями более крупных исследований, в общей сложности изучение свойств галектина-3 было проведено с участием более 16 900 пациентов. Это позволяет считать галектин-3 наиболее изученным сердечно-сосудистым биомаркером после NT-proBNP. Однако до настоящего времени остается неясной возможность его применения в клинической практике. В то время как использование биомаркеров с целью идентификации пациентов прочно заняло свое место в повседневной онкологической практике, применение биомаркеров в области сердечно-сосудистых заболеваний находится в состоянии раннего развития. Более того, галектин-3 является не только кардиоспецифическим биомаркером, но также вовлечен в развитие почечной недостаточности и коррелирует со степенью ее тяжести [30].

Таким образом, значительное число исследований подтверждает возможность применения галектина-3 в качестве биомаркера СН. Для выяснения возможности его применения в повседневной клинической практике и в процессе разработки новых лекарственных препаратов необходимо проведение дополнительных клинических исследований.

Литература

1. Азеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Ho JM et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incidence heart failure in the community. *JACC* 2012; 60 (14):1249–56.
3. Максимов М.Л. Влияние кардиоселективного бета-блокатора небиволола на глобальную и локальную сократимость миокарда у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
4. Азеев Ф.Т., Азизова А.Г. Галектин-3 – новый биохимический маркер сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2011; 12 (2).
5. Драткина О.М., Дуболазова Ю.В. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2011; 12 (6).
6. Kramer F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure. *Reas Rep Clin Cardiology* 2013; 4: 13–2.
7. Kim H, Lee J et al. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues. *Cell Biol Int* 2007; 31 (7): 655–2.
8. Ochieng J et al. Regulation of cellular adhesion to extracellular matrix proteins by galectin-3. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 246 (3): 788–91.
9. Karlsson A et al. Galectin-3 functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils. *Glycobiology* 2009; 19 (1): 16–20.
10. Sharma UC et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 2004; 110 (19): 3121–8.
11. Sbroen B, Heymans S et al. Thrombospondin-2 is essential for myocardial matrix integrity: increased expression identifies failure-prone cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2004; 95 (5): 515–22.
12. Henderson NC et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103 (13): 5060–5.
13. Liu YH et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-l-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian

- adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296 (2): H404–H412.
14. Calvier L et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33 (1): 67–75.
15. de Boer RA et al. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2010; 7 (1): 1–8.
16. van Kimmenade RR et al. Utility of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (6): 1217–24.
17. Дуболазова Ю.В. Оценка клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
18. Gullestad L et al. CORONA Study group. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Eur Heart J* 2012; 33 (18): 2290–6.
19. Kjekbus J et al. CORONA group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357 (22): 2248–61.
20. Cohn JN et al. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345 (23): 1667–75.
21. Anand IS et al. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. *Eur J of Heart Failure* Epub 2013, Jan 4.
22. Milting H et al. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27 (6): 589–96.
23. Erkkilä G et al. Plasma galectin-3 is increased in terminal heart failure patients and is elevated in patients surviving mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29 (2): S65.
24. Lopez-Andrez N et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction and dyssynchrony: insights from CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail* 2012; 14 (1).
25. Lok DJ et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. Epub August 12, 2012
26. Felker GM et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail* 2012; 5 (1): 72–8.
27. Lok DJ et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol* 2010; 99 (5): 323–28.
28. Erkkilä G et al. The biomarker plasma galectin-3 in advanced heart failure and survival with mechanical circulatory support devices. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32 (2): 221–30.
29. de Boer RA et al. Predictive values of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011; 43 (1): 60–8.
30. Sbab RV et al. Galectin-3, cardiac structure and function and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12 (8): 826–32.
31. de Boer RA et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in general population. *J Intern Med* 2012; 272 (1): 55–64.
32. Biomarker Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate end-points: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69 (3): 89–95.

— * —

Блокатор рецепторов ангиотензина II ольмесартан в прерывании сердечно-сосудистого и кардиоренального континуума: антигипертензивные и нефропротективные эффекты (часть 1)

М.Г.Бубнова

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

Резюме. В статье представлен обзор эффективности и переносимости одного из представителей класса блокаторов рецепторов ангиотензина II – ольмесартана медоксомила (Кардосал®). Проанализированы фармакологические особенности и антигипертензивная активность ольмесартана медоксомила при монотерапии, в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, у разных групп пациентов. В статье изложены нефропротективные свойства препарата, профиль его безопасности. Также рассматриваются причины низкой приверженности терапии пациентов, страдающих артериальной гипертонией.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ольмесартан медоксомил, нефропротекция.

ARB II olmesartan interruption in cardiovascular and cardiorenal continuum: antihypertensive and nephroprotective effects (part 1)

M.G.Bubnova

State Research Center of Preventive Medicine Russia, Moscow

Summary. The article provides an overview of the efficacy and tolerability of one of the representatives of the class angiotensin receptor blockers II – olmesartan medoxomil (Kardosal®). Analyzed are the characteristics and pharmacological activity of olmesartan medoxomil antihypertensive monotherapy, in combination with other antihypertensive drugs, in different groups of patients. The article describes the renal protective properties of the drug, its safety profile. It also discusses the reasons for poor adherence therapy with arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, olmesartan medoxomil, nephroprotection.

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

Артериальная гипертония (АГ) является одной из актуальных проблем современной кардиологии. В настоящее время около 40% взрослого населения России страдают этим заболеванием. В некоторых регионах распространенность АГ, например, среди мужчин достигает 47%, а среди пожилых людей – до 80%. Опасность повышенных уровней артериального давления (АД) заключается в развитии неблагоприятных поражений органов-мишеней (сердца, сосудов, мозга, почек), высоком риске сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт (МИ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а также хронической болезни почек (ХБП) с ее возможным неблагоприятным исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН). Это неминуемо ведет к ухудшению качества жизни пациента и сокращению ее продолжительности.

С целью предупреждения развития как самой АГ, так и ее грозных осложнений сердечно-сосудистого и почечного генеза особую важность представляют вопросы активного и адекватного контроля уровней АД с достижением у пациента рекомендуемых целевых значений [1]. В крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрирован клинический эффект от нормализации уровней АД, выражающийся в снижении риска раз-

вития смертельного и несмертельного МИ на 42%, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний – на 21% и смерти от всех причин – на 14%.

В последних Европейских рекомендациях 2013 г. как для инициации снижения уровня АД, так и для дальнейшего его поддержания на целевых величинах рекомендуется применять 5 классов антигипертензивных препаратов (АП): β-адреноблокаторы (β-АБ), диуретики (тиазидные), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). В Американских рекомендациях 2014 г. в качестве АП первого выбора (у белого населения) рекомендуется использовать диуретики тиазидного типа, АК, ИАПФ и БРА [2].

Класс БРА – один из последних классов АП с доказанным положительным влиянием на конечные клинические точки и высоким профилем безопасности (сравнимым с плацебо), появившийся в арсенале практических врачей для контроля АД и предупреждения органных нарушений. Как и любой другой класс АП, представители БРА имеют предпочтения к их назначению в определенных клинических ситуациях: при поражении органов-мишеней: гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия (МАУ), поражение почек; при заболеваниях и осложнениях: перенесенный ИМ, предшествующий МИ, ХСН, фиб-

Сосуды	Вазоконстрикция
	Стимуляция выброса норадреналина, альдостерона, вазопрессина и эндотелина-1
Сердце	Инотропное и хронотропное действие Сужение коронарных артерий
Надпочечники	Секреция альдостерона и адреналина
Головной мозг	Секреция вазопрессина Секреция субстанции P, рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона и аденокортикотропного гормона Стимуляция центра жажды Активация СНС
Почки	Сужение сосудов (преимущественно эфферентной артериолы) Сокращение мезангиальных клеток Повышение реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах Повышение экскреции калия в дистальных нефронах Снижение секреции ренина
Тромбоциты	Стимуляция адгезии и агрегации тромбоцитов
Эндотелиальные клетки	Инактивация NO (подавление эндотелиальной NO-синтазы) Экспрессия эндотелиальных рецепторов (LOX-1), окисленных ЛПНП
Симпатическая активность	Усиление передачи импульсов в периферических норадренергических окончаниях Высвобождение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников
Фибринолиз	Стимуляция выработки ИТАП-1 и ИТАП-2
Воспаление	Активация и миграция моноцитов/макрофагов Активация молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1, P-селектин), цитокинов (ИЛ-6), хемокинов (MCP-1)
Трофические эффекты	Гипертрофия кардиомиоцитов Стимуляция роста (пролиферации и гипертрофии) гладкомышечных клеток сосудистой стенки Стимуляция миграции гладкомышечных клеток в очаг атеросклеротического поражения Стимуляция проонкогенов (fos, myc, jun) и MAPKs (ERKs, JNK) Повышение образования факторов роста (PDGF, βFGF, IGF-1, TGF-β ₁) Увеличение синтеза белков внеклеточного матрикса (фибронектина, коллагена I и III типов, ламинина β ₁ и β ₂) и металлопротеиназ
Адиipoциты и метаболические эффекты	Влияние на рост и дифференцировку адипоцита Вовлечение в контроль запасов жира и регулирование липидного синтеза (увеличение синтеза жирных кислот и триглицеридов) Стимулирование высвобождения лептина (ген ожирения) из адипоцитов, содействующее активации СНС, увеличению абсорбции натрия, повышению инсулина
Атеросклероз	Стимуляция активности НАД/НАДФ-оксидазы и образования супероксидных анионов, перекисного окисления липидов
Примечание. ИТАП – ингибитор тканевого активатора плазминогена; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; βFGF – основной фактор роста фибробластов; ERKs – протеинкиназы, регулируемые внеклеточными сигналами; ICAM – внутриклеточные молекулы адгезии; IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста; JNK – N-терминальные киназы; LOX-1 – липооксигеназа-1; MAPKs – протеинкиназы, активируемые митогеном; MCP-1 – монокитарный хемоаттрактантный белок; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; TGF-β ₁ – трансформирующий фактор роста; VCAM – молекулы адгезии сосудистых клеток.	

риляция предсердий – пароксизмальная форма, ХПН, протеинурия; в особых состояниях – метаболический синдром, сахарный диабет (СД), кашель при приеме ИАПФ [1]. Существуют доказательства клинической пользы назначения БРА пожилым при наличии у пациента эректильной дисфункции, хронической обструктивной болезни легких [1, 3].

Многофункциональное влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Повышенный интерес к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) и ее основным компонентам (ренин, альдостерон, ангиотензин II – АТ II, ангиотензинпревращающий фермент – АПФ, АТ-рецепторы 1 и 2-го типа – АТ₁ и АТ₂-рецепторы) обусловлен их многофункциональным влиянием на разные органы и системы. Среди механизмов, идентифицирующих РААС как сердечно-сосудистый фактор риска, можно выделить следующие: повышение АД, структурная модификация артериальной стенки, процессы ремоделирования органов, пролиферация тканей, нарушение регуляции водно-солевого баланса (задержка жидкости и натрия), проатерогенные эффекты, включая ключевую роль в развитии сосудистой дисфункции, провоспалительное влияние, повышение активности симпатической нервной системы (СНС), тромбогенные свойства (увеличение агрегационной способности тромбоцитов, снижение эндогенного фибринолиза) [4, 5]. Важ-

но отметить, что РААС участвует во всех этапах формирования сердечно-сосудистого и почечного континуума [6].

АТ II – ключевой фактор РААС, играющий ведущую роль в развитии и прогрессировании АГ и атеросклероза через реализацию своих пролиферативных, провоспалительных и других отрицательных трофических эффектов за счет взаимодействия с АТ₁-рецепторами (табл. 1) [7, 8].

В этой связи лекарственная терапия, подавляющая активность АТ II и в целом РААС, способна не только снижать уровень АД у широкого круга пациентов, но и оказывать благоприятные органопротективные эффекты, предупреждать появление сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ и повышенным риском атеротромботических событий независимо от антигипертензивного эффекта препарата [5, 9, 10].

В настоящее время среди препаратов, блокирующих активность РААС, выделяют ИАПФ и БРА. В то же время известно, что антигипертензивная активность ИАПФ зависит от исходной активности РААС, пола и возраста пациента. Показано, что ИАПФ не могут полностью подавлять избыточную активность РААС через ингибирование АПФ, поскольку до 70–80% АТ II синтезируется в органах и тканях без участия АПФ посредством других ферментов (химаза, катепсин и т.д.). При лечении ИАПФ синтез АТ II может перекладываться с АПФ-зависимого пути на химазный. Этим объясняется развитие феномена «ускользания»

антигипертензивного эффекта при лечении ИАПФ, особенно на фоне высокосолевого диеты. Кроме того, ИАПФ влияют на деградацию брадикинина (БК), что, с одной стороны, усиливает их антигипертензивную активность, а с другой – приводит к развитию таких нежелательных эффектов, как сухой кашель и ангионевротический отек.

В противоположность этому действие БРА обеспечивает эффективную блокаду РААС за счет подавления взаимодействия АТ II с АТ₁-рецепторами, причем независимо от пути образования АТ II. Высокая антигипертензивная активность БРА не зависит от исходной концентрации ренина, пола и возраста пациента, а также приема нестероидных противовоспалительных препаратов. У БРА нет феномена «ускользания» гипотензивного эффекта. При этом БРА стимулируют экспрессию АТ₂-рецепторов, что усиливает клиническую пользу этого класса препаратов, в том числе их антипролиферативную, вазодилатационную активность (через продукцию оксида азота и БК) [11]. Представители класса БРА могут различаться между собой степенью сродства к АТ₁-рецепторам за счет имеющих различия в модели взаимодействия с рецепторами, которые объясняются в том числе молекулярной структурой конкретного лекарства.

Олмесартан: фармакологические особенности

Олмесартан медоксомил (Кардосал® – «Берлин-Хеми/А.Менарини») является пролекарством и при приеме внутрь гидролизует в олмесартан в клетках слизистой кишечника. Олмесартан – высокоселективный БРА, обладающий высокой аффинностью к АТ₁-рецепторам [12]. Так, концентрация олмесартана, необходимая для блокады 50% АТ₁-рецепторов коровьего вещества быка, составляет 7,7 нМ, что ниже в 1,2 раза необходимой для этих целей концентрации телмисартана (IC₅₀ 9,2 нМ), практически в 2 раза концентрации кандесартана (IC₅₀ 12 нМ) и активного метаболита лозартана EXP3174 (IC₅₀ 16 нМ), в 12 раз концентрации лозартана (IC₅₀ 92 нМ) [13].

Исследования *in vitro* продемонстрировали выраженную способность олмесартана к ингибированию АТ II-опосредованной вазоконстрикции в изолированной аорте свиньи: фармакологическая активность олмесартана была выше в 1,2 раза активности кандесартана, 4,2 раза – активности валсартана, 30,7 раза – активности ирбесартана и 203 раза – активности лозартана [13]. При этом следует подчеркнуть дозозависимый характер такого эффекта олмесартана медоксомила. Также важно отметить, что в препарированных тканях антагонистический эффект олмесартана медоксомила в отношении взаимодействия АТ II с АТ₁-рецепторами возрастает с увеличением времени экспозиции лекарства в тканях и продолжается по крайней мере в течение 90 мин после вымывания препарата [14].

Исследования *in vitro* установили, что БРА по-разному могут подавлять прессорный эффект АТ II, введенного животному внутривенно. Так, олмесартан медоксомил в 3,9 раза выраженнее подавляет прессорный ответ на введенный АТ II по сравнению с кандесартаном, в 13 раз – по сравнению с эпросартаном и телмисартаном, в 34 раза – по сравнению с активным метаболитом лозартана EXP3174 и в 89 раз – по сравнению с лозартаном [13]. Важно отметить, что данный эффект дозозависимый: так через 24 ч процент ингибирования прессорного эффекта АТ II при

приеме олмесартана медоксомила составлял на дозе 20 мг 40%, а на дозе 40 мг – 74%, что было существенно выше, чем на других сартанах (рис. 1) [15]. Выполнение исследования такого рода имеет клиническую пользу при оценке зависимости гипотензивного эффекта препарата от его дозы. Олмесартан медоксомил имеет уникальный механизм связывания с АТ₁-рецепторами через взаимодействие с двумя доменами рецептора (через ОН- и α=COOH-группы) в отличие от других представителей класса БРА, что обеспечивает подавление прессорных эффектов АТ II этим средством в течение более продолжительного периода времени.

В исследованиях на животных было показано, что олмесартан медоксомил усиливает в тканях сердца и почек экспрессию связанной с АПФ карбоксипептидазы (АПФ2), гидролизующей АТ I до АТ1–9 и АТ II до АТ1–7 [16]. По своему действию АТ1–7 сходен с влиянием ИАПФ, подавляющего активность АПФ. Усиленная экспрессия АПФ2 у пациентов, получающих олмесартан медоксомил, частично может влиять на снижение уровня АТ II и связанную с этим кардиопротекцию (рис. 2).

Период полувыведения олмесартана составляет 10–15 ч, препарат прочно связывается с белками плазмы крови (99,7%), длительность его действия составляет 24 ч. Он имеет двойной путь выведения из организма (35–50% с мочой и 50–65% с калом), пища не влияет на его фармакокинетику, и также отсутствует необходимость коррекции дозы у пожилых. У олмесартана медоксомила не обнаружено клинически значимых фармакокинетических взаимодействий с другими препаратами (включая варфарин, дигоксин, антациды), поскольку он не метаболизируется через систему цитохрома P-450.

Олмесартан: антигипертензивная активность в разных группах пациентов Сравнение с другими АГП

В клинических исследованиях хорошо изучено применение олмесартана медоксомила при АГ. Он высокоэффективен как при умеренной АГ, так и при тяжелой. У олмесартана медоксомила нет феномена отмены при прекращении приема препарата, развития ортостатической гипотонии и гипотонии первой дозы. Олмесартан медоксомил назначают в дозах 10–40 мг, рекомендуемая стартовая доза препарата – 10 мг/сут. Снижение уровня АД наблюдается уже через 2 нед с максимальным эффектом через 8 нед.

Гипотензивное действие олмесартана медоксомила – дозозависимое. Так, снижение уровня АД на терапии олмесартаном медоксомилом составляло на дозе 10 мг – 17,1±11,7/12,9±6,7 мм рт. ст.; на дозе 20 мг – 18,4±12,5/14,1±8,4 мм рт. ст.; на дозе 40 мг – 20,6±13,2/15,5±8,4 мм рт. ст. [17]. При этом число пациентов, достигших целевого значения АД, равнялось на дозе 10 мг – 66,4%, на дозе 20 мг – 72,1% и на дозе 40 мг – 73,8%. Как видно, доза 20 мг обеспечивает выраженное снижение АД у большинства больных.

Метаанализ 7 рандомизированных исследований (n=1777) показал дозозависимый эффект олмесартана медоксомила в снижении пульсового АД с особо заметным положительным эффектом у пациентов с исходным уровнем пульсового АД >55 мм рт. ст., в том числе у лиц в возрасте 65 лет и старше (рис. 3) [18].

Следует подчеркнуть устойчивость гипотензивного эффекта олмесартана медоксомила (в дозах от 5 до 40 мг) в течение годичной терапии (рис. 4). Снижение систолического АД (САД) к концу года тера-

Рис. 1. Олмесартан меддоксомил в сравнении с другими БРА в ингибировании прессорного эффекта АТ II через 24 ч после его внутривенного введения животным.

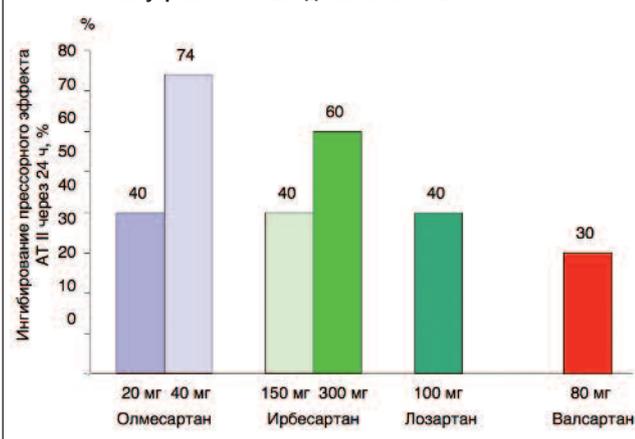


Рис. 3. Влияние олмесартана меддоксомила в разных дозах vs плацебо на уровень пульсового АД.

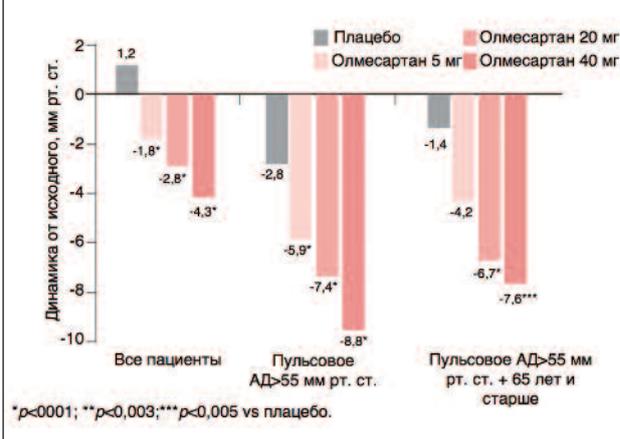


Рис. 2. Олмесартан меддоксомил усиливает экспрессию АПФ2 и может повышать уровень АТ1–7.

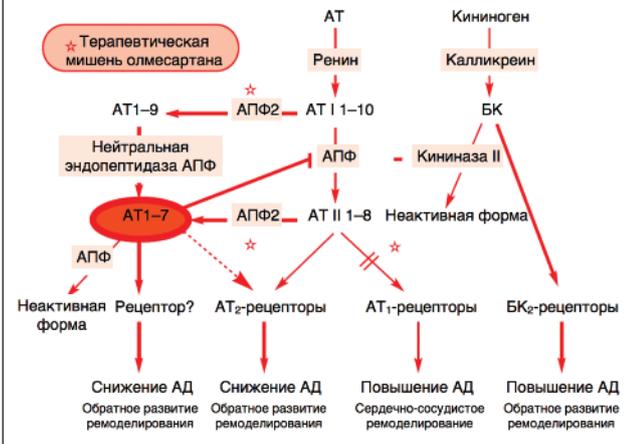
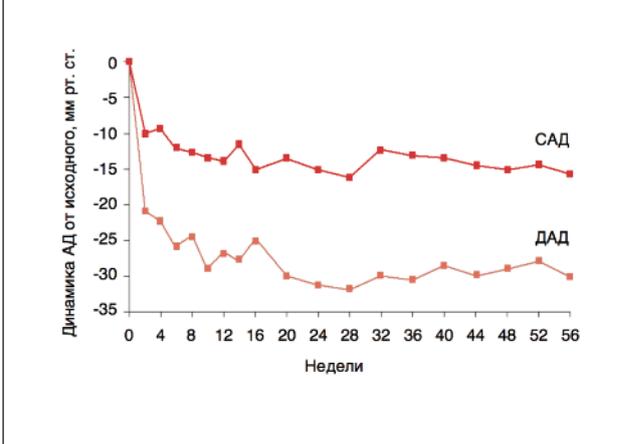


Рис. 4. Влияние олмесартана меддоксомила в разных дозах vs плацебо на уровень пульсового АД.



пии составило 28,8±2,1 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) – 15,8±1,3 мм рт. ст. [19].

Антигипертензивную активность олмесартана меддоксомила (доза 20 мг) сравнивали с другими сартанами – лозартаном (50 мг), валсартаном (80 мг) и ирбесартаном (150 мг) у пациентов (n=588) с исходным уровнем ДАД 100–115 мм рт. ст. [20]. Через 8 нед терапии снижение уровня ДАД на терапии олмесартаном меддоксомилом было достоверно больше (11,5 мм рт. ст.), чем при приеме лозартана (8,2 мм рт. ст.), валсартана (7,9 мм рт. ст.) и ирбесартана (9,9 мм рт. ст.), как и уменьшение уровня САД, соответственно 11,3; 9,5; 8,4 и 11,0 мм рт. ст.

Быстрый и хороший гипотензивный эффект в первые 2 нед терапии олмесартаном меддоксомилом в дозе 20 мг был получен при сопоставлении с кандесартаном в дозе 8 мг [21]. При этом отмечались преимущества действия олмесартана меддоксомила в снижении пульсового АД и уровня АД в утренние часы.

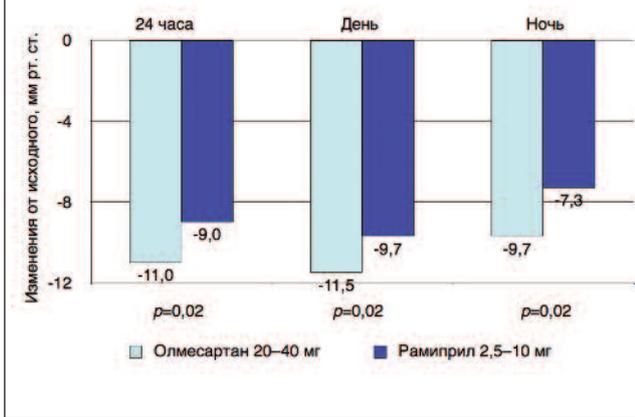
При сопоставлении с АПГ других классов выявлено, что выраженность гипотензивного эффекта олмесартана меддоксомила, определяемого по данным офисного измерения АД и суточного мониторирования, оказалась сопоставимой с β-АБ, АК (в частности, с амлодипином и фелодипином), ИАПФ [22]. Однако терапия олмесартаном меддоксомилом отличалась большей результативностью в достижении целевых значений АД, например, в сравнении с амлодипином (26,7% vs 19,8% при двухнедельном лечении больных).

Пожилые

Результаты клинических исследований подтверждают высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость лечения олмесартаном меддоксомилом у пожилых пациентов, страдающих АГ, в том числе изолированной систолической АГ [22–24]. В исследовании OASYS сравнивали гипотензивный эффект олмесартана меддоксомила (20–40 мг однократно) с нитрендипином (10–20 мг 2 раза в день) у лиц пожилого и старческого возраста (возраст варьировал от 65 до 94 лет) с изолированной систолической АГ [23, 24]. Гипотензивный эффект олмесартана меддоксомила был сопоставим с нитрендипином на любых дозах и визитах (через 4, 12, 24 нед) с достижением через 24 нед терапии целевого уровня САД у 62,5 и 56% пациентов (p>0,05) соответственно. При этом на нитрендипине практически в 6 раз чаще регистрировались периферические отеки и в 2 раза чаще головная боль, чем на олмесартане меддоксомиле.

В исследовании ESPORT (Efficacy and Safety in elderly Patients with Olmesartan medoxomil vs Ramipril Treatment) у лиц (n=1102) пожилого и старческого возраста (65–89 лет) с АГ эффективность и безопасность 12-недельной терапии олмесартаном меддоксомилом (дозы 10–40 мг) сравнивали с ИАПФ рамиприлом (дозы 2,5–10 мг) [25]. Терапия олмесартаном меддоксомилом обеспечивала более выраженный гипотензивный эффект, который развивался уже через

Рис. 5. Динамика уровней АД по данным суточного мониторинрования АД у пожилых (65 лет и старше) в исследовании ESPORT.



2 нед с последующим его нарастанием на протяжении всего периода наблюдения, несмотря на то что частота приема максимальной дозы олмесартана (40 мг/сут) была ниже, чем рамиприла (10 мг/сут): 43% пациентов против 52% пациентов соответственно. Снижение уровней АД составило на терапии олмесартаном медоксомилом было более выражено и составило 17,8/9,2 мм рт. ст. ($p=0,01$) против терапии рамиприлом (15,7/7,7 мм рт. ст.; $p=0,01$). Это подтверждается и количеством больных, у которых произошла нормализация уровня АД: 52,6% на олмесартане против 46,0% на рамиприле ($p=0,04$). Равномерное снижение уровня АД и лучший контроль его вариабельности на протяжении всех суток определялись в большей степени на фоне приема большими олмесартана, чем рамиприла (рис. 5). При этом большая выраженность снижения АД в последние 6 ч междозового интервала также выявлялась на фоне приема олмесартана (10,5/6,1 мм рт. ст.) против терапии рамиприлом (7,3/4,5 мм рт. ст.; различия для САД и ДАД; $p=0,01$). Полученный у пожилых людей с АГ на терапии олмесартаном гипотензивный эффект отличался своей стойкостью на фоне хорошей переносимости лечения.

Пациенты с СД

В исследовании S.Nakayama и соавт. сравнивалось влияние олмесартана медоксомила в дозе 20 мг с телмисартаном в дозе 40 мг на повышенные уровни АД у пациентов с СД типа 2 – СД 2 (средняя продолжительность диабета 8,1 года) [26]. Через 8 нед на терапии олмесартаном было отмечено достоверно боль-

шее снижение офисных уровней АД и по данным суточного мониторинрования АД.

В исследовании ROADMAP (Randomised Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention) оценивали антигипертензивную активность олмесартана медоксомила и ее влияние на предупреждение развития МАУ у больных СД 2 ($n=4447$) с исходным уровнем АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. или получающих другие АГП (продолжительность наблюдения 3,2 года) [27]. Несмотря на стремление поддерживать оптимальный уровень АД у всех больных в исследовании, на терапии олмесартаном медоксомилом он был достоверно ниже (на 3,2/1,9 мм рт. ст.), чем в группе сравнения. Число пациентов, достигших цели АД через 48 мес, составляло 80% на фоне приема олмесартана против 71% в группе сравнения ($p<0,001$). МАУ реже развивалась у больных, получавших олмесартан (у 8,2% пациентов), чем в группе сравнения (у 9,8%). Терапия олмесартаном привела к замедлению развития МАУ (в среднем на 25%; $p=0,006$). Такое благоприятное влияние препарата наблюдалось у лиц с любым исходным уровнем АД и при любой степени его снижения на терапии (от 15 до 39% в разных подгруппах). Важно отметить, что нефропротективный эффект олмесартана возрастал при утяжелении клинического течения заболевания и был заметно выражен у больных с более высоким уровнем САД ≥ 135 мм рт. ст. (снижение риска МАУ составило 26%; $p=0,03$) и у пациентов с большей степенью почечной дисфункции, т.е. при скорости клубочковой фильтрации 83,79 мл/мин/1,73 м² и менее (снижение МАУ равнялось 36%; $p=0,002$).

Пациенты с ХБП

Результаты исследования M.Yanagi и соавт. оценивали влияние 16-недельной терапии олмесартаном медоксомилом на уровни офисного и суточного АД против терапии другими АГП (группа не-БРА) у больных с ХБП [28]. На терапии олмесартаном были достигнуты достоверно более низкие уровни офисного АД, средненочного АД и АД в междозовый интервал. Это сочеталось с позитивным уменьшением повреждения функции почек: меньшей экскрецией белка на олмесартане ($0,72\pm 0,41$) против группы сравнения ($1,45\pm 1,48$; $p=0,030$), меньшей экскрецией альбумина ($0,73\pm 0,37$ vs $1,50\pm 1,37$; $p=0,005$ соответственно) и коллагена IV типа ($0,87\pm 0,42$ vs $1,48\pm 0,87$; $p=0,014$ соответственно). Данное исследование, как и другие, подтвердило важность контроля уровня АД в ночное время для предупреждения прогрессирования ХБП [28, 29].

Рис. 6. Снижение уровня ДАД (а) и САД (б) через 12 мес приема комбинации олмесартан/ГХТ и лозартан/ГХТ.

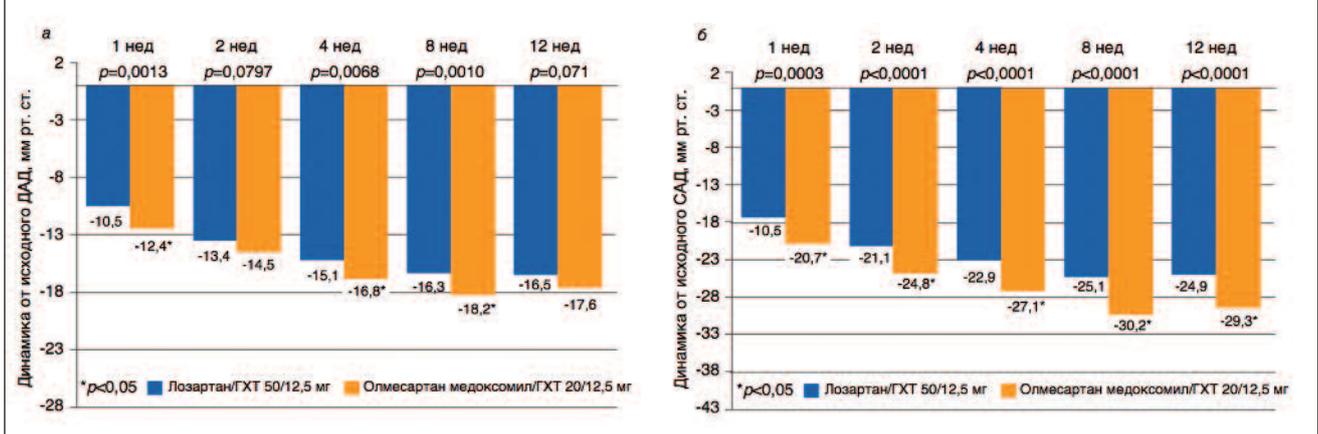


Рис. 7. Снижение уровня ДАД (а) и САД (б) на фоне комбинации БРА с ГХТ.

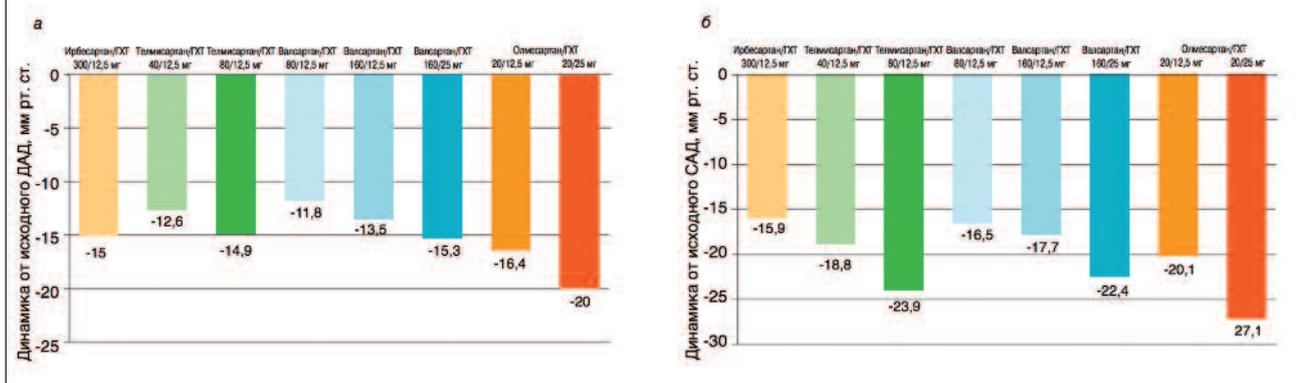


Таблица 2. Число пациентов, достигших целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст. или <130/80 мм рт. ст. при СД) через 8 нед моно- и комбинированной терапии

Терапия	Возраст, лет		Статус СД		Индекс массы тела, кг/м ²	
	<65	≥65	СД +	СД -	<30	≥30
Амлодипин 10 мг	32,8	31,1	8,7	36,4	30,3	34,4
Олмесартан 40 мг	41,1	16,1	9,5	40,3	47,9	30,0
Олмесартан/амлодипин 40/10 мг	56,3	21,2	12,5	55,5	53,3	46,0

Комбинация с другими АГП

Большинству пациентов, особенно с сопутствующей патологией и высоким сердечно-сосудистым риском, требуется прием нескольких АГП. Эффективность олмесартана медоксомила изучалась в комбинации с гидрохлоротиазидом (ГХТ) и амлодипином. Показано, что у 502 пациентов с уровнем ДАД (≥100 мм рт. ст. и ≤115 мм рт. ст.) через 4 нед снижение САД/ДАД на фоне приема 20 мг олмесартана составляло 15,5/13,8 мм рт. ст., при добавлении к олмесартану 12,5 мг ГХТ степень снижения АД увеличилась до 20,1/16,4 мм рт. ст., а при повышении дозы ГХТ – до 25 мг в составе комбинации – до 27,1/20,0 мм рт. ст. [30]. Это сочеталось с увеличением числа пациентов, достигших целевого уровня АД: с 63,8% на олмесартане 20 мг до 78,6% на комбинации олмесартан 20 мг/ГХТ 12,5 мг и до 89,1% пациентов на комбинации олмесартан 20 мг/ГХТ 25 мг.

Установлено, что антигипертензивная эффективность комбинации олмесартан медоксомил/ГХТ в дозе 20/12,5 мг достоверно превосходит таковую на терапии лозартан/ГХТ в дозе 50/12,5 мг как на 1-й недели приема, так и через 12 нед, например, разница в снижении САД составляла 3–5 мм рт. ст. и ДАД – 1–2 мм рт. ст. (рис. 6) [31].

Метаанализ рандомизированных клинических исследований, оценивающих эффективность разных БРА (ирбесартан, телмисартан, валсартан и олмесартан медоксомил) в комбинации с ГХТ в дозе 12,5–25 мг свидетельствует о большем снижении уровня АД, чем монотерапия каждым из препаратов [32, 33]. При этом комбинация олмесартан медоксомил/ГХТ в дозе 20/12,5 мг и в дозе 20/25 мг в сравнении с другими БРА, сочетающимися с ГХТ, приводила к большему снижению уровня САД (27,1 и 20,1 мм рт. ст. согласно дозе ГХТ) и ДАД (16,4 и 20,0 мм рт. ст. соответственно); рис. 7.

В исследовании COACH (The Combination of Olmesartan medoxomil and Amlodipine besylate in Controlling High blood pressure) у больных АГ изучалась антигипертензивная активность комбинации олмесартана медоксомила с амлодипином (n=1940) [34]. Отмечается дозозависимый гипотензивный эффект комбинации олмесартан медоксомил/амлодипин в сни-

жении САД: на дозе 10/5 мг – 13,8 мм рт. ст., на дозе 20/5 мг – 23,6 мм рт. ст. и на дозе 40/10 мг – 30,1 мм рт. ст. Комбинация БРА с амлодипином оказалась эффективнее монотерапии каждого из препаратов при разном возрасте пациента и его сопутствующей патологии (при СД, ожирении); табл. 2.

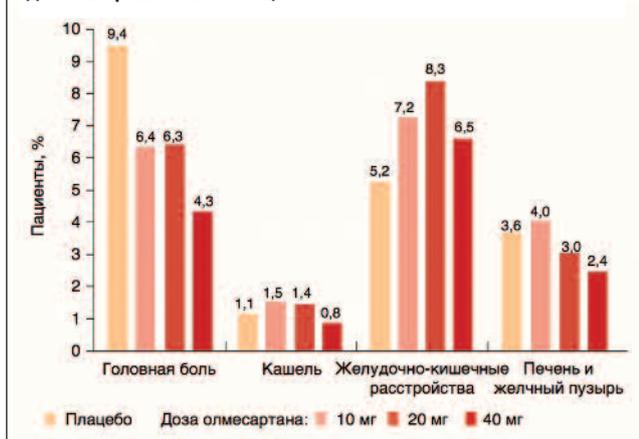
Олмесартан: нефропротективные эффекты

АГ может быть причиной нарушения функции почек независимо от ее этиологии. Относительный риск развития терминальной ХПН у больных АГ по сравнению с пациентами с «оптимальными» уровнями АД в 3 раза выше при росте ДАД до 90 мм рт. ст. [35]. Даже у пациентов с уровнем АД в пределах 130–139/85–89 мм рт. ст. (повышенное нормальное АД) вероятность появления МАУ увеличивается в 2 раза относительно лиц с нормальными значениями АД.

При АГ в почках происходят сосудистые изменения в виде утолщения интимы, фиброза, утолщения стенок дуговых и междольковых артерий, гиалиноза артериол. На начальных стадиях повреждение клубочков носит локальный характер, а на более поздних – сочетается с атрофией и фиброзом канальцев. Гемодинамическими механизмами повреждения почек при АГ являются ишемия на фоне ремоделирования микрососудистого русла почки с развитием гломерулярной гипоперфузии, гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. При повышении АД нарушается ауторегуляция тонуса афферентной артериолы и ее дилатация на фоне констрикции эфферентной артерии приводит к повышению внутриклубочкового давления и, следовательно, нарушению внутриклубочковой гемодинамики и повреждению мембраны, что запускает каскад патологических изменений, приводящих к развитию гломерулосклероза.

Доказано, что блокаторы РААС эффективно уменьшают протеинурию и замедляют прогрессирование заболеваний почек. Есть данные, подтверждающие, что назначение БРА в более высоких дозах, чем традиционно принято в клинической практике для снижения АД, обеспечивает максимально возможную нефропротекцию и уменьшение протеинурии у больных СД 2.

Рис. 8. Процент пациентов с нежелательными явлениями в исследованиях с олмесартаном медоксомилом на разных дозах в сравнении с плацебо.



Высокая нефропротективная активность олмесартана медоксомила продемонстрирована в экспериментальных и клинических исследованиях. Доказано, что олмесартан медоксомил уменьшает альбуминурию. Причем очевидно, что олмесартан медоксомил имеет преимущество при умеренной потенциально обратимой альбуминурии. Доказательства способности олмесартана медоксомила предупреждать появление МАУ у больных АГ и СД 2 были получены в крупном исследовании ROADMAP, о котором писалось выше [27]. У.Кос и соавт. показали способность олмесартана у больных АГ снижать концентрацию цистеина С, являющегося очень чувствительным маркером раннего повреждения почечной функции [36].

У пациентов с СД имеет место активация внутрипочечной РААС, что способствует поражению почек за счет увеличения резистентности сосудов почек и повышению внутригломерулярного давления. Показано, что 12-недельный прием олмесартана медоксомила в дозе 40 мг по сравнению с плацебо у больных СД 2 достоверно снижает резистентность сосудов почек, увеличивает почечную перфузию и уменьшает оксидативный стресс [37]. Результаты выполненных исследований расширяют возможности применения олмесартана медоксомила у больных АГ и СД 2 с целью предупреждения поражения почек.

Также имеются аргументы в пользу того, что по способности уменьшать мочевую экскрецию альбумина олмесартан медоксомил может превосходить другие БРА. Это заметно в первую очередь на ранних стадиях почечного поражения. H.Ikeda и соавт. изучали изменение отношения альбумин/креатинин мочи у больных АГ и СД 2 при замене любого БРА, который они принимали исходно, на терапию олмесартаном [38]. Так, после приема олмесартана медоксомила было достигнуто благоприятное дополнительное уменьшение отношения альбумин/креатинин мочи на 28,4%.

Заметное нефропротективное действие олмесартана медоксомила, в том числе при диабетической нефропатии, подтверждается результатами экспериментальных работ на разных моделях животных (с повышенным и нормальным уровнями АД). Так, у экспериментальных животных применение олмесартана медоксомила сопровождалось уменьшением темпа ремоделирования почечной ткани, снижением креатинина и мочевины в конце исследования [39]. Доказано, что олмесартан медоксомил блокирует реализацию внутриклеточных сигнальных путей,

индуцированных АТ II и приводящих в итоге к гломерулосклерозу. Также прием олмесартана медоксомила способствует снижению гломерулярной экспрессии десмина – маркера повреждения подоцитов с одновременным уменьшением экскреции альбумина с мочой.

Полученные результаты были подтверждены и другими исследованиями на нормотензивных крысах, у которых после приема олмесартана медоксомила снижался уровень протеинурии. Ренопротективный эффект олмесартана медоксомила также продемонстрирован на модели крыс с ХПН: у них после 18 нед лечения улучшалась функция почек и уменьшалась протеинурия [40]. В экспериментальных работах на крысах было продемонстрировано влияние олмесартана медоксомила на диабетическую нефропатию: после 22 нед приема препарата уменьшились протеинурия, гломерулосклероз, турбулоинтерстициальное поражение почек, фактор роста эндотелия и отложение коллагена в сосудистой стенке [41].

Безопасность терапии

Безопасность терапии олмесартаном медоксомилом в дозе 2,5–80 мг оценивалась в разных исследованиях у 3096 пациентов (2641 получал олмесартан и 555 – плацебо); рис. 8. Случаи развития нежелательных явлений на фоне приема олмесартана медоксомила носили мягкий характер и встречались не чаще, чем на плацебо. Побочные эффекты не были дозозависимыми. Встречаемость серьезных нежелательных явлений была одинакова в общей группе олмесартана (2%) и плацебо (1,4%) [42]. В клинических исследованиях с олмесартаном не отмечалось какой-либо отрицательной динамики со стороны повышения печеночных ферментов, изменений на электрокардиограмме.

В исследовании S.Oparil и соавт. встречаемость побочных эффектов у пациентов с АГ при лечении разными БРА составляла 30,6% на олмесартане (n=147), 32% – на лозартане (n=150), 44,8% – на валсартане (n=145) и 35,6% – на ирбесартане (n=146) [20]. При этом количество нежелательных эффектов, связанных с приемом сартана, было 8,2% на олмесартане, 9,3% – на лозартане, 9,0% – на валсартане и 7,5% – на ирбесартане. Как видно, олмесартан медоксомил (Кардосал®) хорошо переносится и его профиль безопасности сравним с плацебо. Это очень важный аргумент для постоянного приема препарата пациентами в клинической практике.

Приверженность больных АГ антигипертензивной терапии

Повышение приверженности пациента с АГ лечению – одна из наиболее сложных современных проблем для лечащего врача. По данным Российской наблюдательной программы ПРОГНОЗ, 55,4% больных, страдающих АГ и имеющих высокий сердечно-сосудистый риск, принимают АГП курсами или эпизодически [43]. Анализ причин нерегулярного приема АГП показал, что у 55,1% пациентов с АГ имелось несколько оснований для нерегулярного приема АГП (табл. 3). Основная причина низкой приверженности лиц с АГ лечению – это необоснованно большое количество препаратов, которые приходится принимать пациенту, хотя при этом эффект от их применения в виде адекватного снижения уровня АД не наступает. Боязнь развития нежелательных явлений заставляет отказаться от постоянного приема АГП практически каждого

Таблица 3. Причины низкой приверженности пациентов с АГ антигипертензивной терапии (исследование «ПРОГНОЗ»)

Причины	Процент пациентов (n=513)
Большое количество назначаемых препаратов	55,1
Неэффективность контроля уровня АД	30,8
Боязнь развития побочных эффектов на фоне приема АГП	29,7
Отсутствие симптомов повышения уровня АД	24,7
Незнание того, что АГП следует принимать постоянно	16,6
Высокая стоимость препарата	4,2
Другие причины	2,1

Таблица 4. Причины нерегулярного лечения больных АГ АГП до развития МИ

Причины (n, %)	Процент пациентов, лечившихся нерегулярно (n=34)
Не знает, что необходим постоянный прием лекарств	35,3
Отсутствие симптомов при повышении АД	29,4
Забывает принимать таблетки	14,7
Слишком много таблеток	8,8
Появление побочных эффектов	8,8
Высокая стоимость лекарств	0

третьего больного АГ. Низкая информированность пациента о важности постоянного контроля АД и приема АГП – другая составляющая неуспеха лечения АГ и профилактики ее осложнений. В то же время такой показатель, как «высокая стоимость препарата», не являлся решающим при отказе пациента от лечения (только 4,2% пациентов назвали его как причину нерегулярного приема или отказа от приема АГП).

Эти данные оказались созвучными результатам другого нашего исследования, в котором анализировался прием АГП у больных, перенесших МИ ишемического генеза. Так, до развития МИ только 50% этих пациентов (n=68) постоянно принимали АГП, причем знали уровни своего АД до развития МИ только 44,1%, а после уже свершившегося развития МИ процент больных вырос до 67,6% (но не 100%!). Основные причины, которые способствовали прекращению приема АГП, представлены в табл. 4.

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

Показано, что повышение приверженности больных антигипертензивной терапии на каждые 25% сопряжено с дополнительным снижением уровня САД на 1,0 мм рт. ст. и ДАД на 1,2 мм рт. ст. [44]. Постоянный прием АГП уменьшает риск госпитализации по поводу ИМ/инсульта на 22% [45]. Сравнение пациентов с высокой приверженностью (более 80%) антигипертензивной терапии в сравнении с низкой приверженностью (менее 80%) продемонстрировало возможность дополнительного снижения риска развития ХСН (на 11%), ишемической болезни сердца (на 10%), нефатального МИ (на 23%), ХБП (на 22%), смертности от всех сердечно-сосудистых заболеваний (на 19%) и всех случаев смерти (на 48%) [46–48].

Удачный выбор АГП, например, олмесартана медоксомила (Кардосал®), имеющий сбалансированное соотношение – высокой антигипертензивной активности с хорошим профилем безопасности, – относится к ключевым факторам удержания пациента на терапии.

Заключение

Сегодня не вызывает сомнений, что интенсивный контроль АД уменьшает заболеваемость и смертность. Проведенные клинические исследования показали высокую антигипертензивную эффективность олмесартана медоксомила и его хорошую переносимость как в монотерапии, так и в комбинации с другими АГП. Показана возможность олмесартана уменьшать резистентность почечных сосудов, увеличивать почечную перфузию и предупреждать появление МАУ дополнительно к его антигипертензивной активности. Прием олмесартана медоксомила (Кардосал®) способен обеспечить высокую приверженность пациента АГП благодаря хорошей переносимости, однократному суточному приему, позволяющему обеспечить длительный контроль АД (олмесартан способен блокировать активность РААС в течение 24 ч). В клинической практике олмесартан медоксопил можно рассматривать в качестве препарата первого выбора в лечении АГ. Этому способствуют выявленные у данного сартана многочисленные протективные эффекты олмесартана медоксомила, которые будут изложены во второй части статьи.

Литература

1. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the on management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013. Doi:10.1093/eurheartj/eht151.
2. James PA, Oparil S, Carter BL et al. Evidence-Based Guidelines for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report from the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014. Doi:10.1001/jama.2013.284427.
3. Mancini GB, Emtinan M, Zhang B et al. Reduction of Morbidity and Mortality by Statins, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin Receptor Blockers in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JACC* 2006; 47 (12): 2554–60.
4. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 98 (1): 121–8.

5. Jacoby DS, Rader DJ. Renin-angiotensin system and atherothrombotic disease: from genes to treatment. *Arch Intern Med* 2003; 163 (10): 1155–64.
6. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade. *J Hypertens* 2005; 23 (Suppl. 1): S9–17.
7. Dandona P, Dhindsa S, Gbanim H, Chaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hum Hypertens* 2007; 21 (1): 20–7.
8. Touyz RM. Intracellular mechanisms involved in vascular remodelling of resistance arteries in hypertension: role of angiotensin II. *Exp Physiol* 2005; 90 (4): 449–55.
9. Papademetriou V. Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system to prevent ischemic and atherothrombotic events. *Am Heart J* 2009; 157 (6 Suppl. 1): S25–30.
10. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
11. Carey RM, Wang ZQ, Sigary HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension* 2000; 35: 155–63.
12. Scott LJ, McCormack PL. Olmesartan: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2008; 68 (9): 1239–72.
13. Mire DE, Silfani TN, Pugsley MK. A Review of the structural and functional features of olmesartan medoxomil, an angiotensin receptor blocker. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 585–93.
14. Mizuno M, Sada T, Ikeda M et al. Pharmacology of CS0866, a novel nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1995; 285: 181–8.
15. Warne GT, Jarvis B. Olmesartan medoxomil. *Drugs* 2002; 62: 1345–53.
16. Agata J, Ura N, Yoshida H et al. Олмесартан – блокатор рецепторов к ангиотензину II, обладающий ингибиторным эффектом на ангиотензинпревращающий фермент. *Hypertens Res* 2006; 29 (11): 865–74.
17. Brunner HR, Nussberger J. Relevance of clinical pharmacological models for the evaluation of therapeutic dose range of an AT₁-receptor antagonist. *J Hypertens* 2001; 19 (S1): S15–S20.
18. Giles TD, Robinson TD. Effects of Olmesartan Medoxomil on Systolic Blood Pressure and Pulse Pressure in the Management of Hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 690–5.
19. Ichikawa S, Takayama Y. Long-term effects of Olmesartan, an Ang II receptor antagonist, on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2001; 24 (4): 641–6.
20. Oparil S, Williams D, Chrysant SG et al. Comparative efficacy of Olmesartan, losartan, valsartan and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2001; 3 (5): 283–92.
21. Brunner HR, Stumpe KO, Januszewicz A. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension. *Clin Drug Invest* 2003; 23 (7): 419–30.
22. Scott LJ, McCormack PL. Olmesartan medoxomil: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2008; 68 (9): 1239–72.
23. Heagerty AM, Mallion JM. Olmesartan medoxomil in elderly patients with essential or isolated systolic hypertension: efficacy and safety data from clinical trials. *Drugs Aging* 2009; 26: 61–76.
24. Mallion JM, Heagerty A, Laeis P. Systolic blood pressure reduction with olmesartan medoxomil versus nitrendipine in elderly patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 2168–77.
25. Малахова Э, Омбони С, Вульпе М и др. Антигипертензивная эффективность и безопасность олмесартана медоксомила и рамирилла у пожилых пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной гипертензией: результаты исследования ESPORT. *Рос. кардиол. журн.* 2012; 1 (93): 8–18.
26. Nakayama S, Watada H, Mita T et al. Comparison of effects of olmesartan and telmisartan on blood pressure and metabolic parameters in Japanese early-stage type-2 diabetics with hypertension. *Hypertens Res* 2008; 31 (1): 7–13.
27. Menne J, Jr Izzo JL, Ito S et al. For the ROADMAP investigators. Prevention of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 811–8.
28. Yanagi M, Tamura K, Fujikawa T et al. The angiotensin II type 1 receptor blocker olmesartan preferentially improves nocturnal hypertension and proteinuria in chronic kidney disease. *Hypertens Res* 2012; 15. Doi:10.1038/hr.2012.184.
29. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 2313–21.
30. Chrysant SG et al. Evaluation of antihypertensive therapy with the combination of Olmesartan medoxomil and hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens* 2004; 17 (3): 252–9.
31. Rump LC, Ambrosioni E. Initial combination therapy with Olmesartan/hydrochlorothiazide shows superior blood pressure control rate in moderate to severe. *Hypertension ESC/ESH 14th Annual Meeting, Paris, 2004.*
32. Ram CV. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers in combination with hydrochlorothiazide: a review of the factorial-design studies. *J Clin Hypertens* 2004; 6 (10): 569–77.
33. Palatini P. Combination Therapy in the Management of Hypertension: Focus on Angiotensin Receptor Blockers Combined With Diuretics. *J Clin Hypertens* 2005; 7 (2): 96–101.
34. Chrysant SG, Melino M, Karki S et al. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther* 2008; 30: 587–604.
35. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13–8.
36. Koc Y, Mazi E, Sakaci T. Effect of olmesartan on cystatin C level in the patients with essential hypertension. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 55 (12): 1388–94.
37. Fliser D, Wagner K, Loss A et al. Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra) renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (4): 1135–40.
38. Ikeda H, Hamamoto Y, Honjo S et al. Olmesartan reduced microalbuminuria in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83 (1): 117–8.
39. Rodriguez-Iturbe B, Sato T, Quiroz Y. AT₁-receptor blockade prevents proteinuria, renal failure, hyperlipidemia and glomerulosclerosis in the Imai rat. *Kidney Int* 2004; 66: 668–75.
40. Yoshida K, Xu HL, Kawamura T et al. Chronic Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Antagonism in Rats With Chronic Renal Failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 533–42.
41. Koga K, Yamagishi S, Takeuchi M et al. CS-886, a new angiotensin II type 1 receptor antagonist, ameliorates glomerular anionic site loss and prevents progression of diabetic nephropathy in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Mol Med* 2002; 8 (10): 591–9.
42. Püchler K, Laeis P, Stumpe KO. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. *J Hypertens* 2001; 19 (S.1): S41–S48.
43. Бубнова МГ, Оганов РГ. Лечение пациентов с артериальной гипертензией и дополнительными факторами риска в клинической практике. Программа наблюдения «ПРОГНОЗ». *Терапевт. арх.* 2009; 81 (9): 1–4.
44. Rumsfeld JS, Masoudi FA. Effect of Medication Nonadherence on Hospitalization and Mortality Among Patients With Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1836–41.
45. Breekveldt-Postma NS, Siiskonen SJ, Penning-van Beest FJA et al. Non-persistent use of antihypertensive drugs leads to increased risk of hospitalizations for acute myocardial infarction or stroke. *Value Health* 2006; 9: A339.
46. Perreault S, Dragomir A, Roy L et al. Adherence level of antihypertensive agents in coronary artery disease. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 69: 74–84.
47. Perreault S, Dragomir A, Roy L et al. Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure. *J Intern Med* 2009; 266: 207–18.
48. Kettani FZ, Dragomir A, Cote R et al. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. *Stroke* 2009; 40: 213–20.

Терапевтические возможности миокардиального цитопротектора триметазида МВ в лечении ишемической болезни сердца

Д.И.Трухан

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России

Резюме. Результаты многочисленных зарубежных и российских исследований позволяют рассматривать триметазидин МВ в качестве необходимого компонента эффективной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца. В статье выделены доказанные и перспективные терапевтические возможности триметазида МВ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, лекарственная терапия, триметазидин МВ, Предуктал® МВ.

Therapeutic possibilities of myocardial cytoprotector trimetazidine MR in coronary heart disease

D.I.Trukhan

State Budget Educational Institution of Higher Professional Education Omsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation

Summary. The results of numerous foreign and Russian researches allow us to consider trimetazidine MR as an essential component of effective therapy in patients with coronary heart disease. The article highlights the proven and promising therapeutic possibilities trimetazidine MR.

Key words: coronary heart disease, drug treatment, trimetazidine MR, Preductal® MR.

Сведения об авторе

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней и поликлин. терапии ГБОУ ВПО ОГМА. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – хроническое заболевание, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий сердца.

В течение многих лет ИБС является главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания играют решающую роль в эволюции общей смертности в РФ. В 2013 г. по данным Росстата [1], смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составила порядка 55% от общего числа умерших (более 0,5 млн человек). В данной категории лидируют ИБС (29%) и цереброваскулярные заболевания (17%). В странах Западной Европы, США, Канаде, Австралии в течение последних десятилетий наметилась устойчивая тенденция к уменьшению смертности от ИБС, что резко отличается от ситуации в России, где некоторое снижение этого показателя отмечено лишь в последние 2 года [1, 2].

При постоянном совершенствовании медицинской помощи больным с ИБС в РФ (увеличение частоты применения препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз, операций коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств) у пациентов сохраняются высокая частота приступов стенокардии, госпитализаций, снижение качества жизни и трудоспособности, инвалидизация [3].

В этой связи актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация терапевтического и профилактического аспектов лекарственной терапии у пациентов с ИБС. С учетом данных контролируемых

исследований, российских и международных рекомендаций одной из наиболее оптимальных и реальных возможностей повышения эффективности терапии ИБС является использование миокардиального цитопротектора триметазида [4, 5].

В основе фармакологических свойств триметазида лежит переключение энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы [6]. Триметазидин ингибирует окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы митохондриальной трицепочечной изоформы жирных кислот, что приводит к усилению окисления глюкозы и ускорению гликолиза с окислением глюкозы, что и обуславливает защиту миокарда от ишемии. Следовательно, увеличение коронарного резерва при использовании триметазида достигается за счет перехода на менее кислородозатратный путь окисления, а не за счет вазодилатации или снижения сократимости миокарда и частоты сердечных сокращений. Положительный эффект триметазида у больных с разной сердечно-сосудистой патологией может быть обусловлен и модуляцией митохондриальной морфологии и функции [7].

Триметазидин, предотвращая снижение внутриклеточной концентрации аденозинтрифосфата путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии, обеспечивает сохранение клеточного гомеостаза, нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия.

Независимо от причин, вызвавших ишемию, на уровне кардиомиоцита возникает дефицит адено-

зинтрифосфата, что и является причиной симптомов ИБС. Применение триметазидина позволяет сделать акцент при выборе терапевтической стратегии непосредственно на кардиомиоците, что максимально позволяет защитить миокард от ишемического повреждения вне зависимости от причины развития ишемии.

Таким образом, триметазидин способен уменьшать (устранять) ишемию миокарда на ранних этапах ее развития (на уровне метаболических нарушений) и, соответственно, предотвращать возникновение ее более поздних проявлений – стенокардии, снижения сократительной способности миокарда, нарушений сердечного ритма [8].

Триметазидин используется в кардиологии более 40 лет. В РФ он известен с 1995 г. (Предуктал®), в 2001 г. зарегистрирована лекарственная форма триметазидина с модифицированным высвобождением (Предуктал® МВ компании Les Laboratoires Servier, Франция).

Применению триметазидина при ИБС посвящено более 30 ключевых клинических исследований с участием свыше 8 тыс. пациентов, несколько метаанализов, ряд региональных исследовательских программ. На их основании можно выделить комплекс доказанных и перспективных терапевтических возможностей данного препарата в лечении указанной категории больных.

Во-первых, триметазидин может быть эффективен у больных с ИБС в режиме монотерапии [6, 9–11], что проявляется увеличением толерантности к физической нагрузке [6, 9, 10] и повышением порога ишемии по данным нагрузочных тестов [9], уменьшением количества ангинозных приступов [6, 10]. При этом не отмечается каких-либо изменений параметров гемодинамики [10], частоты сердечных сокращений и артериального давления [11], выраженных побочных эффектов. В режиме монотерапии триметазидин не уступал по эффективности пропранололу [6] и нифедипину [11].

Во-вторых, триметазидин хорошо сочетается со стандартными препаратами, используемыми в лечении пациентов со стабильной стенокардией, потенцируя их действие и повышая эффективность терапии. Показано, что добавление триметазидина к антиангинальной терапии после 12 нед лечения уменьшает частоту приступов стенокардии и количество потребляемых нитратов короткого действия [12–18], увеличивает продолжительность пробы с физической нагрузкой [17, 19], улучшает качество жизни пациентов [15, 18].

Триметазидин МВ может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности традиционных препаратов [3, 20, 21]. В российском исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ [18] к 12-й неделе терапии добавление триметазидина МВ достоверно превосходило эффект изосорбида динитрата.

Приведенные результаты исследований подтверждают и данные метаанализов. Так, в метаанализе 23 крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (1378 пациентов со стабильной стенокардией напряжения) [22, 23], в которых сравнивалась эффективность триметазидина с другими антиангинальными препаратами или плацебо, продемонстрировано, что триметазидин эффективен в сравнении с плацебо по влиянию на клиническое состояние (количество приступов стенокардии и число потребляемых табле-

ток нитроглицерина в неделю) и толерантность к физической нагрузке (увеличение времени до появления депрессии сегмента *ST* на 1 мм). Триметазидин был эффективен при лечении стабильной стенокардии как в качестве монотерапии, так и в комбинации с препаратами с гемодинамическим механизмом действия. В сочетании с традиционной терапией ИБС триметазидин демонстрирует аддитивный эффект, что дает дополнительные преимущества больным на фоне сохранения безопасности лечения [22, 23].

В недавно опубликованном метаанализе 13 рандомизированных контролируемых исследований из компьютерных баз данных EMBASE, PubMed, и CNKI [24] также подтверждается эффективность триметазидина в лечении стабильной стенокардии по сравнению с обычными антиангинальными средствами вне зависимости от продолжительности лечения.

Триметазидин – первый препарат из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association – АНА), Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology's – ESC), а также экспертами Российского кардиологического общества в качестве антиангинального средства для лечения больных со стабильной стенокардией.

В Американских рекомендациях по стабильной ИБС (АНА/ACC – American College of Cardiology, 2012) отмечается [25], что триметазидин увеличивает коронарный резерв и время до развития ишемии при физической нагрузке, снижает число приступов стенокардии и потребление нитроглицерина короткого действия в неделю, кроме того, имеются данные по благоприятному влиянию на сердечно-сосудистые конечные точки, смертность и качество жизни.

В сентябре 2013 г. опубликованы обновленные методические рекомендации [26] ESC по лечению стабильной (коронарной) ИБС, где указано, что триметазидин по сравнению с плацебо значительно сокращает частоту еженедельных приступов стенокардии, потребление нитратов и время наступления выраженной депрессии сегмента *ST* при нагрузочных пробах. В связи с этим триметазидин можно использовать либо как добавление к стандартной терапии ИБС, либо как замену ей при плохой переносимости [26].

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии [27] отмечено, что триметазидин МВ может быть назначен для усиления антиангинальной эффективности β-адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов и нитратов, а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению.

В-третьих, триметазидин является эффективным и безопасным препаратом в лечении больных с ИБС, перенесших инфаркт миокарда [28–30].

В исследовании METRO [29] было показано, что наличие в терапии триметазидина достоверно снижает риск смерти у пациентов в последующие полгода после инфаркта. Наблюдение в течение 1 года за 13 733 пациентами с острым инфарктом миокарда [30], зарегистрированными в корейском регистре, продемонстрировало, что добавление триметазидина к стандартной терапии позволяет улучшить клинические исходы, значительно уменьшает общую смертность и развитие серьезных сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию.

В эксперименте у крыс внутривенное введение триметазидина приводило к существенному уменьшению зоны инфаркта, апоптоза кардиомиоцитов и показателей окислительного стресса [31]. Применение триметазидина МВ на фоне стандартной терапии острого коронарного синдрома позволяет улучшить результаты лечения в плане более значимого снижения проявлений ангинозного синдрома, а также стабилизации функции эндотелия, о чем свидетельствует достоверное снижение уровня фактора Виллебранда и более выраженное по сравнению с контрольной группой уменьшение уровня эндотелина [32]. Снижение уровня эндотелина-1 свидетельствует об эндотелийпротективном эффекте триметазидина [33].

В-четвертых, триметазидин можно рассматривать в качестве перспективного препарата для защиты миокарда при использовании высокотехнологичных методов лечения ИБС (стентирование, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика).

Назначение перед процедурой реваскуляризации миокарда препаратов цитопротективного действия играет важную роль в предотвращении повреждения миокарда вследствие ишемии и реперфузии. Триметазидин МВ достоверно улучшает показатели как клинические, так и пробы с физической нагрузкой у больных со стенокардией, перенесших реваскуляризацию. Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований подтверждают выраженный антиишемический эффект триметазидина МВ во время проведения первичной коронарной ангиопластики [34].

Одноразовый прием внутрь перед процедурой чрескожной васкуляризации (ЧКВ) триметазидина МВ в дозе 70 мг значительно реже индуцирует возможное повреждение (или инфаркт) миокарда [35]. При хирургическом лечении ИБС триметазидин МВ предотвращал поражение миокарда во время ишемии и реперфузии [36], а в пред- и послеоперационных периодах при приеме препарата отмечали улучшение общей и локальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) [37].

Триметазидин в сочетании с обычными дозами аторвастатина за 3 дня до ЧКВ эффективно защищает пациентов в послеоперационном периоде от повреждения миокарда [38]. Применение триметазидина в течение 1 мес после имплантации стентов с лекарственным покрытием (DES) эффективно снижает в течение 1-летнего наблюдения за пациентами частоту рестеноза стента и неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий [39]. Наблюдение за пациентами спустя 2 года после DES-имплантации свидетельствует, что использование триметазидина снижает частоту и тяжесть приступов стенокардии, улучшает функцию ЛЖ у пожилых пациентов с ИБС и сахарным диабетом (СД) [37].

По мнению экспертов [4], использование триметазидина до оперативных вмешательств на коронарных артериях (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика) позволяет уменьшить выраженность повреждения миокарда во время проведения оперативного вмешательства [34, 40–42].

Длительное лечение триметазидином после оперативных вмешательств снижает вероятность возобновления приступов стенокардии и частоту госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома, уменьшает выраженность ишемии, улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни [40].

В-пятых, триметазидин является безопасным и эффективным препаратом в лечении больных с ИБС и СД [43–52] и пациентов пожилого возраста [44, 53–56].

Более высокая заболеваемость ИБС и смертность среди больных СД по сравнению с лицами, не имеющими этого заболевания, связана с нарушениями энергетического метаболизма в миокарде. Даже при отсутствии ишемии кардиомиоциты больных СД поглощают меньше глюкозы и лактата [43], что позволяет рассматривать триметазидин в качестве перспективного препарата для лечения больных с ИБС в сочетании с СД.

Цитопротективные препараты, оптимизируя энергетический обмен в миокарде, не оказывают отрицательного инотропного или хронотропного действия. Благодаря этим свойствам триметазидин может быть эффективен при лечении пациентов с ИБС пожилого возраста [52].

В российском исследовании TRIMER [53], включавшем пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) старше 65 лет (20% были старше 70 лет), отмечена не только эффективность комбинации триметазида с традиционной антиангинальной терапией, но и повышение качества жизни пациентов на фоне лечения триметазидином [54]. В исследовании TRIMPOL-I у пациентов старше 65 лет прием триметазида в течение 4 нед достоверно улучшал клинические показатели и параметры нагрузочных тестов. Нежелательные реакции при назначении триметазида возникают очень редко и всегда слабо выражены, что позволяет применять триметазидин у пациентов пожилого возраста [44, 55].

В-шестых, триметазидин можно рассматривать в качестве перспективного препарата у больных с ИБС с поражением почек.

Ряд экспериментальных и клинических исследований позволяет предполагать наличие у триметазида нефропротективного эффекта [57–60]. Например, при назначении триметазида МВ за 2 дня до проведения инвазивных коронарных процедур (коронарография и др.) у пациентов с повышенным уровнем креатинина уменьшается частота нефропатии, вызванной введением рентгенконтрастного вещества [58]. В другом исследовании применение триметазида 70 мг в течение 3 дней перед плановой ЧКВ у пациентов с СД и почечной дисфункцией снижало риск развития контрастиндуцированной нефропатии и повреждения миокарда по уровню сердечного тропонина I [59]. При использовании триметазида отмечено улучшение функции почек у пациентов с шоком [60].

И в завершение необходимо отметить, что триметазидин является безопасным и эффективным препаратом в лечении больных с ИБС с наличием хронической сердечной недостаточности (ХСН).

В РФ распространенность в популяции ХСН I–IV ФК составляет 7% случаев (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн человек). Основными причинами развития ХСН в РФ являются артериальная гипертензия (88% случаев) и ИБС (59% случаев). При высокой распространенности среди пациентов с ХСН стабильной стенокардии отмечается наличие низкой распространенности перенесенного острого инфаркта миокарда среди них (13,3% случаев), что говорит о низкой эффективности лечения данного осложнения ИБС. Комбинация ИБС и артериальной гипертензии встречается у 1/2 больных с ХСН [61, 62].

Риск смерти больных с ИБС возрастает при развитии ХСН, формирующейся в связи с прогрессированием кардиосклероза, ведущими причинами которого являются острые коронарные синдромы и хроническая коронарная недостаточность.

Триметазидин является наиболее изученным метаболическим препаратом при ХСН [63]. На сегодняшний день накоплен целый ряд доказательств, что триметазидин в комплексе с гемодинамической терапией оказывает благоприятное влияние на фракцию выброса (ФВ) ЛЖ у пациентов с ишемической кардиомиопатией и систолической дисфункцией ЛЖ. Так, достоверное увеличение ФВ ЛЖ без существенных изменений перфузии миокарда было отмечено при терапии триметазидином у больных с ХСН ишемического генеза и сопутствующим СД типа 2 в течение 3 мес [64].

В метаанализе [65], включавшем 17 исследований и 955 больных, показано, что терапия триметазидином больных с ХСН разного генеза ассоциировалась с достоверным увеличением ФВ ЛЖ у пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН. Триметазидин продемонстрировал положительное влияние на конечные точки исследования: снижение общей смертности, уменьшение госпитализаций и сердечно-сосудистых событий.

Улучшение параметров центральной гемодинамики и достоверная регрессия размеров ЛЖ на фоне приема триметазида отмечены и в других исследованиях [66–69], при этом позитивно изменились показатели систолической и диастолической функции, что благоприятно влияло на ремоделирование ЛЖ.

В исследовании ПРЕАМБУЛА у пациентов с ХСН было достигнуто достоверное увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы и снижение ФК ХСН в группе больных, получавших стандартную терапию в сочетании с триметазидином, по сравнению с больными, принимавшими только стандартное лечение. Отмечены заметное уменьшение тяжести клинических проявлений ХСН (отеки, одышка) и увеличение толерантности к физической нагрузке при комбинированной терапии стандартными препаратами и триметазидином [70].

В исследовании ПРИМА [28] в группе получавших триметазидин МВ существенно уменьшилось общее число больных с наличием клинических проявлений ХСН, снизилась тяжесть течения этого заболевания. По сравнению с контрольной группой произошла статистически достоверная редукция таких симптомов ХСН, как повышенная утомляемость, одышка и наличие отеков нижних конечностей.

В проспективном рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 120 пациентов со стабильной стенокардией II ФК и ХСН II–III ФК по NYHA, перенесших острый инфаркт миокарда, показано, что добавление триметазида МВ к стандартной терапии обеспечивает достоверное улучшение выживаемости на 15%, снижение общей смертности – на 49%, снижение числа серьезных сердечно-сосудистых осложнений – на 39% (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, острый инсульт, потребность в реваскуляризации, число госпитализаций по причине ХСН или нестабильной стенокардии) по сравнению с группой стандартной терапии [71].

В 2013 г. были опубликованы результаты международного многоцентрового исследования [72], которые продемонстрировали, что длительное применение триметазида снижает смертность и улучшает долгосрочную выживаемость у больных с ХСН.

Триметазидин в Национальных рекомендациях ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [61] рассматривается как полезное средство для лечения больных с ХСН, у которых имеется ишемия миокарда и/или стенокардия (класс рекомендаций IIa).

Таким образом, триметазидин МВ обладает широкими терапевтическими возможностями в лечении больных с ИБС. На сегодняшний день описаны плейотропные эффекты триметазида – антиатеросклеротический, противовоспалительный и стресслимитирующий, что потенциально может расширить показания к назначению препарата [73].

Все рассмотренные исследования были проведены с оригинальным препаратом триметазида, большинство из них – с триметазином с модифицированным высвобождением (Предуктал® МВ компании Les Laboratoires Servier, Франция). Сравнительное исследование влияния замены оригинальным триметазином (Предуктал® МВ) его генериков на эффективность антиангинальной терапии и качество жизни пациентов с ИБС показало, что лечение больных со стабильной стенокардией препаратами гемодинамического ряда в сочетании с генериками триметазида было недостаточно эффективным. При замене их на оригинальный препарат (Предуктал® МВ) эффективность антиангинальной терапии значительно повышалась, что подтверждалось уменьшением частоты приступов стенокардии [74].

Анализ результатов исследования ЭТАЛОН [75] показал, что замена генерического средства на оригинальный препарат Предуктал® МВ позволяет существенно уменьшить число приступов стенокардии в неделю и потребность в короткодействующих нитратах. Кроме того, использование Предуктала МВ способствует повышению приверженности терапии за счет сочетания двух важных аспектов: улучшения качества жизни и минимизации нежелательных явлений на фоне терапии. Важно и то, что с позиции фармакоэкономики применение Предуктала МВ оказалось более выгодным и обеспечивало максимальную клиническую эффективность при минимальных затратах [75].

Эти исследования позволяют с позиций рациональной фармакотерапии [76, 77] рассматривать именно оригинальный препарат Предуктал® МВ в качестве средства выбора среди препаратов с международным непатентованным наименованием «триметазидин».

Приведенные результаты многочисленных зарубежных и российских исследований позволяют рассматривать триметазидин МВ (Предуктал® МВ) в качестве необходимого компонента эффективной терапии ИБС.

Литература

1. Демографический ежегодник России. 2013. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm
2. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Системные гипертензии. 2014; 1: 73–7.
3. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и др. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной клинической практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (ч. I). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010; 6: 47–56.
4. Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Согласованное мнение экспертов о целесообразности использования миокар-

диального цитопротектора триметазида (Предуктала МВ) в комплексной терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. Кардиосоматика. 2012; 2: 58–60.

5. Трухан Д.И. Миокардиальный цитопротектор триметазидин МВ как важный компонент комплексной терапии ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Cons. Med. 2014; 10: 86–92.
6. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. Br J Clin Pharmacol 1994; 37 (2): 279–88.
7. Kuzmich J, Parra V, Verdejo HE et al. Trimetazidine prevents palmitate-induced mitochondrial fission and dysfunction in cultured cardiomyocytes. Biochem Pharmacol 2014; 91 (3): 323–36.
8. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. Am J Cardiovasc Drugs 2005; 5 (4): 271–8.
9. Sellier P, Broustet JP. Assessment of antiischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. Am J Cardiovasc Drugs 2003; 3: 361–9.
10. Passeron J. Clinical efficacy of trimetazidine in stable angina pectoris. Presse Med 1986; 15: 1775–8.
11. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study. Cardiovasc Drugs Ther 1990; 4: 853–60.
12. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos R et al. Antianginal efficacy of the combination of the trimetazidine – propranolol compared with isosorbide dinitrate – propranolol in patients with stable angina. Clin Drug Invest 1997; 13: 8–14.
13. McClellan KJ, Plosker GL. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. Drug 1999; 58 (1): 143–57.
14. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М. и др. Антиишемическая эффективность триметазида у больных со стабильной стенокардией. Кардиология. 2000; 6: 40–2.
15. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазида при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ). Кардиология. 2003; 6: 18–22.
16. Жилыев Е.В., Уржамова Т.В., Глазунов А.В. и др. Клинические аспекты применения триметазида (Предуктала) в качестве антиангинального препарата. Терапевт. арх. 2004; 8: 20–3.
17. Cbazon EI, Lepakchin VK, Zharova EA et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy – the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. Am J Ther 2005; 12 (1): 35–42.
18. Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией beta-адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазида МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология. 2007; 3: 4–13.
19. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRIMetazidine in Poland. Eur Heart J 2001; 22 (24): 2267–74.
20. Nesukay E. Assessment of the most effective combination of antianginal medications in the treatment of patients with stable angina pectoris. WCC-12-ABS-1257.
21. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., Рудоманов О.Г. Новые возможности триметазида МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты Российского многоцентрового, рандомизированного

- исследования ПЕРСПЕКТИВА (ч. II). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2011; 10 (6): 70–80.
22. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin* 2003; 19 (7): 661–72.
23. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003; 14 (2): 171–9.
24. Peng S, Zhao M, Wan J et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2014; 177 (3): 780–5.
25. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation* 2012; 126 (25): 354–471.
26. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949–3003.
27. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; (Прил. 4) 7 (6).
28. Васюк ЮА, Школьник ЕЛ, Куликов КГ. и др. Влияние терапии Предукталом МВ на течение ХСН у больных стабильной стенокардией напряжения, перенесших острый инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА. Сердечная недостаточность. 2009; 10 (1): 34–6.
29. Iyengar S, Rosano G. Effects of antianginal drugs in stable angina in predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction (METRO). *Am J Cardiovasc Drugs* 2009; 9 (5): 293–7.
30. Kim JS, Kim CH, Choun KJ et al. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *Clin Res Cardiol* 2013; 102 (12): 915–22.
31. Sentjark T, Cavun S, Avsx B et al. Effective inhibition of cardiomyocyte apoptosis through the combination of trimetazidine and N-acetylcysteine in a rat model of myocardial ischemia and reperfusion injury. *Atherosclerosis* 2014; 237 (2): 760–6.
32. Давыдов СИ, Титова ВВ, Гордеева МА. и др. Роль триметазидина МВ в оптимизации терапии острого коронарного синдрома с позиции влияния на дисфункцию эндотелия и системное воспаление. Рос. кардиол. журн. 2013; 6: 54–61.
33. Аронов ДМ. Значение триметазидина при реабилитации кардиологических больных. *Cons. Med.* 2008; 5: 105–9.
34. Steg PG, Grollier G, Gallay P et al. (On behalf of the LIST Study Group). A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77: 263–73.
35. Bonello L, Sbragia P, Amabile N et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007; 93 (6): 703–7.
36. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I et al. Cardioprotective effects of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 1992; 33: 486–91.
37. Гордеев ИГ, Люсов ВА, Ильина ЕЕ. и др. Нарушения сократимости миокарда левого желудочка у больных после коронарного шунтирования и методы ее коррекции. Кардиология. 2007; 2: 22–4.
38. Lin X, Ma A, Zhang W et al. Cardioprotective effects of atorvastatin plus trimetazidine in percutaneous coronary intervention. *Pak J Med Sci* 2013; 29 (2): 545–8.
39. Chen J, Zhou S, Jin J. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: A 1-year prospective follow-up study. *Int J Cardiol* 2014; 174 (3): 634–9.
40. Лопатин ЮМ, Дронова ЕН. Клинико-фармакоэкономическая оценка длительного применения Предуктала модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2011; 10 (1): 67–72.
41. Labrou A, Giannoglou G, Ziotas D et al. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7: 143–50.
42. Tinerir B, Colak O, Alatas O et al. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2173–6.
43. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Яльмов А.А. и др. Доказанная эффективность и дополнительные благоприятные возможности триметазидина в терапии пациентов с ишемической болезнью сердца. Справ. поликлин. врача. 2013; 2: 29–35.
44. Szwed H, Sadowski Z, Paschoki R et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A study from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13 (3): 217–22.
45. Федоткина ЮА, Панченко Е.П. и др. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных ишемической болезнью сердца и нарушениями углеводного обмена. Кардиология. 2002; 2: 28–33.
46. Stanley WC. Rationale for a metabolic approach in diabetic coronary patients. *Coron Artery Dis* 2005; 16 (Suppl. 1): 11–5.
47. Monti LD, Setola E, Fragasso G et al. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290 (1): 54–9.
48. Петрий ВВ, Михова НВ, Маколкин В.И. Коррекция триметазидином МВ эпизодов преходящей ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология. 2007; 7: 22–5.
49. Морозова Т.Е. Метаболические лекарственные средства в кардиологической практике. Лечащий врач. 2008; 6: 48–51.
50. Stadnik M, Handzlik-Orlik G, Sarniecki K et al. Clinical aspects of the use of trimetazidine in the prevention and treatment of myocardial diseases. *Przegl Lek* 2013; 70 (9): 730–4.
51. Xu X, Zhang W, Zhou Y et al. Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-centre, prospective, randomized, double-blind study at 2-year follow-up. *Clin Drug Investig* 2014; 34 (4): 251–8.
52. Трухан ДИ, Викторова ИА. Внутренние болезни: Кардиология. Ревматология. М.: МИА, 2013.
53. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Гринштейн Ю.И., Кусаев В.В. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте (Сообщение I). Иркутск: Сиб. мед. журн. 2010; 5: 131–4.
54. Сыркин А.Л., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет. Исследование TRIMER (Trimetazidine in Elderly People). Кардиология. 2002; 6: 24–31.
55. Гуревич МА. Медикаментозное лечение пожилого пациента, перенесшего инфаркт миокарда. *Cons. Med.* 2003; 12. URL: <http://old.con-med.ru/magazines/cm/medicum/article/14302>
56. Трухан ДИ, Филимонов С.Н. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Учеб. пособие. Новокузнецк: Полиграфист, 2014.
57. Mahfoudh-Boussaid A, Hadj-Ayed K, Zaouali MA et al. Effects of trimetazidine on the Akt/eNOS signaling pathway and oxidative stress in an in vivo rat model of renal ischemia-reperfusion. *Ren Fail* 2014; 36 (9): 1436–42.
58. Onbasli AO, Yenicirigli Y, Agooglu P et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart* 2007; 93: 696–702.
59. Shebata M. Impact of trimetazidine on incidence of myocardial injury and contrast-induced nephropathy in diabetic patients with renal dysfunction undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014; 114 (3): 389–94.
60. Zhang R, Wei J, Yin H, Zhu Y. Effect of trimetazidine on renal function in patients with shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2014; 26 (4): 219–22.

61. Мареев В.Ю., Азеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 7 (81): 379–472.
62. Мареев В.Ю., Азеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердечная недостаточность. 2010; 11 (57): 1–62.
63. Loiacono F, Alberti L, Lauretta L et al. Metabolic therapy for heart failure. *Recenti Prog Med* 2014; 105 (7–8): 288–94.
64. Belardinelli R, Lacalaprice F, Faccenda E, Volpe L. Clinical benefits a metabolic approach in the cardiac rehabilitation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 98 (5A): 25J–33J.
65. Gao D, Ning N, Niu X et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Heart* 2011; 97: 278–86.
66. Терещенко С.Н., Акимов А.С., Демидова И.В. и др. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 1999; 9: 48–52.
67. Бузиашвили Ю.И., Маколкин В.И., Осадчий К.К. и др. Влияние триметазидина на обратимую дисфункцию миокарда при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 1999; 6: 33–8.
68. Маколкин В.И. Ишемическая дисфункция миокарда и пути ее коррекции. *Форум. Ишемическая болезнь сердца*. 2000; 2: 2–4.
69. Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long-term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2005; 91: 161–5.
70. Мареев В.Ю. Предуктал МВ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии: исследование ПРЕАМБУЛА. URL: <http://www.healthconomics.m/index.php>
71. Lopatin YM et al. ESC Congress. Munich, 2012; Abstr. 2052.
72. Fragasso G, Rosano G, Baek SH et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol* 2013; 163 (3): 320–5.
73. Ромащенко О.В., Ключкова Г.Н., Муханова Е.И., Гайворонская И.В. Плейотропные эффекты триметазидина. *Рос. кардиол. журн*. 2013; 4: 83–7.
74. Шаленкова М.А. Влияние добавления триметазидина на эффективность антиангинальной терапии и качество жизни больных стабильной стенокардией при лечении на амбулаторном этапе. *Терапевт. арх*. 2012; 4: 38–41.
75. Скибицкий В.В., Фендрикова А.В. Триметазидин в миокардиальной цитопротекции: оригинал или генерики? *Cons. Med*. 2011; 10: 67–70.
76. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. *Справ. поликлин. врача*. 2013; 5: 21–6.
77. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Cons. Med*. 2013; 11: 45–9.

* —

Применение ранолазина в терапии ишемической болезни сердца

В.С.Задюнченко¹, Г.Г.Шехян¹, А.А.Ялымов¹, С.И.Варенцов²

¹Кафедра поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России;

²ГБУЗ Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы

Резюме. В статье приводятся исследования нового антиангинального препарата – ингибитора натриевых каналов ранолазина. Рассматривается антиангинальное, антиишемическое действие препарата. Описано уменьшение приступов стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке и качества жизни больных со стабильной стенокардией на фоне применения ранолазина. Рассматриваются показания, противопоказания, побочные эффекты, а также основные клинические исследования препарата ранолазин у больных с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, острый коронарный синдром, антиангинальная терапия, качество жизни, ранолазин, Ранекса®, ингибитор позднего натриевого тока каналов.

The use of ranolazine in the treatment of coronary heart disease

V.S.Zadionchenko¹, G.G.Shehyan¹, A.A.Yalymov¹, S.I.Varentsov²

¹Outpatient therapy department, Evdokimov Medical University;

²City Clinical Hospital №24, Department of Health in Moscow

Summary. The paper presents the study of a new anti-anginal drug – sodium channel inhibitor ranolazine. Considered antianginal, anti-ischemic effect of the drug. Described reduction in angina attacks, increased exercise tolerance and quality of life of patients with stable angina during treatment with ranolazine. Discusses indications, contraindications, side effects, as well as the major clinical trials of the drug ranolazine in patients with coronary heart disease.

Key words: ischemic heart disease, angina, acute coronary syndrome, antianginal therapy, quality of life, ranolazine, Raneksa® inhibitor of late sodium current channels.

Сведения об авторах

Задюнченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Ялымов Анатолий Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: ayalymov@gmail.com

Варенцов Сергей Игоревич – зав. блоком кардиореанимации ГБУЗ ГКБ №24 ДЗМ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – крупнейшая проблема здравоохранения, ведущая причина смертности в нашей стране. Распространенность заболевания увеличивается с возрастом и наиболее часто возникает у мужчин среднего и пожилого возраста и женщин в постменопаузе. Стабильная стенокардия является одной из наиболее распространенных форм ИБС. Рассчитано, что число лиц, страдающих стенокардией, составляет 30–40 тыс. на 1 млн населения. В США более 13 млн больных с ИБС, из них около 9 млн имеют стенокардию [1]. Основные цели лечения стенокардии – облегчение боли и предотвращение прогрессирования заболевания путем снижения сердечно-сосудистых осложнений. Наряду со снижением риска осложнений и увеличением продолжительности жизни другой основной целью в лечении стабильной ИБС является уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии с улучшением качества жизни (КЖ) пациента. Частота и интенсивность приступов стенокардии – важный фактор риска прогноза пациентов с ИБС. Чем реже возникает боль за грудиной, тем выше КЖ и лучше прогноз пациента с ИБС. Под КЖ, связанным со здоровьем (health related quality of life – HRQL), понимают интегральную характеристику физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента, оцениваемую исходя из его субъективного восприятия. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (1996 г.) КЖ – это «индивидуальное восприятие своей позиции в жизни в контексте с культурной средой и си-

стемой ценностей, в которой проживает индивид, в соотношении с его целями, ожиданиями, стандартами и воззрениями».

Улучшение КЖ является основной целью лечения пациентов с хроническими заболеваниями, к которым относятся патологии сердечно-сосудистой системы, в частности ИБС, а также болезни с однозначно плохим прогнозом. Эта цель не менее важна и достигается с помощью рационального применения медикаментозных и инвазивных методов лечения ИБС.

В большинстве случаев причиной стенокардии является преходящая ишемия миокарда, в основе которой имеется несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по пораженным атеросклерозом коронарным артериям. В последнее время, когда значительно увеличилось число больных с выполненным инвазивным вмешательством, врачи все чаще сталкиваются с возобновлением приступов стенокардии после коронарной ангиопластики и аортокоронарного шунтирования. По разным оценкам, в течение 1-го года после проведенного вмешательства от 25 до 60% больных необходимо проводить антиангинальное лечение [1]. Хотя традиционная фармакотерапия средствами, снижающими потребность миокарда в кислороде, может несколько усилить антиишемический эффект, она способна увеличивать риск побочных реакций, а в некоторых случаях даже снижать антиангинальную активность. Поэтому изучение действия гемодинамически нейтральных препаратов без влияния на артериальное давление (АД) и частоту сердечных со-

кращений (ЧСС) с новым механизмом антиангинальной защиты представляет значительный интерес для практической кардиологии.

Инновационный антиангинальный препарат ранолазин (Ранекса®, Берлин-Хеми/А. Менарини) вызывает селективную ингибицию позднего натриевого потока, снижает индуцированную ишемией перегрузку клетки натрием и кальцием, тем самым улучшая перфузию и функциональные возможности миокарда. Препарат показал свою эффективность в качестве монотерапии и в комбинации с традиционными антиангинальными препаратами (нитраты, β -адреноблокаторы – β -АБ, антагонисты кальция и т.д.).

Независимо от предполагаемых механизмов действия, на основании его способности улучшать толерантность к физической нагрузке (ТФН), увеличивать время до развития приступа стенокардии и снижать частоту приступов заболевания (в монотерапии или комбинации с другим антиангинальным препаратом) ранолазин был зарегистрирован Food and Drug Administration (FDA), США, в 2006 г. для применения у больных со стабильной стенокардией, с 2008 г. препарат зарегистрирован в Европе, в 2012 г. включен в Американские рекомендации, а в 2013 г. – в Европейские рекомендации по улучшению симптоматики у пациентов с ИБС [2].

Применение ранолазина при стабильной стенокардии

Влияние ранолазина (Ранекса®) на выраженность стенокардии и толерантность к нагрузке было изучено в нескольких клинических исследованиях у больных со стабильной стенокардией. Главной целью лечения данного заболевания является улучшение КЖ пациентов путем снижения тяжести и/или частоты симптомов, а также функционального класса и прогноза. Ранолазин – новый уникальный антиангинальный препарат, который применяется для лечения стабильной стенокардии. В отличие от стандартных антиангинальных препаратов он не влияет на гемодинамические показатели сердца (АД, ЧСС), что открывает новый подход к лечению ИБС. В настоящее время считается, что препарат является селективным ингибитором поздних натриевых каналов, уменьшает нарушения желудочковой реполяризации и сократимости, связанные с ишемией миокарда [3–6]. Предполагается также, что ранолазин модулирует метаболизм ишемизированных миоцитов: вызывает переключение энергетического обмена в сердце от окисления свободных жирных кислот к окислению глюкозы благодаря ингибированию 3-кетотиацетил-КоА-тиолазы (3-KAT) с длинной цепью и прямому стимулированию пируватдегидрогеназы, что повышает утилизацию кислорода ишемизированным миокардом: на каждый моль потребляемого кислорода образуется большее количество аденозинтрифосфорной кислоты. Кроме того, считается, что ранолазин – обратимый ингибитор NADH-дегидрогеназы в митохондриях, приводящий к увеличению эффективности метаболизма [4–7].

Сравнение немедленно высвобождающегося ранолазина с плацебо у больных со стенокардией провели С.Рерине и А.Волф. В этом исследовании показано, что при приеме ранолазина продолжительность нагрузки, а также показатели времени нагрузки до появления стенокардии и до появления депрессии сегмента ST на 1 мм достоверно увеличивались. Однако эффект был непостоянным, а доза – неадекватной для длительного приема [8].

В исследовании M.Rousseau проводилось сравнительное изучение ранолазина и атенолола у 158 больных со стабильной стенокардией. Пациенты были рандомизированы на группы, принимающие ранолазин немедленного высвобождения в дозе 400 мг 3 раза в сутки, атенолол 100 мг/сут или плацебо. Лечение в каждой группе продолжалось 1 нед. В конце каждого недельного периода лечения проводился нагрузочный тест. Отмечено, что терапия ранолазином и атенололом вызывала статистически значимое улучшение переносимости нагрузки во всех группах лечения по сравнению с плацебо. Были показаны значительное увеличение продолжительности нагрузки и снижение вызванных нагрузкой приступов ишемии и стенокардии. Эффективность ранолазина и атенолола была эквивалентной. При приеме ранолазина в отличие от атенолола не было отмечено снижения АД, ЧСС и двойного произведения ($\text{ЧСС}_{\text{max}} \times \text{систолическое АД}$) при нагрузке. Вместе с тем разовая доза ранолазина 240 мг оказывала аддитивный эффект при добавлении препарата к терапии метопрололом (200 мг/сут), пропранололом (100 мг/сут) или дилтиаземом (180 мг/сут). При этом не отмечено изменений максимальной величины двойного произведения. Ранолазин оказывает антиишемический эффект, приводя к увеличению переносимости физической нагрузки, не влияя при этом на ЧСС и АД [9].

В контролируемом исследовании по данным пробы с физической нагрузкой на тредмиле назначение 312 больным со стабильной стенокардией ранолазина в больших дозах (400 мг 2–3 раза в сутки) оказывало антиишемический эффект при высокой концентрации препарата в плазме крови (от 1576 нг/мл на пике концентрации до 602 нг/мл перед приемом следующей дозы). По-видимому, следует поддерживать более высокие концентрации ранолазина в крови, чтобы обеспечить антиангинальный и антиишемический эффект при физической активности больного в период приема препарата 2–3 раза в сутки. Для этого в настоящее время проводится назначение лекарственной формы ранолазина пролонгированного действия. Ранолазин является дополнительным препаратом к проводимой традиционной антиангинальной терапии стабильной стенокардии, в том числе при «агрессивной» комбинированной терапии тяжелой стабильной стенокардии. Три рандомизированных исследования показали эффективность ранолазина у больных с ИБС, выражающуюся в увеличении ТФН, снижении эпизодов стенокардии и потребления нитроглицерина [10–13].

MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina) – это плацебо-контролируемое двойное слепое исследование по изучению влияния разных доз ранолазина (500, 1000 и 1500 мг, каждый из режимов назначался 2 раза в сутки) на общую продолжительность нагрузки у 191 больного с приступами стенокардии, ограничивающими физическую активность. Все дозы ранолазина хорошо переносились и были эффективными в снижении частоты приступов заболевания и увеличении продолжительности нагрузки (на 94, 103 и 116 с; $p < 0,005$ по сравнению с плацебо), когда использовались в монотерапии [12].

CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina) – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с тремя параллельными группами с использованием двойного слепого метода, в котором в качестве первичной цели сравнивалось влияние ранолазина 750 или 1000 мг против

плацебо на продолжительность нагрузки на тредмиле у 823 больных с сохраняющимися приступами стенокардии, несмотря на применение атенолола, амлодипина или дилтиазема. В исследовании была показана способность ранолозина улучшать ТФН (продолжительность нагрузки увеличилась на 115,6 с от исходных в двух группах ранолозина против 91,7 с в группе плацебо; $p=0,01$), также увеличилось время до начала приступа стенокардии [11].

В исследовании ERICA (Antianginal Efficacy of Ranolazine When Added to Treatment with Amlodipine – Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) изучалась возможность уменьшить выраженность стенокардии при присоединении ранолозина к максимальной рекомендуемой дозе амлодипина, на фоне которой сохранялись приступы болей. В исследование были включены 565 больных с верифицированной ИБС по данным коронароангиографии, наличию перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или стрессиндуцированной обратимой ишемии при перфузионном или ультразвуковом сканировании. Пациенты имели стабильную стенокардию (в течение по крайней мере 3 мес) с ангинозными приступами (не менее 3 эпизодов в неделю), несмотря на прием максимальной дозы амлодипина (10 мг/сут). Все другие антиангинальные препараты, кроме нитратов длительного действия и сублингвального нитроглицерина, были запрещены за 4 нед и более до исследования. Кроме того, дозы пролонгированных нитратов должны были оставаться стабильными в течение 2 нед перед исследованием. Исключались больные с сердечной недостаточностью IV функционального класса по NYHA (New York Heart Association), острым коронарным синдромом (ОКС) в течение предшествующих 2 мес, миокардитом, перикардитом, кардиомиопатией, неконтролируемой артериальной гипертензией, желудочковой тахикардией типа «пируэт» или удлинением $QT>500$ мс, а также с тяжелой сопутствующей патологией. Рандомизация проводилась в соотношении 1:1 на двойной слепой прием ранолозина в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 нед с увеличением до 1000 мг 2 раза в сутки в течение 6 нед либо соответствующего плацебо.

Оценка осуществлялась через 2 и 6 нед применения полной дозы препарата. Для оценки антиангинальной эффективности служили частота приступов стенокардии в течение 6 нед по дневникам участников исследования, среднее еженедельное количество доз нитроглицерина и изменение суммы баллов по Сиэтлскому опроснику для больных со стенокардией (Seattle Angina Questionnaire – SAQ).

Исходные клинико-демографические характеристики между группами ранолозина ($n=281$) и плацебо ($n=283$) были сопоставимы. Средний возраст участников составил около 60 лет, примерно 73% из них были мужчины, у 80% в анамнезе отмечен перенесенный ИМ, 90% имели артериальную гипертензию и 19% – сахарный диабет (СД). Среднее число приступов стенокардии составляло $5,63\pm 0,18$ в неделю (медиана – 4,5), число доз нитроглицерина – $4,72\pm 0,21$ в неделю. Пролонгированные нитраты принимали 45% участников.

За время исследования частота эпизодов стенокардии в большей степени снизилась в группе ранолозина ($2,88\pm 0,19$ в неделю против $3,31\pm 0,22$ в контроле; $p=0,028$), так же как и среднее число таблеток нитроглицерина ($2,03\pm 0,20$ против $2,68\pm 0,22$ соответственно; $p=0,014$). Улучшение в частоте приступов стенокардии в большей степени отмечено в группе раноло-

зина и по опроснику SAQ: $22,5\pm 19,0$ против $18,5\pm 18,8$ в контроле ($p=0,008$).

Прием препарата не оказал существенного влияния на ЧСС и АД, не отмечено клинически значимых лабораторных и физикальных изменений. Прием ранолозина переносился хорошо: наиболее частыми побочными реакциями были запор (8,9% против 1,8% в контроле) и периферические отеки (5,7% против 2,8% в контроле). Не зафиксировано ни одного случая тахикардии типа «пируэт» [13].

Применение ранолозина у больных с ОКС без подъема сегмента ST

В исследовании MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficacy with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes – Thrombolysis in Myocardial Infarction) оценивали эффективность и безопасность ранолозина у 6560 пациентов из 440 центров 17 стран с ОКС без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или ИМ без подъема сегмента ST), у которых перед госпитализацией имелась стабильная стенокардия. Больные рандомизированы в соотношении 1:1 на внутривенное введение препарата с последующим приемом ранолозина замедленного высвобождения (1000 мг 2 раза в сутки; $n=1789$) либо плацебо ($n=1776$) внутрь в дополнение к стандартной терапии (ацетилсалициловая кислота 95%, β -АБ 89%, статины 78%). Медиана наблюдения составила 348 сут. Частота регистрации первичной конечной точки исследования (включавшей комбинацию смерти от сердечно-сосудистой причины, ИМ и рецидива ишемии миокарда) была практически одинаковой в группах ранолозина и плацебо (21,8 и 23,5%; отношение рисков – ОР 0,92) [14–17]. Тем не менее риск рецидивирующей ишемии миокарда был достоверно ниже на фоне приема ранолозина (13,9% против 16,1%; ОР 0,87; $p=0,03$). Риск сердечно-сосудистой смерти или ИМ существенно не различался в двух группах (ОР 0,9). Анализ дополнительных конечных точек подтвердил антиангинальную эффективность ранолозина. Так, на фоне приема препарата на 23% ниже был риск ухудшения симптомов стенокардии и на 19% меньше вероятность назначения дополнительного лекарственного средства. Профиль безопасности ранолозина и плацебо была сопоставимой, единственным исключением явилось некоторое увеличение частоты синкопе в группе ранолозина и регистрируемых при холтеровском мониторинге ЭКГ клинически значимых аритмий в группе плацебо (83,1% против 73,7% у принимавших ранолозин; ОР 0,89; $p<0,001$). На основании проведенного анализа следует сделать вывод, что ранолозин оказывает значительный антиангинальный эффект, достоверно снижая частоту рецидивирующей ишемии миокарда. Терапия препаратом показала высокий профиль безопасности без увеличения риска общей смертности, частоты внезапной смерти и документированной симптомной аритмии. На основании полученных доказательств было определено, что ранолозин является эффективным антиангинальным и антиишемическим средством, которое, однако, не оказывает влияния на смертность от сердечно-сосудистых причин и риск развития ИМ и поэтому не может быть использовано для вторичной сердечно-сосудистой профилактики, а также для профилактики рецидивов стенокардии у бессимптомных больных, перенесших ОКС.

Применение ранолозина (Ранекса®) в целом переносилось хорошо. В группе препарата не отмечено

увеличения общей смертности (ОР 0,99; $p=0,91$), частоты внезапной смерти и документированных симптоматических аритмий. Удлинение интервала QT во время инфузии, потребовавшее снижения дозы, зарегистрировано у 31 (0,9%) пациента против 10 (0,3%) случаев в контроле. Во время приема внутрь доза ранолазина была снижена у 10% участников против 5% в контроле ($p<0,001$). Тем не менее к концу исследования 83% больных в группе вмешательства получали ранолазин в дозе 1000 мг, 6% – 750 мг, 7% – 500 мг и 2% – 375 мг 2 раза в сутки. Чаще, чем в контроле, при приеме ранолазина отмечались головокружение (13% против 7%), тошнота (9% против 6%), запоры (9% против 3%) и синкопе (3,3% против 2,3%; $p=0,01$). Зафиксировано 2 случая желудочковой тахикардии типа «пируэт» (по одному в каждой группе).

Влияние ранолазина на КЖ больных со стенокардией

Улучшение КЖ больных с ИБС может быть достигнуто при условии уменьшения приступов стенокардии и увеличения ТФН. Европейские рекомендации 2013 г. указывают на целесообразность применения препаратов, влияющих на симптоматику. Так, рекомендуется применение короткодействующих нитратов для купирования приступов стенокардии (IB). Для контроля ЧСС и симптоматики препаратами 1-й линии выступают β -АБ и блокаторы кальциевых каналов (IA). К ним могут быть присоединены препараты 2-й линии, к которым относят длительно действующие нитраты, ивабрадин, никорандил или ранолазин (IIaB). В качестве препаратов 2-й линии можно рассматривать триметазидин (IIbB). Важным дополнением в Рекомендациях служит утверждение о том, что у пациентов с коморбидными состояниями и непереносимостью препаратов 1-й линии возможно назначение сразу препаратов 2-й линии (IC).

Несмотря на большие достижения медикаментозных и инвазивных технологий, у значительной части больных с ИБС сохраняется стенокардия, которая заметно ухудшает их КЖ. В исследованиях с ранолазином изучались разные индикаторы состояния здоровья и КЖ: SAQ, шкалы одышки Rose, форма SF-12 и др. [13–17].

В исследовании ERICA улучшение КЖ пациентов, получающих ранолазин, в сравнении с группой контроля выражалось в уменьшении частоты приступов стенокардии [13]. По данным опросника SAQ: $22,5 \pm 19,0$ против $18,5 \pm 18,8$ в контроле ($p=0,008$). При анализе подгрупп статистически значимый эффект ранолазина в большей степени был выражен у пациентов с исходной частотой приступов более 4,5 в неделю, нежели у больных с числом приступов 4,5 и менее в неделю – по количеству эпизодов стенокардии ($p=0,029$), числу таблеток нитроглицерина ($p<0,001$) и по опроснику SAQ ($p<0,001$).

В частности, при дополнительном анализе результатов исследования MERLIN-TIMI 36 было показано, что наибольшие преимущества при назначении ранолазина, отмеченные у пациентов со стенокардией, заключались в улучшении качества жизни и в основном были связаны с уменьшением числа приступов заболевания [1].

Результаты исследований MARISA, CARISA продемонстрировали, что ранолазин оказывает дополнительный антиангинальный и противоишемический эффект у пациентов с тяжелой стенокардией, симптомы которой сохраняются, несмотря на лечение стандартными дозами β -АБ и антагонистов кальция.

В группе пациентов, принимавших ранолазин, увеличиваются продолжительность физической нагрузки, время нагрузки до появления стенокардии и депрессии сегмента ST, уменьшается потребление нитроглицерина. Ранолазин статистически значимо уменьшал частоту приступов стенокардии по сравнению с плацебо. Исследователи пришли к выводу, что антиангинальный и антиишемический эффект ранолазина не зависит от изменений АД, ЧСС и исходной антиангинальной терапии и сохраняется в течение 12 нед.

Таким образом, приведенные исследования демонстрируют хороший антиангинальный эффект ранолазина и его благотворное влияние на КЖ пациентов с ИБС [11, 12].

Оценка антиаритмического эффекта ранолазина

Ранолазин (Ранекса®) ингибирует позднюю фазу натриевого потока внутри клетки во время реполяризации, что вызывает снижение концентрации внутриклеточного натрия и перегрузку кардиомиоцитов кальцием. Известно, что перегрузка клетки натрием приводит как к механической дисфункции миокарда, сопровождающей ишемию, так и к его электрической нестабильности. В исследовании MERLIN-TIMI 36 оценивалась антиаритмическая эффективность ранолазина. Холтеровское мониторирование ЭКГ было выполнено в течение первых 7 сут у больных с ОКС без подъема сегмента ST после рандомизации в группах ранолазина или плацебо. Терапия ранолазином привела к достоверному снижению частоты аритмий. В частности, у меньшего числа больных регистрировались эпизоды желудочковой тахикардии более 8 комплексов (5,3% против 8,3% в контроле; $p<0,001$), суправентрикулярной тахикардии (44,7% против 55,0% в контроле; $p<0,001$), отмечена тенденция к снижению частоты пароксизмов фибрилляции предсердий (1,7% против 2,4%; $p=0,08$). Более того, в группе ранолазина реже, чем в контроле, встречались паузы продолжительностью более 3 с (3,1% против 4,3%; $p=0,01$). В работе не отмечено межгрупповых различий в частоте развития полиморфной желудочковой тахикардии, а также в частоте внезапной смерти [17].

Оценка влияния ранолазина на эндотелиальную функцию

В исследовании S.Deshmukh и соавт. [18] у 27 больных со стабильной стенокардией лечение ранолазином (1000 мг 2 раза в сутки в течение 6 нед) значительно увеличивало эндотелиальную вазодилатацию при пробе с реактивной гиперемией на плечевой артерии по сравнению с плацебо. Отмечено снижение уровня маркеров воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка, симметричного диметиларгинина), однако механизм этих эффектов неясен.

Оценка влияния ранолазина на углеводный обмен

Ранолазин снижает уровень гликозилированного гемоглобина у пациентов, страдающих СД типа 2. Среди пациентов с ИБС высокого риска ранолазин улучшает контроль гликемии у больных СД и снижает риск развития гипергликемии у лиц с риском развития СД. При этом ранолазин продемонстрировал эффективное антиангинальное действие у больных СД, что делает его перспективным антиишемическим препаратом при сочетании стабильной стенокардии

и нарушенного метаболизма глюкозы [19]. Механизм влияния ранолазина на обмен глюкозы, вероятно, обусловлен повышением секреции инсулина за счет воздействия на ионные каналы β -клеток поджелудочной железы.

Профиль безопасности

В целом ранолазин (Ранекса®) продемонстрировал хорошую переносимость у больных со стабильной стенокардией и ОКС. Наиболее частыми нежелательными эффектами ранолазина, отмеченными во всех исследованиях, особенно на высоких дозах, были запор, головокружение, тошнота, головная боль, астенция и периферические отеки [11–14, 17].

В исследованиях MARISA и CARISA было показано, что ранолазин увеличивает продолжительность корригированного интервала QT_c , но не имеет влияния на дисперсию QT_c и развитие желудочковой тахикардии типа «пируэт» [11, 12]. Более крупное исследование MERLIN–TIMI 36 у больных с ОКС подтвердило высокий профиль безопасности ранолазина в популяции с высоким риском ишемических событий и не показало увеличения частоты развития жизнеопасных аритмий. Синкопе и постуральная гипотония встречались у принимающих высокие дозы препарата (2000 мг/сут). Однако при холтеровском мониторинговании в первые 7 дней лечения в исследовании MERLIN–TIMI 36 не было выявлено увеличения частоты ни тахикардий, ни брадикардий в группе ранолазина [15, 16]. Нежелательные эффекты в большинстве случаев могут быть предотвращены при титрации ранолазина от небольших доз до максимальных с оценкой эффективности и переносимости.

Побочные эффекты

Ранолазин быстро метаболизируется в печени при участии изоферментов цитохрома P-450 (CYP3A4 и CYP2D6), а также P-субстрата глюкопротеина. Система цитохрома P-450 участвует в окислении многочисленных соединений, в том числе и лекарств. Следует также учитывать вероятность развития потенциально значимого лекарственного взаимодействия, особенно с кетоконазолом и другими препаратами, которые метаболизируются с участием потенциального ингибитора CYP3A, что может повышать концентрацию ранолазина в крови в 3 раза и более. К средним ингибиторам CYP3A относятся дилтиазем, верапамил, эритромицин, грейпфрутовый сок и др. При комбинированном применении ранолазин может увеличить концентрацию в плазме крови симвастина и дигоксина [10, 17].

Имеется определенный риск при одновременном приеме ранолазина и препаратов, удлиняющих интервал QT_c . Поэтому необходимо соблюдать осторожность, контролировать ЭКГ, учитывая возможные фармакологические взаимодействия ранолазина с указанными препаратами. Ранолазин ингибирует поздние потенциалы натриевых каналов и увеличивает QT_c . В исследовании CARISA среднее увеличение интервала QT_c составляло 6,1 мс при приеме дозы 750 мг/сут и 9,2 мс – при приеме 1000 мг/сут [11].

Подобное увеличение QT_c наблюдалось и в исследовании MARISA: при приеме 500 мг/сут – на 6 мс, 1000 мг/сут – на 7 мс и 1500 мг/сут – на 11 мс. Удлинение интервала QT_c повышает возможность индукции пароксизмальной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsades de pointes) и фибрилляции желудочков [12].

В исследовании MERLIN–TIMI 36 у больных с ОКС ранолазин не показал увеличения риска возникновения аритмии и внезапной смерти [14, 17].

В контролируемых исследованиях по лечению стенокардии ранолазином в рекомендованных дозах около 6% пациентов прекратили лечение из-за побочных эффектов (по сравнению с 3% пациентов в группе плацебо). Наиболее частыми побочными эффектами, которые приводили к прекращению лечения ранолазином (по сравнению с приемом плацебо), были головокружение (6,2%), головная боль (5,5%), запор (4,5%), тошнота (4,4%).

Показания и противопоказания к назначению ранолазина

Показанием для назначения ранолазина является стабильная стенокардия. Препарат противопоказан при почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), печеночной недостаточности, одновременном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол и др.), антиаритмическими препаратами Ia класса (дофетилид), III класса (соталол, амиодарон).

Режим дозирования

Рекомендованная начальная доза препарата ранолазин составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2–4 нед при необходимости доза может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. При появлении побочных эффектов, вызванных приемом препарата (например, головокружение, тошнота или рвота), необходимо уменьшить разовую дозу до 500 мг. Если после этого симптомы не исчезнут, применение препарата должно быть прекращено. Прием пищи не влияет на биодоступность препарата, поэтому его можно принимать вне зависимости от приемов пищи.

Заключение

Лечение больных с ИБС остается сложной задачей, требующей интегрального подхода, знаний и личного опыта врача. Безусловно, улучшение прогноза пациентов с ИБС остается приоритетным направлением. В погоне за увеличением продолжительности жизни нельзя забывать о ее качестве. Ранолазин (Ранекса®) – новый препарат для лечения стабильной стенокардии, являясь ингибитором позднего натриевого тока, предотвращает перегрузку кардиомиоцитов ионами натрия, тем самым блокирует обратный натриево-кальциевый обмен и, соответственно, накопление ионов кальция в клетке. Это способствует улучшению механической и электрической функции миокарда путем усиления диастолического расслабления и коронарного кровотока без влияния на параметры гемодинамики и независимо от них. Благодаря такому механизму действия препарат разрывает порочный круг ишемии, восстанавливая баланс между доставкой и потреблением кислорода миокардом.

Высокая эффективность и высокий профиль безопасности ранолазина были изучены в крупных многоцентровых клинических исследованиях (MARISA, CARISA, ERICA, MERLIN–TIMI 36), в которых приняли участие более 8 тыс. пациентов. Ранолазин оказывает эффективное антиангинальное действие, достоверно снижает частоту приступов стенокардии и повышает ТФН, улучшает КЖ больных со стабильной стенокардией. Препарат включен в Европейские и Американские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии.

Лумепамыпа

1. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation* 2012; 126: 354–471.
2. US Food and Drug Administration. http://www.fda.gov/oc/br/03/briefing/4012B2_01_Action%20Letter.pdf
3. Aslam S, Gray D. Ranolazine (Ranexa) in the treatment of chronic stable angina. *Adv Ther* 2010; 27 (4): 193–201.
4. Lee L, Horowitz J, Flenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004; 25: 634–41.
5. Lopaschuk GD, Kantor PF, Dyck JRB. Optimizing cardiac metabolism: a new reference approach in the management of ischemic heart disease? *Medicographia* 1999; 21 (2): 109–15.
6. Reffelmann T, Kloner RA. Ranolazine: anti-anginal drug with further therapeutic potential. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2010; 8 (3): 319–329.
7. Stone PH. Ranolazine: New Paradigm for Management of Myocardial Ischemia, Myocardial Dysfunction, and Arrhythmias. *Cardiology Clinics* 2008; 26 (4): 603–14.
8. Pepine CJ, Wolff AA. A controlled trial a novel anti-ischemic agent, ranolazine, in chronic stable angina pectoris that is responsive to conventional antianginal agents. Ranolazine Study Group. *Am J Cardiol* 1999; 84: 46–50.
9. Rousseau MF, Pouleur H, Cocco G, Wolff AF. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2005; 95: 311–6.
10. Bassand J-P. Clinical implications of inhibitor of the late sodium current: ranolazine. *Eur Heart J* 2006; 8 (Suppl.A): A14–A19.
11. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO et al. Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 309–16.
12. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO et al for the MARISA Investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1375–82.
13. Stone PH, Gratsiansky NA, Blokbin A et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (3): 566–75.
14. Arnold SV, Morrow DA, Lei Y et al. Economic impact of angina after an acute coronary syndrome: Insights from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2 (4): 344–53.
15. Melloni C, Newby LK. Metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST elevation acute coronary syndromes (MERLIN-TIMI-36) study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6 (1): 9–16.
16. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E et al. Evaluation of a novel anti-ischemic agent in acute coronary syndromes: Design and rationale for the Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes (MERLIN)-TIMI 36 trial. *Am Heart J* 2006; 151 (6): 1181–9.
17. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (17): 1510–6.
18. Deshmukh SH, Patel SR, Pinassi E et al. Ranolazine improves endothelial function in patients with stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2009; 20 (5): 343–7.
19. Timmis AD, Chaitman BR, Grager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006; 27 (1): 42–8.

* ———

Повышение риска кардиоваскулярных событий при хронической болезни почек: патогенетические механизмы, возможности коррекции

О.Ю.Барышева¹, А.А.Мелентьева², Л.М.Хейфец¹, А.Т.Балашов¹

¹ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет;

²ГБУЗ Республиканская больница им. В.А.Баранова, Петрозаводск

Резюме. В статье обсуждаются патогенетические механизмы, связывающие кардиоваскулярный риск и хроническую болезнь почек (ХБП). Представлены данные о роли гиперкальциемии, гиперфосфатемии, вторичного гиперпаратиреоза, фактора роста фибробластов-23, Klotho, важных составляющих патогенеза минерально-костных нарушений в повышении риска сердечно-сосудистых событий при ХБП. Обсуждены причины и особенности дислипидемии при ХБП, особенности коррекции. Представлены данные о вариантах кальцифилаксии, причинах развития, особенностях лечения.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, кардиоваскулярный риск, минерально-костные нарушения, кальций, фосфор, вторичный гиперпаратиреоз, паратиреоидный гормон, витамин D, фактор роста фибробластов-23, Klotho, кальцификация сосудов, дислипидемия, статины.

The increased risk of cardiovascular events in chronic kidney disease: pathogenetic mechanisms, the possibility of correction

O.Yu.Barysheva¹, A.A.Melentjeva², L.M.Kheifetz¹, A.T.Balashov¹

¹Petrozavodsk state University;

²Republican hospital n.a. V.A.Baranov, Petrozavodsk

Summary. The paper discusses the pathogenetic mechanisms linking cardiovascular risk and chronic kidney disease (CKD). Presents data on the role of hypercalcemia, hyperphosphatemia, secondary hyperparathyroidism, fibroblast growth factor-23, Klotho, an important the components of the pathogenesis of mineral and bone disorders increase the risk cardiovascular events in CKD. Discussed the causes and features dyslipidemia in CKD, particularly correction. Presents data on options calciphylaxis, causes, development, peculiarities of treatment.

Key words: chronic kidney disease, cardiovascular risk, mineral and bone disorders, calcium, phosphorus, secondary hyperparathyroidism, parathyroid hormone, vitamin D, growth factor fibroblast-23, Klotho, calcification of blood vessels, dyslipidemia, statins.

Сведения об авторах

Барышева Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВПО ПетрГУ. E-mail: olvar@karelia.ru

Мелентьева Анастасия Александровна – ординатор отд-ния гемодиализа ГБУЗ Республиканская больница им. В.А.Баранова. E-mail: aamelentjeva@rambler.ru

Хейфец Людмила Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВПО ПетрГУ. E-mail: carat@sampo.ru

Балашов Александр Тимофеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии, онкологии, урологии и фтизиатрии ФГБОУ ВПО ПетрГУ. E-mail: balashov@psu.karelia.ru

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из важных проблем здравоохранения. Учитывая глобальный рост заболеваемости ведущих причин ХБП – сахарного диабета, артериальной гипертензии, ожирения, – повсеместный рост больных с хроническим заболеванием почек стал своего рода «немой эпидемией». В связи с длительным бессимптомным течением болезни ХБП может долгое время не обнаруживаться, становясь «лабораторной находкой» при обращении за медицинской помощью по поводу других причин. Это печально, поскольку ранняя диагностика заболеваний почек, основанная на протеинурии и/или уменьшении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) может позволить на ранних этапах определить степень вмешательства для снижения скорости прогрессирования ХБП до терминальной стадии и связанных с этим высоких рисков сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода.

В последние годы многих исследователей все более привлекает вопрос взаимоотношения между кардиоваскулярной летальностью и функциональным состоянием почек.

Среди всей популяции населения в возрасте 45–74 лет в качестве независимого фактора риска общей и сердечно-сосудистой смертности, острого инфаркта миокарда выступает снижение СКФ менее 60 мл/мин [1].

По данным проведенного исследования, среди 1 120 295 взрослого населения США (средний возраст составил 52 года) в период между 1996 и 2000 г. без заместительной почечной терапии риск смерти от любых причин увеличивался на 17% при СКФ от 45 до 59 мл/мин/1,73 м², а при расчетной СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² наблюдалось почти 600% увеличение риска. То же касается и риска развития любых сердечно-сосудистых событий: наблюдалось 43% увеличение риска при СКФ от 45 до 59 мл/мин/

1,73 м² и 343% увеличение при СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м². В ходе проведенного исследования было установлено, что снижение СКФ было достоверно связано с повышением риска смерти, сердечно-сосудистых событий вне зависимости от известных факторов риска и наличия или отсутствия анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний. По данным исследования NHANES II (National Health and Nutrition Examination Survey II), отмечаются 68% увеличение риска смерти от любых причин и 51% увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых причин при СКФ менее 70 мл/мин/1,73 м² по сравнению с расчетной СКФ по крайней мере 90 мл/мин/1,73 м² [2]. Другое исследование, проведенное в датском городе Хорн, показало, что риск сердечно-сосудистой летальности среди пациентов от 50 до 75 лет увеличивался на 26% при снижении СКФ на каждые 5 мл/мин [1].

Развитие острого коронарного синдрома у лиц с умеренным снижением СКФ менее 70 мл/мин ассоциировано с более высокой частотой летальности и повторных инфарктов на 30 и 180-й день наблюдения [1]. Риск внезапной смерти в 100 раз чаще встречается у пациентов с ХБП по сравнению с общей популяцией [3].

Несмотря на последние достижения в области технологии диализа, растворов и мембран, ежегодная смертность у диализных больных составляет более 20%, а сердечно-сосудистая смертность в среднем в 10–30 раз выше, чем в общей популяции, с особенно высокими темпами роста среди лиц молодого возраста [1, 4, 5]. В России, по данным Московского регистра больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), за период 1995–2000 гг. структура смертности диализных больных от сердечно-сосудистых причин составила 45,5 и 42,3% в группе пациентов, получающих лечение методом перитонеального диализа [6].

Кроме того, сердечно-сосудистые осложнения остаются лидирующей причиной смерти после успешной трансплантации почки, составляя 36%. У реципиентов с функционирующим трансплантатом ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностируется в 15–20 раз чаще, чем в общей популяции, хотя после трансплантации почки было отмечено снижение частоты кардиоваскулярных событий примерно в 2 раза [6].

Нарушения минерально-костного метаболизма при ХБП (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder) являются одной из составляющих прогрессирующего снижения функции почек. Прогрессирующее снижение массы действующих нефронов при ХБП приводит к снижению выработки кальцитриола (активной формы витамина D – 1,25-дигидроксивитамина D) и развитию дисбаланса в сыворотке крови уровней кальция и фосфора, что связано не только с прогрессированием почечной недостаточности, но и с развитием повышенного риска кардиоваскулярных событий и смертности. Возникающие многофакторная гиперфосфатемия, гиперкальциемия, компенсаторное повышение уровня фактора роста фибробластов-23 (FGF-23), а также резистентность к действию паратиреоидного гормона (ПТГ), снижение активации и уменьшение количества рецепторов (VDR, CaSR, FGF-23/Klotho) наряду с другими факторами способствуют избыточному синтезу и секреции ПТГ, в итоге приводя к развитию вторичного гиперпаратиреоза и разных форм почечной остеодистрофии. Эти изменения, связанные с ХБП, могут выходить за ранее привычные рамки нарушений минерального метабо-

лизма на уровне кости. В этом контексте рабочей группой в 2009 г. были опубликованы новые рекомендации по диагностике и лечению минерально-костных нарушений (МКН) при ХБП (Kidney Disease Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder – KDIGO CKD-MBD, 2009), подчеркивалось, что речь идет не только о нарушениях минерального обмена, затрагивающих кость, но и о сердечно-сосудистой системе, прежде всего ассоциированной с МКН, кальцификацией сосудов и сердечных клапанов, вносящей значительный вклад в структуру смертности пациентов с СКД-MBD.

Аномалия липидного профиля при ХБП, как и в общей популяции, является независимым фактором риска коронарного атеросклероза и обнаруживается при снижении СКФ до 50 мл/мин [6, 7]. У пациентов с ХБП нарушения липидного обмена чаще всего проявляются гипертриглицеридемией, повышенными концентрациями липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности, снижением липопротеинов высокой плотности при отсутствии значимых изменений общего холестерина крови [6]. Дислипидемия при ХБП имеет многофакторную природу, в настоящее время обсуждаются разные механизмы ее развития, в том числе – протеинурия, снижение активности липопротеинлипазы и триглицеридлипазы, связанные с изменением инсулинового баланса, а также вторичным гиперпаратиреозом (ВГПТ), способствующим повышению холестерина и триглицеридов при ХБП. Кроме того, возникающий при ХПН дефицит кальцитриола приводит к нарушению ингибиции процессов атерогенеза [6, 7].

Достижение оптимального уровня липидного профиля у пациентов с ХБП дает преимущество как с точки зрения снижения сердечно-сосудистого риска, так и предотвращения прогрессирования почечной дисфункции, основываясь на плейотропных эффектах статинов: противовоспалительном, антипролиферативном действии, снижении экспрессии эндотелиальных молекул адгезии, маркеров окислительного стресса и провоспалительных факторов. Учитывая клинические преимущества статинов в отношении первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий в популяции пациентов без ХБП, аналогичные преимущества можно предположить и у пациентов, имеющих почечную дисфункцию [7].

Два крупных исследования было проведено по использованию статинов у пациентов на гемодиализе, это исследования 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Study) и AURORA (Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Event). В исследовании 4D, проведенном у 1255 пациентов с сахарным диабетом, получающих диализ, сравнивался прием 20 мг аторвастатина и плацебо. Несмотря на эффективное снижение ЛПНП в течение 4 нед, это исследование не показало значительного снижения смертности от сердечных причин. На фоне приема статинов риск смерти от сердечно-сосудистых событий снижался на 18%, но не в отношении цереброваскулярных событий и общей смертности. Кроме того, в ходе проведенного исследования наблюдался необъяснимо более высокий уровень летального исхода от инсульта. Отрицательный результат исследования 4D стал неожиданностью. Исследование продемонстрировало низкую частоту побочных эффектов аторвастатина в дозе 20 мг/сут у пациентов с ХБП без каких-либо случаев рабдомиолиза или лекарственного поражения печени. В исследовании

4D большинство смертей было связано с внезапной смертью, не ассоциированной с ИБС, т.е. от причин, не связанных с атеросклерозом, без реализации потенциально защитной роли статинов. Количество смертельных исходов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми событиями, было 35% [7]. В исследовании AURORA участвовали 2776 пациентов в возрасте 50–80 лет, получающих лечение методом программного гемодиализа, рандомизированные в две группы – принимающие розувастатин в дозе 10 мг/сут или плацебо. Комбинированной конечной точкой была смерть от сердечно-сосудистых причин. Средний период наблюдения в этом исследовании составил 3,8 года, в течение которых, несмотря на снижение ЛПНП на 43% в группе, получавшей лечение по сравнению с 1,9% снижением в группе плацебо, розувастатин не показал снижения смертности от сердечно-сосудистых причин.

Оба исследования AURORA и 4D продемонстрировали отсутствие успешного эффекта от терапии статинами у пациентов, находящихся на гемодиализе. Авторы исследований AURORA и 4D предположили, что сердечно-сосудистые события у пациентов на диализе отличаются от общей популяции и протекают совершенно по «другому сценарию», в котором атеросклероз играет малую роль [7], что, однако, не привело к повсеместному отказу нефрологов от назначения данной группы препаратов.

Исследование SHARP (Study of Heart and Renal Protection) додиализной группы пациентов доказало, что пациенты с нарушенной функцией почек подходят для лечения статинами с точки зрения снижения кардиоваскулярного риска. Комбинация эзетимиба и симвастатина у преддиализных пациентов снижала риск сердечно-сосудистых событий на 16%.

Эпидемиологические исследования показали прямую зависимость между уровнями сывороточного кальция, фосфора и смертности у больных на диализе. Кальцификация сосудов, являясь частым осложнением у пациентов с терминальной стадией ХПН, способствуя высокой смертности среди данной группы населения, определяет высокую заинтересованность в отношении патогенеза, клинической картины и возможных терапевтических воздействий относительно данного состояния.

На додиализном этапе распространенность кальцификации коронарных артерий составляет 40% по сравнению с 5–13% в общей популяции [8].

Интерес к сосудистой кальцификации возник практически с первых дней гемодиализа. Проведенное в 1976 г. радиологическое исследование лиц с тяжелой почечной недостаточностью показало 30% заболеваемость в возрастной группе 15–30 лет и более 50% – в возрастной группе 40–50 лет. Проведенные аутопсии в 1969 и 1977 г. также продемонстрировали обширные кальцификации мягких тканей и сосудов у 50–80% больных, находящихся на гемодиализе [4].

Кальцификация коронарных артерий является частой находкой у диализных пациентов и в 2–5 раз выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек и ангиографически подтвержденной ИБС. В исследовании, проведенном Goodman и соавт., на молодых больных на гемодиализе (средний возраст от 20 до 30 лет) продемонстрировано, что коронарная кальцификация, присутствующая у большей доли пациентов, была связана с наличием гиперфосфатемии, повышением фосфорно-кальциевого продукта и приемом препаратов кальция в качестве фосфатбиндеров. В другом исследовании у больных,

находящихся на гемодиализе в возрасте от 19 до 39 лет, кальцификация коронарных артерий была выявлена более чем в 90% случаев [4].

Высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с ХПН ассоциирована с высокой частотой выявления Фремингемских факторов риска. Тем не менее было показано, что оценка риска сердечно-сосудистых событий, основанных на использовании исключительно Фремингемских факторов риска, является недостаточной для объяснения высокой частоты кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ХБП, подразумевая наличие дополнительных факторов риска.

Оценка вклада каждого фактора риска в развитие сердечно-сосудистых осложнений в целом затруднительна, так как в большинстве случаев у одного пациента определяется сочетание нескольких факторов.

Суммарно к традиционным факторам риска относят: возраст, мужской пол, наличие сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертензии, табакокурение, стресс, дислипидемию, малоподвижный образ жизни. К связанным с уремией относят: продолжительность диализа, анемию, гипергомоцистеинемию, МКН (включая гиперфосфатемию, изменения метаболизма витамина D, гиперпаратиреоз, повышенный уровень FGF-23), дисэлектролитемию, окислительный стресс, гипоальбуминемию, хроническое воспаление, повышение экспрессии остеогенных факторов (ядерный связывающий фактор α -1, runt-связанный транскрипционный фактор-2), снижение экспрессии фетуина-A [7, 8].

Также факторы риска сердечно-сосудистой кальцификации у пациентов с ХБП можно разделить на 4 группы [8]: генетические; клинические (возраст, сахарный диабет, ИБС, степень снижения функции почек, длительность диализа, патология костной ткани); биохимические (гиперфосфатемия, гиперкальциемия, повышение уровня FGF-23, гиперпаратиреоз, остеогенные факторы, окислительный стресс, повышение уровня альдостерона); медикаментозные (прием кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов, варфарина, высоких доз витамина D).

Анатомически могут наблюдаться 4 отдельных вида сосудистого осаждения кальция: атеросклеротическое/фиброзное обызвествление, медиальная кальцификация артерий, кальцификация сердечных клапанов и сосудистая кальцифилаксия [4].

Артериальная кальцификация представлена двумя разными моделями: кальцификация внутренней оболочки (интимы), тесно связанная с атеросклеротическим процессом, и средней оболочки – медиальная кальцификация, характеризующаяся диффузной кальцификацией меди, особенно на уровне внутренней эластической пластинки, что часто наблюдается у больных на гемодиализе, особенно молодого возраста, и не всегда сопровождается атеросклерозом.

Интимальная кальцификация, как правило, связана с развитием острых осложнений в результате окклюзии просвета сосуда на фоне разрыва бляшки и развития тромботических осложнений. Медиасклероз чаще протекает бессимптомно, вызывая неокклюзирующее поражение сосудов, однако приводя при этом к снижению их эластичности, увеличению жесткости, что клинически определяется в виде увеличения скорости распространения пульсовой волны, систолического артериального давления (псевдогипертензия), гипертрофии левого желудочка, на-

рушения коронарной перфузии и развития сердечной недостаточности [4, 8, 9].

У пациентов с уремией кальцификация медики является преобладающей гистологической формой по крайней мере среди молодых больных. Однако, учитывая тот факт, что хроническая уремия протекает в атерогенной среде, нередко встречаются два вида кальцификации одновременно у одного пациента [4, 8]. Кальцификации могут подвергаться артерии предплечья, приводя к затруднению при формировании артериовенозной фистулы, запястья, кистей, брюшной полости, нижних конечностей, таза, грудной клетки, головного мозга. Кальцификация сосудов может быть настолько выраженной, что затрудняет измерение артериального давления ввиду отсутствия возможности пережать сосуды конечностей манжеткой [10].

Кальцифилаксия, или кальцифицирующая уремиическая артериолопатия, развивается у 2–5% пациентов с ХПН [8], особенно длительно получающих диализную терапию. Это тяжелое ишемическое поражение кожи с формированием некрозов, протекающее на фоне кальцификации медики мелких кожных и подкожных артериол и высокой летальности до 80% [9, 11]. Известными факторами риска кальцифилаксии являются: женский пол, ожирение, сахарный диабет, недостаточность питания и гипоальбуминемия, гипотония, высокий уровень сывороточного кальция и фосфатов, дефицит протеинов С и S, гиперкоагуляция, локальные травмы, а также прием варфарина. Последний является ингибитором активации матриксного витамин К-зависимого ингибитора кальцификации (GLA-протеина – MGP) [9].

С развитием висцеральной кальцификации связано поражение клапанов сердца (от 20 до 47% у пациентов на диализе) [8], миокарда, почек, легких и других органов.

На протяжении многих лет сосудистая кальцификация считалась результатом пассивного процесса осаждения кристаллов гидроксиапатита из-за повышенного уровня в крови кальция и фосфатов и связывалась с преклонным возрастом, атеросклерозом и редко – с генетическими заболеваниями. Тем не менее более свежие данные поддерживают концепцию активно регулируемого клеточно-опосредованного процесса, напоминающего минерализацию костной ткани [4, 8, 9].

Кальцификация сосудов при ХБП многофакторна и связана в первую очередь с повышением концентрации кальция и фосфатов в сыворотке крови, что приводит к росту кристаллов апатита посредством пассивной преципитации и активации процессов клеточных и тканевых механизмов кальцификации. Под влиянием гиперфосфатемии происходит увеличение потока фосфатов в сосудистые гладкомышечные клетки (СГМК), в миоцитах медиального слоя артерий происходит их трансформация по остеоцитарному фенотипу, реагируя далее на повышенные уровни кальция и фосфора сыворотки отложением кальций-фосфатных соединений. Клетки с остеобластоподобным фенотипом утрачивают способность к экспрессии сократительных белков, с инициацией экспрессии протеинов, присутствующих обычно при костном метаболизме (остеокальцин, остеокальцин – ОПН, MGP и остеопротегерин – ОПГ). Также характерно появление внутриклеточных матриксных везикул, содержащих кальций и фосфор, выделение последних во внеклеточную среду из живых и погибающих СГМК ведет к апоптозу клеток и возникновению ядер минерализации.

Сосудистая кальцификация представляет собой многоступенчатый процесс, на начальном этапе включающий в себя дифференциацию сосудистых мезенхимальных клеток в остеобластоподобные клетки. Основным транскрипционным активатором в дифференциации мезенхимальных клеток в остеобластный фенотип является Cbfa1/Runx2 [4, 8, 9]. Другие механизмы сосудистой кальцификации связывают с дефицитом ингибиторов эктопической остеохондрогенной минерализации: FGF-23, Klotho, MGP, ОПН, ОПГ, фетуин-А.

FGF-23 – белок с молекулярной массой 32 кДа и периодом полужизни 58 мин, состоящий из 251 аминокислоты, синтезирующийся в остеобластах и остеокластах в ответ на действие гиперфосфатемии и кальцитриола [9, 12]. FGF-23 избирательно уменьшает реабсорбцию фосфора в почках, оказывая супрессивный эффект на экспрессию натрий-фосфорного котранспортера типа Па и Пс (NaPi1a и NaPi1c), по сути являясь фосфатурическим гормоном, а также снижает поступление фосфатов из кишечника за счет уменьшения концентрации кальцитриола [12, 13]. Реализация эффекта FGF-23 осуществляется через сложный рецептор, состоящий из собственного FGF-рецептора (FGF1c) и корецептора Klotho, экспрессирующихся в почках и паразитовидных железах.

Klotho является трансмембранным пептидом с молекулярной массой 130 кДа, β-глюкорозонидаза – названный в честь одной из трех греческих богинь судьбы, прядущей нить жизни и определяющей ее срок. В ходе исследований было установлено, что Klotho участвует в механизмах старения и его уровень существенно снижается с возрастом [7]. Мыши с выбитым геном Klotho быстро старели, параллельно со стремительным развитием атеросклероза и кальциноза [12]. Генетически модифицированные мыши, в организме которых отсутствовал FGF-23, также характеризовались тяжелой кальцификацией сосудов и мягких тканей.

MGP – белок, первоначально выделенный из кости, с молекулярной массой около 10 кДа, содержащий остатки 5-γ-карбоксиглутаминовой кислоты (GLA). MGP ингибирует активность костного морфогенетического белка BMP-2, который участвует в костном преобразовании сосудистых гладкомышечных клеток. MGP также связывается с кристаллами солей кальция и ингибирует их рост [4, 9].

Фетуин-А является важным системным ингибитором внекостной кальцификации. В большом количестве он находится в плазме, где образует комплекс с MGP. Фетуин-А продуцируется преимущественно в печени и является кальцийсвязывающим белком. В проведенных исследованиях с фетуин-А-нокаутными мышцами в условиях гиперкальциемии определялась обширная внекостная кальцификация [4, 9]. У пациентов с ХБП уровень фетуина-А в сыворотке значительно уменьшен. В системном кровотоке концентрация фетуина-А снижается во время воспаления, в том числе у пациентов на гемодиализе, и коррелирует в обратной зависимости от уровня С-реактивного белка [4].

ОПГ является членом семейства фактора некроза опухоли α и регулятором резорбции костной ткани в основном за счет влияния на активность остеокластов и своего действия как рецептор-ловушка для RANKL. ОПГ продуцируется разными тканями, в том числе сердечно-сосудистой системы, легких, почек, иммунной системы. Экспериментально было доказа-

но, что у ОПГ-дефицитных мышей развиваются тяжелый остеопороз и кальцификация меди артерий. У пациентов, находящихся на диализе, уровень ОПГ значительно повышен в отличие от пациентов без нарушения функции почек. Также экспериментально было доказано, что сывороточные уровни ОПГ коррелируют с выраженностью коронарной кальцификации и представляют собой независимый фактор риска прогрессирования атеросклероза [4, 9, 14].

ОПН представляет собой кислый фосфопротеин, который экспрессируется в минерализованных тканях и ингибирует образование гидроксиапатита. ОПН ингибирует кальцификацию, связываясь с поверхностью кристаллов. У мышей с выбитым только ОПН-геном сосудистая кальцификация не выявляется, тогда как при их скрещивании с мышами с выбитым геном MGP и спонтанным развитием кальцификации сосудов последняя значительно усиливается.

Эти данные означают, что кальцификация сосудов при ХБП и связанные с ней неблагоприятные последствия являются не пассивным процессом, обусловленным пересыщением сыворотки кальцием и фосфатом, а активным процессом, во многом напоминающим остеогенез, протекающий с изменением дифференцировки клеток под влиянием дисбаланса между промоутерами и ингибиторами кальцификации.

Электронно-лучевая компьютерная томография (ЕВСТ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в настоящее время являются наиболее часто используемыми методами для оценки кальцификации коронарных артерий. ЕВСТ считается «золотым стандартом» для этой цели и используется в большинстве исследований, касающихся кальцификации сердца у уремических пациентов. Ограничением для широкого применения ЕВСТ являются относительно высокая стоимость и ограниченная доступность этой техники в отличие от применения МСКТ, являющейся более доступным методом. Разумной альтернативой этим методам, согласно рекомендациям KDIGO, у пациентов с ХБП III–VD стадии для выявления наличия или отсутствия сосудистой кальцификации является использование рентгенографии брюшной полости в боковой проекции, а для выявления наличия или отсутствия кальцификации клапанов – эхокардиографии [15]. По мнению рабочей группы European Renal Best Practice (ERBP), у пациентов, начинающих диализ, оправданным является скрининг на наличие кальцификации методами боковой рентгенографии брюшной полости или эхокардиографии на предмет минимизации количества или отсутствия вовсе приема кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов при наличии сосудистой кальцификации [16].

Важным участником поражения сосудов при МКН на фоне снижения функции почек является и витамин D – кальцитриол. Низкий уровень кальцитриола в общей популяции связан с повышенным риском сосудистой кальцификации. Роль последнего связана с воздействием на СГМК, которые обладают рецепторами к витамину D (VDR) и 1- α -гидроксилазой для 25-(ОН)-витамина D. Кальцитриол усиливает экспрессию VDR, известного фактора клеточной пролиферации и дифференциации на сосудистых гладкомышечных клетках, а также индуцирует экспрессию локального ингибитора кальцификации – ОПН. Кальцитриол способен усиливать кальцификацию сосудов за счет повышения соотношения RANKL/ОПГ [9].

Роль ПТГ в качестве причины медиальной кальцификации остается неопределенной. В исследовании G.Soen и соавт. на 197 гемодиализных пациентах было продемонстрировано, что при более высоком уровне интактного ПТГ (ИПТГ) кальцификация коронарных артерий была выражена значительно, а низкий уровень ИПТГ не ассоциировался с выраженностью коронарной кальцификации [2]. По данным других исследований, было установлено, что не только тяжелые формы ВПТГ, но и низкие уровни ПТГ ассоциированы с развитием кальцификации сосудов и мягких тканей [4, 9].

Важно как можно раньше диагностировать МКН, опираясь на лабораторную динамику показателей витамина D, ИПТГ, уровней кальция, фосфатов и FGF-23. Аномалии лабораторных показателей могут возникать рано, протекая бессимптомно и приводя к тяжелым осложнениям. Исходя из этого, KDIGO рекомендует наблюдать за уровнями кальция, фосфатов, паратормона и щелочной фосфатазы, начиная с III стадии ХБП (1С), а у пациентов с ХБП III–VD стадии частоту наблюдений целесообразно основывать на выраженности отклонений и скорости прогрессирования ХБП и принимать решения в отношении лечебных стратегий, основываясь на динамике показателей, а не на однократных измерениях (1С) [15].

Побудительным стимулом к сосудистой кальцификации является высокая концентрация внеклеточного фосфата. Высокое содержание фосфора в сыворотке крови (>6,5 мг/дл) связано с увеличением риска коронарной и внезапной смерти [8, 14]. Принимая во внимание эти данные, контроль сывороточного фосфата становится важной терапевтической задачей. Диетические ограничения фосфатов часто бывают недостаточны для поддержания сывороточных концентраций фосфора в пределах целевого диапазона, а в условиях лечения диализом в связи с ограничением поступления белковой пищи могут стать причиной белково-энергетической недостаточности. В этом случае могут быть использованы фосфатсвязывающие препараты, уменьшающие интестинальную абсорбцию фосфора. Потенциальные различия данной группы препаратов связаны с кратностью приема, индивидуальной переносимостью, кальциевой нагрузкой на организм и, конечно, ценой. Назначение кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов ассоциировано с увеличением частоты гиперкальциемии и метастатической кальцификацией, особенно на фоне сочетанной терапии с активными метаболитами витамина D. По данным проспективных исследований, даже применение стандартных доз фосфатбиндеров на основе кальция в отсутствие каких-либо эпизодов гиперкальциемии сопровождается увеличением индекса кальцификации коронарных артерий [10]. Альтернативой является назначение не содержащих кальций фосфатсвязывающих препаратов – севеламера гидрохлорида, севеламера карбоната, лантана карбоната, гидроокиси алюминия. В дополнение к снижению фосфатов, поступающих с пищей, первый из широко применяемых не содержащих кальций фосфатсвязывающих препаратов – севеламер – улучшал клинические исходы в отношении прогрессирования кальцификации еще и благодаря гиполипидемическому эффекту, являясь по своей природе сорбентом. В исследовании RIND (Renagel In New Dialysis) с вновь начавшими диализ пациентами применение севеламера по сравнению с кальцийсодержащими фосфатсвязывающими препаратами на 18-м месяце продемон-

стрировало замедление прогрессирования кальцификации [9, 17]. По данным проспективного рандомизированного исследования Treat-to-Goal (TTG) по сравнению севеламера с карбонатом кальция, были показаны более высокая частота гиперкальциемии у пациентов, получающих карбонат кальция, а также повышение индекса кальцификации коронарных артерий и аорты по сравнению с севеламером. Кроме того, у пациентов, получающих препараты кальция, отмечалось значимое снижение минеральной плотности грудных позвонков. Еще одно проспективное рандомизированное исследование Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) показало отсутствие различий в рисках смерти пациентов старше 65 лет в группе кальцийсодержащего фосфатсвязывающего препарата по сравнению с севеламером [9, 10].

У пациентов на гемодиализе снижение кальциевой нагрузки также возможно путем поддержания концентрации кальция в диализате на уровне 1,25–1,5 ммоль/л. В некоторых случаях повышение эффективности диализной терапии (увеличение диализного времени/кратности сеансов) может способствовать устранению гиперфосфатемии.

Другим терапевтическим подходом, связанным с профилактикой/замедлением кальцификации, является контроль уровня ПТГ путем назначения аналогов витамина D или комбинацией кальцимитетика и кальцитриола. Активация VDR имеет U-образный характер влияния на кальцификацию: чрезмерно высокие или низкие сывороточные уровни кальцитриола усиливают кальцификацию, а оптимальные – снижают ее риск путем ингибирования продукции коллагена I-го типа и промотора гена *Cbfa1* [9, 14, 18]. Препараты витамина D широко используются для коррекции МКН и достаточно эффективны в отношении снижения ПТГ, однако ограничение приема неселективных активаторов VDR связано с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, обусловленных повышенным всасыванием последних в кишечнике, что ассоциировано с риском кальциноза сердечно-сосудистой системы. Исследования показали, что эктопическая кальцификация была обнаружена у 60% пациентов с ХБП на фоне лечения активными метаболитами витамина D [7]. Из селективных активаторов VDR – парикальцитол – способен эффективно снижать уровень ПТГ и в экспериментах на крысах оказался в 10 раз менее активным, чем кальцитриол, в адсорбции кальция из кишечника и мобилизации кальция из кости [18] и не приводил к нарастанию экспрессии *Cbfa1/Runx2* и остеокальцина. Положительное действие на сердечно-сосудистую систему оказывают и плейотропные эффекты активации VDR в основном за счет подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), о чем свидетельствуют быстроразвивающаяся гипертрофия левого желудочка и активация РААС у мышей с выбитым геном VDR. Опубликованные в 2010 г. результаты исследования ADVANCE продемонстрировали замедление прогрессирования сосудистой кальцификации при использовании цинакальцета в комбинации с низкими дозами витамина D. Кроме того, на фоне терапии цинакальцетом наблюдалась стойкая тенденция к уменьшению прогрессирования сердечно-сосудистой кальцификации в сочетании со значительным снижением в сыворотке крови уровней ПТГ, кальция и фосфатов [10].

Перспективными являются исследования в отношении назначения тиосульфата натрия, вызывающего экспрессию цистатионин-С-лиазы и увеличение

продукции сероводорода – H_2S (гидрогенсульфида) гладкомышечными клетками сосудов. В ходе исследований было установлено, что H_2S способствует уменьшению отложения кальция во внеклеточном матриксе и подавляет продукцию генов, участвующих в остеобластной трансформации СГМК. Было доказано, что сокращение локальной выработки H_2S путем ингибирования цистатионин-С-лиазы приводит к усилению остеобластной трансформации и минерализации. Низкая активность данного фермента, а соответственно, и снижение уровня H_2S в плазме были обнаружены у пациентов с ХБП, получающих гемодиализ. Экспериментально было установлено, что H_2S снижает кальцификацию сосудов, индуцированную витамином D у крыс [19].

Таким образом, в настоящее время интерес в отношении осложнений ХБП сместился в сторону нарушений минерального и костного обмена и связи МКН с развитием кардиоваскулярных осложнений и возможности воздействия на потенциально модифицируемые факторы риска данных осложнений. Принимаемая во внимание данные проспективных исследований, свидетельствующих, что повышение уровня FGF-23 на момент начала диализа у больных с ХБП ассоциировано со смертностью и сосудистой кальцификацией независимо от установленных факторов риска и уровня ИПТГ, фосфора в сыворотке [10], меры терапевтического воздействия, направленные на FGF-23, могли бы стать перспективной целью терапии и улучшить прогноз у пациентов с ХБП.

В текущем году ожидается публикация новых рекомендаций KDIGO, посвященных диагностике и ведению пациентов с нарушениями фосфорно-кальциевого обмена при ХБП.

Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2013 г. (проект № 4.6221.2011).

Литература

1. Смирнов АВ., Добронравов ВА., Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология*. 2005; 9 (3): 7–15.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic kidney disease and the Risks of Death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351 (13): 1296–305.
3. Stenvinkel P. Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *J Intern Med* 2010; 268: 456–467.
4. Efstratiadis G, Koskinas K, Pagourelas E. Coronary calcification in patients with end-stage renal disease: a novel endocrine disorder? *Hormones* 2007; 6 (3): 120–31.
5. Tomasello S. Secondary hyperparathyroidism and chronic kidney disease. *Diabetes Spectrum* 2008; 21 (1): 19–25.
6. Томиллина НА., Волгина ГВ., Бикбов БТ., Ким ИГ. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ*. 2003; 5 (1): 53–9.
7. Scarpioni R, Ricardi M, Melfa L. Dislipidemia in chronic kidney disease: are statins still indicated in reduction cardiovascular risk in patients on dialysis treatment? *Cardiovasc Ther* 2010; 28: 361–8.
8. Волгина Г., Селезнев Д., Балкарова О. Внекостная кальцификация у пациентов с хронической болезнью почек. *Врач*. 2012; 7: 2–8.
9. Земченков АЮ., Герасимчук Р.П. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация (обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2009; 11 (4): 276–89.
10. Волгина Г. Гиперфосфатемия при хронической болезни почек: современная стратегия коррекции. *Врач*. 2012; 7: 19–23.

11. National Kidney Foundation. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease*. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1–202.

12. Шутлов Е.В. Значение фактора роста фибробластов-23 у больных хронической болезнью почек – обзор современных исследований. *Лечащий врач*. 2012; 8: 12–6.

13. Добронравов В.А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho. *Нефрология*. 2011; 15 (4): 11–20.

14. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III–V стадий. *Клин. нефрология*. 2011; 1: 58–68.

15. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group*. *KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD)*. *Kidney Int* 2009; 76: 1–130.

16. Голдсмит Д., Кович А., Фуке Д. Комментарии *European Renal Best Practice* к рекомендациям KDIGO по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек (краткое изложение). Пер. А.Ю.Земченкова, Р.П.Герасимчука. *Нефрология и диализ*. 2011; 13 (1): 14–9.

17. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П. Рекомендации по МКН-ХБП: преемственность, современное состояние и перспективы. *Нефрология и диализ*. 2011; 13 (1): 20–30.

18. Шило В.Ю. Селективная активация VDR – новаторский подход к профилактике и лечению вторичного гиперпаратиреоза, кардио- и ренопротекции. *Клин. нефрология*. 2012; 2: 32–41.

19. Zawaczki E, Jeney V, Agarwal A. Hydrogen sulfide inhibits the calcification and osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2011; 80: 731–9.

20. Bover J, Cozzolino M. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: new insights into vitamin D receptor activation. *Kidney Int Suppl* 2011; 1: 122–9.

Хронический тонзиллит в практике оториноларинголога и кардиолога

Д.Л.Ялымова, В.Н.Костюк, В.В.Вишняков, А.А.Ялымов, Г.Г.Шехян, В.С.Задюченко
ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Резюме. В статье рассматривается проблема хронического тонзиллита (ХТ), его осложнений и сопряженных заболеваний с позиций врача-оториноларинголога и кардиолога. Представлены этиология и патогенез, а также клинические проявления ХТ и сопряженной патологии. Дана современная классификация ХТ. Рассматривается диагностика ХТ и сопряженных заболеваний.

Ключевые слова: лимфатическое кольцо Пирогова–Вальдейера, небная миндалина, иммунитет, стрептококковая инфекция, токсико-аллергические реакции, ангина, хронический тонзиллит, сопряженная патология, ревматические болезни, острая ревматическая лихорадка, хроническая ревматическая болезнь сердца, системные васкулиты.

Chronic tonsillitis in the practice of ENT and cardiology

D.L.Yalymova, V.N.Kostyuk, V.V.Vishnyakov, A.A.Yalymov, G.G.Shehyan, V.S.Zadionchenko
Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Summary. The problem of chronic tonsillitis (CT), its complications and associated diseases with positions of ENT doctor and cardiologist. The etiology and pathogenesis are also presented, as well as chemotherapy and clinical manifestations of conjugate pathology. A modern classification of CT is also presented. We consider the diagnosis of CT and related diseases.

Key words: Pirogov-Valdeyera lymphatic ring, tonsils, immunity, streptococcal infection, toxic and allergic reactions, sore throat, chronic tonsillitis, coupled pathology, rheumatic diseases, acute rheumatic fever, chronic rheumatic heart disease, systemic vasculitis.

Сведения об авторах

Ялымова Дарья Леонидовна – аспирант каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Костюк Владимир Николаевич – канд. мед. наук, ассистент каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Вишняков Виктор Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. оториноларингологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Ялымов Анатолий Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлин. терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: ayalymov@gmail.com

Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. поликлин. терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Задюченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф. каф. поликлин. терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

В последнее время отмечается рост заболеваемости хронической воспалительной патологией лимфоидной ткани глотки. Хронический тонзиллит (ХТ) представляет собой общее инфекционно-аллергическое заболевание, при котором очаг инфекции располагается в небных миндалинах (НМ). В основе патогенеза ХТ лежат анатомические

особенности лимфатической ткани глотки. Глоточное лимфатическое кольцо Пирогова–Вальдейера расположено в слизистой оболочке на границе ротовой полости и глотки и окружает вход в дыхательные и пищеварительные пути. Глоточное лимфатическое кольцо включает в себя:

- две НМ;

Рис. 1. ЭКГ при синусовой аритмии; (+) PII, III, aVF. Зубец P, интервал PQ – нормальные. Неправильный ритм с разницей продолжительности интервала R–R > 10%.



- две трубные миндалины;
- глоточную миндалину;
- язычную миндалину;
- лимфоидные гранулы и боковые лимфоидные валики на задней стенке глотки.

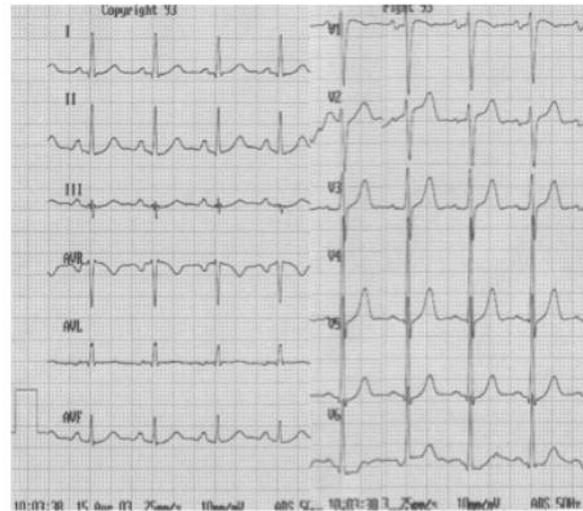
НМ являются частью лимфатической системы организма и участвуют в лимфопоэзе. В силу своего расположения слизистая оболочка НМ первой контактирует с бактериальным агентом, благодаря же их особому строению контакт становится более продолжительным, что в норме способствует формированию иммунитета и элиминации бактериального агента, а при нарушенной функции НМ приводит к бактериальной колонизации миндалин и развитию токсико-аллергических реакций.

Изучение хронической патологии НМ, ее осложнений, а также сопряженных с ХТ заболеваний освещено в работах Б.С.Преображенского, А.И.Нестерова, В.Н.Зака, Р.А.Засосова, Л.И.Свержевского, В.Т.Пальчуна. В настоящее время данный вопрос не утратил своей актуальности в связи с неуклонным ростом заболеваемости и инвалидизации населения.

Согласно национальному руководству по оториноларингологии распространенность ХТ среди населения колеблется в широких пределах: у взрослых она составляет от 5 до 37%, у детей – от 15 до 63%. Часто ХТ выявляют лишь в связи с обследованием пациента по поводу какой-то другой болезни, в развитии которой ХТ играет большую роль. Во многих случаях ХТ, оставаясь нераспознанным, имеет все отрицательные факторы тонзиллярной очаговой инфекции, ослабляет здоровье человека, ухудшает качество его жизни и снижает трудоспособность. Ведущим в патологии ХТ и его общих и местных осложнений является β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), который выявляют, по разным данным, у 30–60% больных ХТ [1, 2].

БГСА относится к грамположительным факультативно-анаэробным микроорганизмам, обладающим большим количеством факторов патогенности, обеспечивающим фиксацию микроорганизмов на эпителиальных клетках человека, в частности гиалуроновой капсулой, группоспецифическим полисахаридом, M- и F-протеинами клеточной стенки. Кроме того, возбудитель способен продуцировать ряд биоло-

Рис. 2. ЭКГ при синусовой тахикардии; (+) PII, III, aVF. Зубец P, интервал PQ, R–R – нормальные. Правильный ритм с частотой сердечных сокращений 102 уд/мин.



гически активных экзотоксинов, таких как O- и S-стрептолизины, стрептокиназа, ДНКаза В, стрептогиалуронидаза, вызывающих деструкцию клеток макроорганизма и запускающих продукцию огромного количества цитокинов, среди которых – фактор некроза опухоли α и β , интерлейкин-1, 6, блокирующие фагоцитарные реакции в очаге поражения [3].

В условиях вовлечения в инфекционный воспалительный процесс всей ткани НМ и вегетирования в ней патогенной микрофлоры полностью утрачивается иммунная способность миндалин. Микроорганизмы глубоко проникают в паренхиму миндалин, лимфатические и кровеносные сосуды, вырабатывая экзо- и эндотоксины, тем самым вызывая токсико-аллергические реакции. Эти патогенетические характеристики объясняют закономерности возникновения общих токсико-аллергических реакций и сопряженных с ХТ заболеваний (паратонзиллярный абсцесс, паратонзиллит, парафарингит, токсико-аллергическое поражение сердца, полиартрит, гломерулонефрит, гепатит и т.д.). В результате проблема ХТ уже давно вышла за рамки одной медицинской специальности, что указывает на необходимость тесной связи лечебной и профилактической работы оториноларингологов и кардиологов.

В России используются две основные классификации ХТ. Классификация И.Б.Солдатовой подразумевает деление ХТ на компенсированную и декомпенсированную формы:

- 1) компенсированная форма проявляется лишь местными признаками хронического воспаления миндалин;
- 2) декомпенсированная форма помимо местных признаков сопровождается явлениями декомпенсации и распространения патологического процесса за пределы ткани НМ в виде паратонзиллитов, паратонзиллярных абсцессов, частых повторных обострений (ангин), а также разных метатонзиллярных заболеваний (эндокардит, миокардит, перикардит, полиартрит, гепатит, гломерулонефрит и др.).

Согласно классификации Б.С.Преображенского и В.Т.Пальчуна ХТ имеет две клинические формы: простую и токсико-аллергическую (ТАФ), с которой разделяют две степени выраженности интоксикации (ТАФ I и ТАФ II).

Рис. 3. ЭКГ при желудочковой тригеминии и квадригеминии. Тригеминия – чередование желудочковой экстрасистолы с двумя нормальными комплексами. Квадригеминия – чередование желудочковой экстрасистолы и трех нормальных комплексов.

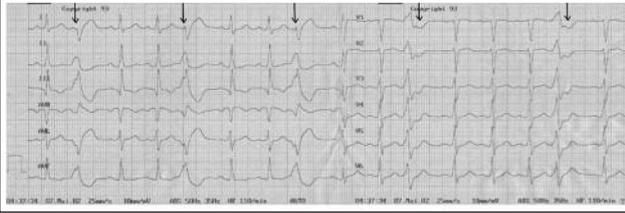


Рис. 4. ЭКГ при синоаурикулярной блокаде 2-й степени 2-го типа. Пауза кратна одному нормальному интервалу R–R (P–P) или равна двум нормальным периодам R–R (P–P) основного ритма.



Рис. 5. ЭКГ при АВ-блокаде 1-й степени. Интервал PQ=0,48 с.



1. *Простая форма* характеризуется только местными признаками. Возможно наличие сопутствующих заболеваний, к ним относятся только те, которые не имеют единой инфекционной основы с ХТ.

2. *ТАФ I* характеризуется местными признаками и умеренно выраженными токсико-аллергическими реакциями, к которым относятся функциональные нарушения сердечной деятельности, появляющиеся периодически в период обострения ХТ (могут быть при нагрузке и в покое), эпизоды субфебрильной температуры, периодические боли в суставах, увеличение и болезненность при пальпации регионарных лимфатических узлов, периодическое недомогание, слабость, быстрая утомляемость, пониженная трудоспособность, плохое самочувствие. В лабораторных исследованиях могут появиться отклонения от нормы воспалительного характера (данные изменения непостоянны и неустойчивы). Сопутствующие заболевания не имеют единой инфекционной основы с ХТ, но токсико-аллергический патогенез ХТ даже в период ремиссии отягощает течение сопутствующего общего заболевания.

3. *ТАФ II* характеризуется местными признаками и более выраженными токсико-аллергическими реакциями, чем при ТАФ I. Субфебрильная температура тела может носить длительный характер. Утомляемость, астенизация, перемежающиеся боли в области сердца или в суставах бывают как во время ангины, так и вне обострения ХТ. Преходящие нарушения сердечного ритма (синусовая аритмия, синусовая тахикардия, экстрасистолия) и проводимости (синоатриальная – СА, атриовентрикулярная – АВ-блокада 1, 2-й степени) обусловлены в большей степени функциональными расстройствами сердечной деятельности (рис. 1–6).

В лабораторных анализах может определяться повышенный уровень печеночных трансаминаз, азотистых шлаков, белков острой фазы. Для ТАФ II характерно наличие *сопряженных заболеваний*, т.е. имеющих единые с ХТ этиологические и патогенетические факторы. Данные заболевания могут быть местными (паратонзиллярный абсцесс, паратонзиллит,

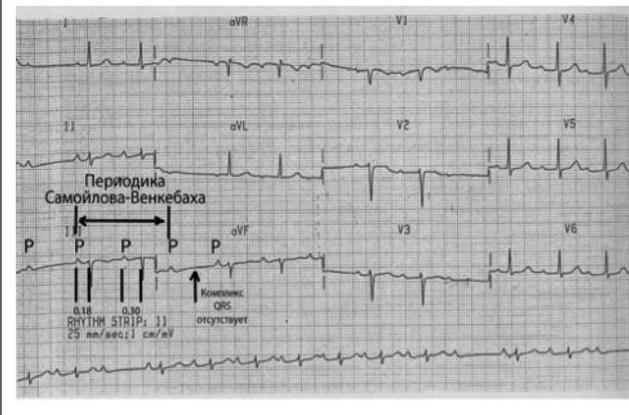
парафарингит) и общими (тонзиллогенный сепсис, вся группа ревматических заболеваний, болезни мочевыделительной, сердечно-сосудистой, костно-мышечной систем). В отношении общей сопряженной с ХТ патологии до настоящего времени имеется неопределенность в понимании этой проблемы и ее оценке, но между тем именно диагностика сопряженной патологии лежит в основе определения формы ХТ и тактики ведения пациента [4, 5].

В данный момент известно более 80 разных заболеваний, связанных своим происхождением с ХТ. Отсутствие лечебного эффекта или непродолжительная ремиссия при таких заболеваниях часто связаны с тем, что врачи не учитывают патологию глотки как возможную причину, провоцирующую и поддерживающую сопряженные болезненные состояния других органов и систем организма. Изменения во внутренних органах при ХТ обусловлены воздействием нервно-рефлекторного, бактериемического, токсического и аллергического факторов. Определяется также дисбаланс в иммунном статусе: перераспределение в содержании Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций, наличие циркулирующих иммунных комплексов, сенсibilизация гранулоцитов к бактериальным аллергенам. Циркулирующие иммунные комплексы антиген-антитело обладают хемотоксической активностью и повышают протеолитическую способность ферментов макрофагов, что приводит к лизису ткани миндалин, денатурации тканевых белков, которые в результате приобретают антигенные свойства. Попадая в кровь, они вызывают образование аутоантител. Таким образом, НМ становятся местом перманентной сенсibilизации замедленного типа к антигенам стрептококка.

Описан также нервно-рефлекторный механизм влияния ХТ на формирование сопряженной патологии. А.М.Монаенковым впервые были обнаружены и изучены афферентные связи НМ с важнейшими подкорковыми образованиями, в частности со структурами заднего отдела подбугорной области гипоталамуса. Именно эти нервные структуры участвуют в регуляции естественного активного иммунитета, что и

Рис. 6. ЭКГ при АВ-блокаде 2-й степени Мобитц-1.

Постепенное удлинение интервала PQ с последующим выпадением комплекса QRS после зубца P и появление паузы P–P.



определяет центральную детерминацию нарушений иммунологической реактивности при ХТ. Установлено, что под влиянием потока афферентных сигналов из тонзиллярной области нарушается функциональное состояние ядер подбугорной области, возбуждаются адренергические рецепторы нейронов. Это служит пусковым механизмом развития срыва вегетативного синергизма и последовательной цепной дезорганизации других нервных структур. Подобные нарушения нейродинамических процессов в определенных подкорковых и корковых отделах головного мозга называют «тонзиллогенным» нервно-дистрофическим процессом и оценивают как обязательный компонент в патогенезе любых метатонзиллярных поражений. Возможно также токсическое воздействие на организм при хроническом воспалении НМ за счет дессиминации токсинов гематогенным или лимфогенным путем [6, 7].

Обращает на себя внимание, что органы костно-мышечной, мочевыделительной и сердечно-сосудистой системы (ССС) наиболее часто являются мишенями в условиях хронического воспаления НМ. Обычно это связано со сходным антигенным строением БГСА и молекулярной структурой белков соединительной ткани, миокарда и эндокарда. Развитие реактивного артрита способны инициировать и другие микроорганизмы (микоплазмы, хламидии). Стоит отметить, что общие сопряженные заболевания могут появиться после всего лишь одной перенесенной ангины, в таких случаях фарингоскопические признаки ХТ выражены минимально.

Прежде всего к сопряженным заболеваниям ССС относятся острая ревматическая лихорадка (ОРЛ), хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС), функциональные изменения ССС, системные васкулиты.

ОРЛ – это постинфекционное осложнение ХТ, представляющее собой системное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением ССС (кардит), суставов (мигрирующий артрит), мозга (хорея), кожи (кольцевидная эритема, ревматические узелки), развивающееся после инфицирования БГСА у лиц, имеющих наследственную предрасположенность. Возникает, как правило, через 2–4 нед после острого или обострения ХТ [8].

По данным Бюро медицинской статистики Департамента здравоохранения г. Москвы, отмечается стойкий рост ОРЛ среди подростков 15–17 лет на 100 тыс. населения: от 0 пациентов в 2000 г. до 2,7 пациента в 2007 г. Следует отметить, что рост распро-

Рис. 7. Механизм формирования ревматической патологии сердца.

странности ОРЛ среди подростков и увеличение распространенности ХТ как резервуара БГСА может привести к значительному распространению ревматических заболеваний в дальнейшем [1].

В настоящее время эта проблема связана со снижением радикальности в лечении ХТ, нерациональной антибактериальной терапией, ростом вирулентности возбудителя. Доказательством в пользу связи ХТ и ОРЛ служат результаты бактериологического исследования видового состава микрофлоры при ХТ. Изучение результатов бактериологического исследования мазков со слизистой оболочки глубоких отделов лакун НМ показало, что в 40% случаев ХТ носит именно стрептококкобусловленный характер [9]. На рис. 7 показан механизм формирования ревматической патологии сердца.

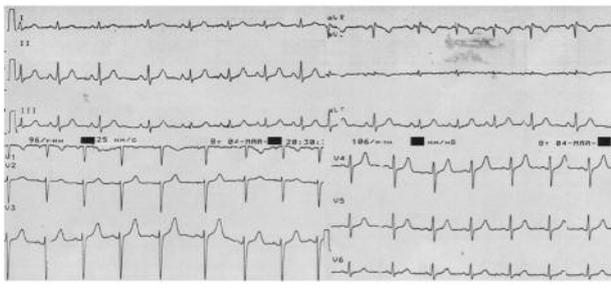
Для врача важно оценить риск развития ОРЛ у конкретного пациента, поэтому необходимо тщательно выяснить семейный анамнез: наличие или отсутствие ревматологических заболеваний у близких родственников, а также перенесенные заболевания. Высокая вероятность развития ОРЛ существует у людей с врожденной дисплазией соединительной ткани (это состояние может проявляться пролабированием створок клапанов сердца – чаще пролапс митрального клапана, миопией, гипермобильностью суставов, варикозным расширением вен нижних конечностей), а также дисфункцией вегетативной нервной системы в виде нейроциркуляторной астении, типичными признаками которой являются сердцебиение, периодические боли в области сердца, не связанные с физическим усилием, одышка, усталость, снижение работоспособности.

Наиболее яркими электрокардиографическими (ЭКГ) проявлениями патологии ССС тонзиллярно-стрептококкового генеза являются диффузные изменения конечной части желудочкового комплекса в виде уплощения, двухфазности или инверсии зубца T, а также нарушения функции автоматизма сердца (синусовая тахикардия, синусовая аритмия, миграция водителя ритма по предсердиям), функции возбудимости сердца (экстрасистолия разной локализации) и функции проводимости сердца (СА-, АВ-блокада, блокада пучка Бахмана, блокада ножек предсердно-желудочкового пучка), что, по всей вероятности, обусловлено дисметаболическими нарушениями в миокарде и нарушенной вегетативной регуляцией (см. рис. 1–6; рис. 8).

Антитела	Титры, ед		
	норма	пограничные	высокие
Антистрептолизин О	≤250	313–500	≥625
Антистрептогиалуронидаза	≤250	330–500	≥625
Антистрептокиназа	≤200	300–500	≥600
Антитела к ДНК	≤600	800–1200	≥1200

Большие критерии	Малые критерии
Кардит Мигрирующий полиартрит Малая хорея Кольцевидная эритема Подкожные ревматические узелки	<i>Клинические:</i> артралгии, лихорадка <i>Лабораторные:</i> повышенные острофазовые показатели (СОЭ, СРБ, лейкоцитоз) <i>Инструментальные:</i> удлинение интервала PQ на ЭКГ; признаки митральной или аортальной регургитации при ЭхоКГ <i>Данные, подтверждающие предшествовавшую А-стрептококковую инфекцию:</i> положительная А-стрептококковая культура, положительный результат определения А-стрептококкового антигена, высокие титры стрептококковых антител

Рис. 8. ЭКГ при нейроциркуляторной астении. Синусовая (дыхательная) аритмия, тахикардия с частотой сердечных сокращений 96 уд/мин, формирование остроконечного зубца P и остроконечного положительного зубца T, наиболее выраженного в грудных отведениях.



Для ранней диагностики ОРЛ как осложнения обострения ХТ скрининговыми факторами выявления являются стойкость интоксикационного синдрома, высокий уровень маркеров воспаления (СОЭ, С-реактивный белок – СРБ, серомукоид), а также высокие титры противострептококковых антител, которые свидетельствуют о гиперергической реакции организма на стрептококковую инфекцию и могут быть предвестником ОРЛ [10] (табл. 1).

Для диагностики также используют большие и малые критерии ОРЛ. Наличие двух больших или одного большого и двух малых критериев свидетельствует о высокой вероятности ОРЛ (но только при наличии подтвержденных данных о перенесенной инфекции, вызванной БГСА); табл. 2.

В настоящее время наиболее тяжелым проявлением ОРЛ, определяющим прогноз заболевания, является ревматический кардит. Причем чаще поражается эндокард, что может приводить к формированию пороков сердца. Нередко поражается митральный клапан, тогда аускультативно может выслушиваться систолический шум (дующий, с хордальным «писком») в V точке и с эпицентром над верхушкой сердца. При поражении аортального клапана выслушивается диастолический шум над точкой проекции клапана аорты (II межреберье справа у края грудины) и в точке Боткина. Однако не всегда аускультативная картина бывает такой яркой. У 1/3 пациентов поражение митрального и аортального клапанов обнаруживается только при эхокардиографии (ЭхоКГ).

Поражение миокарда стрептококковыми антителами при ХТ характеризуется нарушением функции проводимости сердца и появлением блокад: чаще

АВ-блокады 1-й степени (см. рис. 5), реже АВ-блокады 2-й степени (см. рис. 6), СА-блокады (см. рис. 4), внутривентрикулярной блокады и блокады ножек предсердно-желудочкового пучка. Кроме того, признаками ОРЛ могут быть ранее нерегистрируемые нарушения ритма (экстрасистолия, синусовая тахикардия, синусовая аритмия, миграция водителя ритма по предсердиям и т.д.). «Золотым стандартом» диагностики ревматического поражения сердца является ЭхоКГ.

Часто встречающимися токсико-аллергическими проявлениями являются поражения суставов в виде полиартрита или артралгий. Классическим проявлением таких состояний является мигрирующий полиартрит (чаще крупных и средних суставов), который проходит без каких-либо остаточных органических явлений в отличие от артритов при других заболеваниях.

ХРБС – заболевание, характеризующееся стойким поражением сердечных клапанов в виде поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок или сформированного порока сердца (недостаточность и/или стеноз) после перенесенной ОРЛ. По данным статистического отчета Минздравсоцразвития России за 2006 г., распространенность ХРБС остается высокой и составляет 2,21 на 1 тыс. населения. Важно отметить, что при наличии впервые выявленного порока сердца необходимо по возможности уточнить его генез.

Системные васкулиты – группа болезней, объединенных первичным деструктивным поражением стенки сосудов разного калибра и вторичным вовлечением в патологический процесс органов и тканей. Клиника заболеваний из группы системных васкулитов в начальном периоде имеет общие черты, обусловленные развитием общевоспалительного синдрома. Это повышенная температура тела, фебрильная или субфебрильная, боли разной локализации (суставы, мышцы), анемия, лейкоцитоз, ускорение СОЭ, диспротеинемия, увеличение уровня иммуноглобулина А, появление в крови СРБ, циркулирующих иммунных комплексов, криоглобулинов.

Все указанные проявления также служат скрининговыми критериями, которые должен использовать оториноларинголог для определения клинической формы ХТ и назначения соответствующего лечения. По данным А.И.Крюкова, в последние 20 лет отмечается тенденция к преобладанию консервативных методов лечения хронической очаговой инфекции глотки. Важное место занимают и социальные факторы: боязнь пациентов потерять работу, длительный ненормированный рабочий день, низ-

кие выплаты по листкам временной нетрудоспособности. Именно по этим причинам пациентов не направляют на плановое хирургическое лечение в стационар, что, в свою очередь, ведет к значительному росту частоты местных и системных осложнений ХТ [1].

Таким образом, для предотвращения токсико-аллергических осложнений ХТ необходимо выявлять пациентов, имеющих повышенный риск развития этих осложнений, и направлять их на тонзиллэктомию (ТЭ). К таким пациентам относятся:

- лица с семейным анамнезом ревматологических заболеваний;
- с врожденной патологией соединительной ткани (в том числе с пролапсом митрального клапана);
- пациенты с высокими титрами стрептококковых антител после перенесенного острого или обострения ХТ;
- перенесшие ОРЛ;
- лица с артралгиями и высокими титрами стрептококковых антител.

Необходимо выделить факт, что увеличивается удельный вес сердечно-сосудистых поражений, не связанных с ревматизмом, но протекающих на фоне их тонзиллярной природы. Метаболические нарушения в миокарде преобладают над воспалительными: образуется так называемая метаболическая недостаточность кардиомиоцита. Сократительная способность миокарда изменяется по типу энергодинамической недостаточности сердца (синдром гиподинамии), степень которой зависит в первую очередь от выраженности клинических проявлений миокардиопатии. А.Ю.Овчинников, отмечая, что декомпенсированный ХТ в 86% случаев вызывает функциональные нарушения ССС (тонзиллогенную миокардиопатию), относит таких больных к группе риска по кардиологической патологии. При декомпенсированной форме ХТ в 61% случаев развивается клинически выраженная, а в 25% – латентно текущая тонзиллогенная миокардиопатия, которая выявляется лишь при проведении нагрузочных проб, преимущественно эргоспирометрии, и выражается в снижении толерантности к физической нагрузке. Автор рекомендует выполнение ТЭ с предоперационной антибактериальной терапией у больных ХТ при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. При этом функционально-морфологические изменения ССС у больных ХТ в большинстве случаев восстанавливаются. Также рекомендовано обследование у оториноларинголога пациентов с миокардиопатией и осмотр кардиологом больных ХТ [6] (рис. 9).

В США и Западной Европе нет единого мнения по поводу показаний к хирургическому лечению ХТ, большинство оториноларингологов в основном ориентируются на частоту ангин или обострений. Наряду с этим показанием для ТЭ являются: снижение качества жизни из-за сопряженных с ХТ заболеваний, негативное влияние заболевания на общее самочувствие, снижение трудоспособности, связанное с ХТ, носительство БГСА, а также повышение сывороточных концентраций антител к этому микроорганизму [11, 12].

К сожалению, многие оториноларингологи и кардиологи продолжают считать, что НМ даже в условиях хронического воспаления отводится ведущая роль в нормальном функционировании иммунной системы и присущих ей свойств. Однако известно, что НМ являются малой частью иммунной системы человека и обеспечивают лишь местный иммунитет

Рис. 9. Рекомендации по хирургическому лечению ХТ.



до 30 лет. В связи с этим длительное и нерациональное, а зачастую абсолютно непоказанное, консервативное лечение ХТ приводит к возникновению осложнений. Врачам необходимо своевременно определять показания для хирургического лечения (выявлять токсико-аллергические осложнения, сопряженные и сопутствующие заболевания) и не откладывать ТЭ, позволяющую произвести полную радикальную санацию очага хронической инфекции и избежать развития жизнеугрожающих осложнений.

Все изложенное позволяет сделать вывод, что больные ХТ формируют обширную группу риска по многим тяжелым соматическим нарушениям и требуют к себе повышенного внимания как со стороны оториноларинголога, так и со стороны кардиолога. Только таким комплексным подходом можно сократить число осложнений у больных ХТ.

Литература

1. Крюков АИ, Аксенова АВ, Захарова АФ. Особенности эпидемиологии хронического тонзиллита в современных условиях оказания специализированной ЛОР-помощи. *Вестн. оториноларингологии*. 2013; 3: 4–7.
2. Пальчун ВТ, Гуров АВ, Аксенова АВ, Гусева ОВ. Современные представления о токсико-аллергических проявлениях хронической тонзиллярной патологии, его этиологическая и патогенетическая роль в возникновении и течении общих заболеваний. *Вестн. оториноларингологии*. 2012; 2: 3–5.
3. Крюков АИ, Гуровский АБ, Захарова АФ. и др. Профилактика осложнений стрептококковых заболеваний глотки. *РМЖ*. 2011; 24: 14–7.
4. Яльмова ДЛ, Вишняков ВВ, Талалаев ВН. Хронический тонзиллит: диагностика, классификация, лечение. *Справ. поликлин. врача*. 2014; 8: 29–31.
5. Мальцева ГС. Хронический тонзиллит: актуальные вопросы (клиническая лекция). *Cons. Med.* 2011; 13 (11): 32–8.
6. Овчинников АЮ, Габдава ВА, Сыркин АЛ. и др. Оптимизация лечения больных при коморбидном течении хронического тонзиллита и сердечно-сосудистой патологии. *Cons. Med.* 2006; 8: 16–9.
7. Овчинников АЮ, Габдава ВА, Сыркин АЛ. и др. Метатонзиллярные осложнения в практике оториноларинголога и кардиолога. *Cons. Med.* 2009; 11: 49–53.
8. Белов БС. Острая ревматическая лихорадка: современное состояние проблемы. *РМЖ*. 2004; 6: 418–22.
9. Чумаков ПЛ. Анализ лечебно-диагностической тактики при хроническом тонзиллите в условиях крупного промышленного города. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
10. Пальчун ВТ, Гуров АВ, Гусева ОА. Современные подходы к диагностике заболеваний, сопряженных с хроническим тонзиллитом. *Вестн. оториноларингологии*. 2013; 3: 21–3.
11. Bhattacharyya N, Kepnes LJ, Shapiro J. Efficacy and quality-of-life impact of adult tonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 1347–50.
12. Mui S, Rasgon BM, Hilsinger RL. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in adults. *Laryngoscope* 1998; 108: 1325–8.

XI Российская научно-практическая конференция РосОКР с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии»

Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР)
Российское кардиологическое общество (РКО)
Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)
ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»
Минздрава России
Министерство здравоохранения Московской области

XI Российская научно-практическая конференция РосОКР с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», 23–24 апреля 2015 г., Москва

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в объединенной XI Российской научно-практической конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», которая состоится 23–24 апреля 2015 г. в Москве.

Основная тематика Конференции:

- Достижения, нерешенные вопросы кардиореабилитации в России.
- Лечение и реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей патологией других органов.
- Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.
- Сочетанная реабилитация при кардиальной и сопутствующей соматической патологии.
- Медикаментозная терапия в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике.
- Реабилитация больных после хирургических вмешательств в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.
- Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на курортах и в санаториях, применение немедикаментозных методов.
- Патфизиологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных.
- Методы диагностики и контроля в реабилитации и профилактике.

Правила оформления тезисов

1. Тезисы принимаются оргкомитетом до 15 марта 2015 г.
2. Объем тезисов – 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте шрифт Times New Roman 12 пт., через один интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора, и не будут подвергнуты редакторской правке.
3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилия и инициалы авторов, без указания научных степеней и титулов; с новой строки – учреждение, город. Далее содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературу. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: e-mail: ERodzinskaya@gnicpm.ru (Родзинская Елена Михайловна), обязательно следует указать адрес для переписки, телефон, факс, электронный адрес.

Внимание!

Тезисы должны быть получены оргкомитетом до 15 марта 2015 г.

Заявку на бронирование мест в гостинице направлять по адресу оргкомитета, вед. науч. сотр. Красницкому Владимиру Борисовичу:

Тел.: 8 (499) 553-66-38

E-mail: VKrasnitsky@gnicpm.ru

Заявки на выступления направлять по адресу оргкомитета, зам. председателя Конференции – д.м.н., проф. Бубновой Марине Геннадьевне: факс: (495) 624-01-15; MBubnova@gnicPM.ru, или д.м.н., проф. Аронову Давиду Мееровичу: DAronov@gnicPM.ru

Организационный взнос в размере 300 руб. оплачивается при регистрации.

Информация о Конференции размещена на сайте РосОКР: www.rosokr.ru

Адрес оргкомитета: 101000, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава России, оргкомитет научной конференции
Тел./факс: (495) 624-01-15, (499) 553-67-52
E-mail: MBubnova@gnicPM.ru (проф. М.Г.Бубнова)
DAronov@gnicPM.ru (проф. Д.М.Аронов)
ERodzinskaya@gnicpm.ru (науч. сотр. Е.М.Родзинская)

Адрес проведения Конференции: Центральный дом ученых РАН: Москва, ул. Пречистенка, д. 16.
Проезд: ст. м. «Кропоткинская», далее пешком (700 м) или троллейбусом №15 до остановки «Дом ученых».

Оргкомитет

