

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно-практический рецензируемый журнал РосОКР

КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ: РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Комплексная программа медицинской реабилитации после чрескожного коронарного вмешательства при остром инфаркте миокарда у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией: эффективность, безопасность и результаты отдаленного наблюдения

Медико-психологическая и социальная реабилитация больных с инфарктом миокарда

Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом типа 2: распространенность, прогноз

Клиническая эффективность фиксированной комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II валсартана с антагонистом кальция амлодипином – препарата Эксфорж® у курящих больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической обструктивной болезнью легких

СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Возможность стабилизации атеросклероза в сонных артериях при терапии статинами

Фенотипические проявления мутаций гена рецептора липопротеидов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Карелии

Миеломная болезнь с секрецией иммуноглобулина А и гиперхолестеринемия: клиническое наблюдение и обзор литературы

ТЕРАПИЯ ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Результаты клинического исследования PLATO и место тикагрелора в лечении острого коронарного синдрома

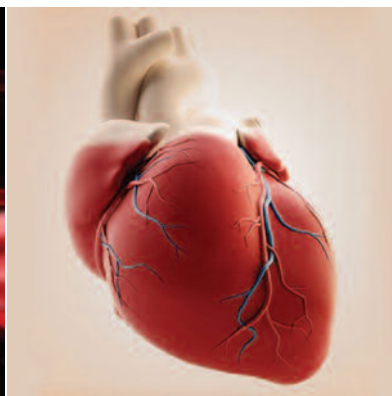
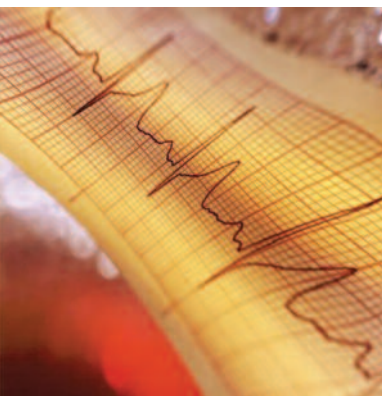
Стратегия и тактика неотложной терапии фибрилляции предсердий: современный взгляд на проблему

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Блокатор рецепторов к ангиотензину II олмесартан в прерывании сердечно-сосудистого континуума: сосудод- и кардиопротективные, антиатеросклеротические и метаболические плейотропные эффекты (часть 2)

Роль антагонистов кальция в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на дилтиазем



CardioСоматика
(КардиоСоматика)
№1, том 6, 2015

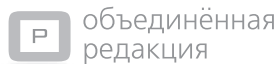
Журнал зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати.
Рег. номер: ПИ № ФС77-41500
от 4 августа 2010 г.
Общий тираж 10 тыс. экз.
Учредитель ЗАО «Медицинские издания».
Издание распространяется бесплатно.
Каталог «Пресса России» 13100.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте www.hmpm.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. 2015 г.



объединённая редакция

«Объединённая редакция»

«Ob'edinyonnaya redaktsiya»

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hmpm.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

ММА «МедиаМедика»

ММА «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

(tatiana@con-med.ru)

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева (nelly@con-med.ru)

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,

Е.Д. Кандина, А.С. Баринова

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Научное производственно-практическое издание

для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск

и распространение данного производственно-практического издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Общественная общероссийская организация

All-Russian Public Organization

«Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики»

«Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention»

CardioСоматика (КардиоСоматика)

Kardiosomatika (Cardiosomatics)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Scientific-and-practical peer-reviewed medical journal

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Редакционная коллегия

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

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

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

Довгалевский 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. Niculina 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

КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ: РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

- Комплексная программа медицинской реабилитации после чрескожного коронарного вмешательства при остром инфаркте миокарда у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией: эффективность, безопасность и результаты отдаленного наблюдения**
М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов, В.Б.Красницкий, Н.К.Новикова, И.Ф.Матвеева, Д.Г.Иоселиани 6
- Медико-психологическая и социальная реабилитация больных с инфарктом миокарда**
М.Б.Байсултанова, А.А.Эльгаров, Л.В.Бетуганова, М.А.Эльгаров, М.А.Калмыкова 12
- Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом типа 2: распространенность, прогноз**
С.В.Какорин, И.А.Аверкова, А.М.Мкртумян 16
- Клиническая эффективность фиксированной комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II валсартана с антагонистом кальция амлодипином – препарата Эксфорж® у курящих больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической обструктивной болезнью легких**
М.Г.Бубнова, Д.М.Аронов, Ю.Н.Сулим, В.А.Выгодин 24

СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

- Возможность стабилизации атеросклероза в сонных артериях при терапии статинами**
З.Г.Лугинова, М.В.Кошурникова, Е.Ю.Соловьева, Т.В.Балахонова, А.В.Сусеков 36
- Фенотипические проявления мутаций гена рецептора липопротеидов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Карелии**
В.А.Корнева, Т.Ю.Богословская, Т.Ю.Кузнецова, М.Ю.Мандельштам, В.Б.Васильев 46
- Миеломная болезнь с секрецией иммуноглобулина А и гиперхолестеринемия: клиническое наблюдение и обзор литературы**
Ю.А.Ливандовский, О.В.Рыбина 50

ТЕРАПИЯ ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЯХ

- Результаты клинического исследования PLATO и место тикагрелора в лечении острого коронарного синдрома**
А.Д.Эрлих 53
- Стратегия и тактика неотложной терапии фибрилляции предсердий: современный взгляд на проблему**
Ю.А.Бунин 60

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

- Блокатор рецепторов к ангиотензину II олмесартан в прерывании сердечно-сосудистого континуума: сосудод- и кардиопротективные, антиатеросклеротические и метаболические плейотропные эффекты (часть 2)**
М.Г.Бубнова 65
- Роль антагонистов кальция в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на дилтиазем**
Г.А.Барышникова, С.А.Чорбинская, И.И.Степанова 76

ИНФОРМАЦИЯ

- Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (в рамках Национального года борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями) 30-летие проведения 1-й Международной конференции по профилактической кардиологии** 83
- XI Российская научно-практическая конференция РосОКР с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии»** 85

ПРЕСС-РЕЛИЗ

- Исследование PEGASUS-TIMI 54** 86

CONTENTS

COMORBID CONDITIONS: REHABILITATION AND SECONDARY PREVENTION

- Comprehensive medical rehabilitation program after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction in patients with coronary heart disease and arterial hypertension: efficacy, safety, and the results of remote monitoring**
M.G.Bubnova, D.M.Aronov, V.B.Krasnitskiy, N.K.Novikova, I.F.Matveeva, D.G.Ioseliani 6
- Medical psychological and social rehabilitation in patient with myocardial infarction**
M.B.Baysultanova, A.A.Elgarov, L.V.Betuganova, M.A.Elgarov, M.A.Kalmykova 12
- Chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, prognosis**
S.V.Kakorin, I.A.Averkova, A.M.Mkrtyumyan 16
- The clinical efficacy of a fixed combination of angiotensin receptor blockers valsartan II with a calcium antagonist amlodipine – drug Exforge® smokers patients with cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease**
M.G.Bubnova, D.M.Aronov, Yu.N.Sulim, V.A.Vygodin 24
-

CONDITIONS ASSOCIATED WITH HYPERLIPIDEMIA AND ATHEROSCLEROSIS

- Statin therapy and atherosclerosis stabilization in carotid arteries**
Z.G.Luginova, M.V.Koshurnikova, E.Yu.Solovieva, T.V.Balakhonova, A.V.Susekov 36
- Phenotype receptor gene mutations in low-density lipoprotein in patients with familial hypercholesterolemia in Karelia**
V.A.Korneva, T.Yu.Bogoslovskaya, T.Yu.Kuznetsova, M.Yu.Mandelsham, V.B.Vasilev 46
- Multiple myeloma with monoclonal immunoglobulin A exhibiting and hypercholesterolemia: case report and literature review**
U.A.Livandovskii, O.B.Rybina 50
-

THERAPY AND EMERGENCY

- Results of clinical studies PLATO and place of ticagrelor in the treatment of acute coronary syndrome**
A.D.Erlih 53
- Strategy and tactics of emergency treatment of atrial fibrillation: a modern approach to the problem**
Yu.A.Bunin 60
-

PHARMACOTHERAPY OF CARDIOVASCULAR DISEASES

- Blocker, angiotensin II receptor olmesartan to interrupt cardiovascular continuum: sosudo- and cardioprotective, anti-atherosclerotic and metabolic pleiotropic effects (part 2)**
M.G.Bubnova 65
- The role of calcium antagonists in the treatment of cardiovascular disease: Focus on diltiazem**
G.A.Baryshnikova, S.A.Chorbinskaya, I.I.Stepanova 76
-

INFORMATION

- Russian scientific-practical conference «Non-communicable diseases and health of the Russian population» (as part of the National year for combating cardiovascular diseases) 30th anniversary of the 1st International conference on preventive cardiology** 83
- XI Russian scientific-practical conference with international participation RosOKR «Rehabilitation and secondary prevention in cardiology»** 85
-

PRESS RELEASE

- The study PEGASUS-TIMI 54** 86

Комплексная программа медицинской реабилитации после чрескожного коронарного вмешательства при остром инфаркте миокарда у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией: эффективность, безопасность и результаты отдаленного наблюдения

М.Г.Бубнова^{✉1}, Д.М.Аронов¹, В.Б.Красницкий¹, Н.К.Новикова¹, И.Ф.Матвеева¹, Д.Г.Иоселиани²

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

²ГБУЗ Научно-практический центр интервенционной кардиологии Департамента здравоохранения г. Москвы. 101000, Россия, Москва, Сверчков пер., д. 5

Цель: Оценить клинические эффекты и безопасность комплексной программы медицинской реабилитации, назначаемой в ранние сроки острого инфаркта миокарда (ОИМ) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) больных артериальной гипертонией (АГ), с анализом результатов через 1 год и 5 лет.

Материал и методы. В исследование включались мужчины (n=62), перенесшие ОИМ и подвергнутые ЧКВ, в период от 1 до 8 нед с момента вмешательства. После исходного клинико-инструментального обследования больные рандомизировались в 2 группы:

- основную «О» группу (n=31), где больные занимались по программе образовательной «Школы для больных, перенесших ОИМ» (далее – Школа) с вовлечением в контролируемые физические тренировки (ФТ) и неконтролируемые (в домашних условиях) ФТ (ФТ_{дом});
- контрольную «К» группу (n=31), где больные проходили только обучение в образовательной Школе с рекомендацией участия в неконтролируемых ФТ_{дом}. Больные обследовались на момент включения, через 1,5, 4, 6 и 12 мес. Через 5 лет был проведен телефонный опрос больных с целью оценки их клинического статуса.

Результаты. По результатам теста с физической нагрузкой (ФН) через 6 и 12 мес в группе «О» достоверно увеличились показатели физической работоспособности: продолжительность ФН, ее пороговая мощность и общий объем выполненной работы. В группе «К» после ЧКВ эти показатели также достоверно выросли, но в меньшей степени, чем у тренировавшихся пациентов. К 12-му месяцу наблюдения в группе «О» продолжительность ФН превосходила таковую в группе «К» на 1,7 раза ($p<0,05$), пороговая мощность выполненной ФН и общий объем выполненной физической работы были выше в 2 раза ($p<0,05$). Показатель экономичности работы сердца по двойному произведению (ДП) достоверно увеличился только на фоне контролируемых ФТ на 5,3% ($p<0,05$) против отсутствия его динамики у не тренировавшихся. После ФТ у больных отмечались позитивные изменения в объемных показателях эхокардиографии. Также отмечалось благоприятное повышение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности на 10,8% ($p<0,05$), тогда как в группе «К» имелся рост уровня ХС липопротеидов низкой плотности к 12-му месяцу наблюдения на 13,8% ($p<0,05$). У больных группы «О» частота приступов стенокардии в течение года не изменилась, тогда как в группе «К» достоверно увеличилась на 77,7% ($p<0,05$). Участие больных АГ, перенесших ОИМ и ЧКВ, в программе комплексной реабилитации (образовательная Школа + ФТ) приводило к улучшению клинического состояния у 18 (58,1%) больных против 5 (16,1%) больных в группе «К» ($p<0,01$). Ухудшение клинического состояния произошло только у 7 (22,6%) больных группы «К» при отсутствии данной динамики у больных группы «О» (0 пациентов; $p<0,05$).

Выводы. Применение короткого курса ФТ в сочетании с образовательной программой в рамках Школы позволило улучшить клиническое состояние больных АГ и ИБС после ЧКВ в отдаленные сроки наблюдения.

Ключевые слова: реабилитация, чрескожное коронарное вмешательство, острый инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония.

✉ mbubnova@gnicpm.ru

Comprehensive medical rehabilitation program after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction in patients with coronary heart disease and arterial hypertension: efficacy, safety, and the results of remote monitoring

M.G.Bubnova^{✉1}, D.M.Aronov¹, V.B.Krasnitskiy¹, N.K.Novikova¹, I.F.Matveeva¹, D.G.Ioseliani²

¹State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigsky per., d. 10, p. 3;

²Scientific and Practical Center of interventional cardiology, Department of Health in Moscow. 101000, Russian Federation, Moscow, Sverchkov per., d. 5

Objective. To evaluate the clinical effects and safety of an integrated rehabilitation program, appointed in the early stages of acute myocardial infarction (AMI) after percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with arterial hypertension (AH), the analysis of the results at 1 year and 5 years.

Material and methods. The study included men (n=62), acute myocardial infarction and undergone PCI in the period from 1 to 8 weeks after surgery. After initial clinical and instrumental examination, patients were randomized in 2 groups:

- basic "O" group (n=31), where patients were engaged in the educational program "School for patients after acute myocardial infarction" (hereinafter – School) with the involvement of controlled physical training (PT) and uncontrolled (at home) FT (FT_{dom});
- control "K" group (n=31), where patients were only trained in the School of Education with a recommendation to participate in uncontrolled FT_{dom}. The patients were examined at the time of inclusion, 1,5, 4, 6 and 12 months. After 5 years, a telephone survey of patients in order to assess their clinical status.

The Results. According to the results of exercise test (FN) at 6 and 12 months in the "O" significantly increased physical performance indicators: the duration of FN, its threshold power and total work performed. In the group of "K" after PCI, these figures also significantly increased, but to a lesser extent than in trained patients. By the 12th month in the "About" FN duration greater than that seen in the group "K" by 1.7 times ($p<0.05$), the threshold power made FN and the total amount of physical work performed were 2-fold higher ($p<0.05$). Efficiency of the heart rate to double product (DP) was significantly increased only in the background controlled by FT by 5,3% ($p<0.05$) against the lack of its dynamics in untrained. After FT patients noted positive changes in volume terms echocardiography. Also noted a positive increase in cholesterol (TC) high density lipoprotein to 10,8% ($p<0.05$), while in group "C" had a growth of low-density lipoprotein cholesterol at 12 months of follow-up 13,8% ($p<0.05$). Patients of group "O" frequency of angina attacks during the year has not changed, whereas in group "C" significantly increased by 77,7% ($p<0.05$). Participation of patients with hypertension, acute myocardial infarction and PCI in complex rehabilitation program (Education School + FT) resulted in clinical improvement in 18 (58,1%) patients compared with 5 (16,1%) patients in the "K" ($p<0.01$). The deterioration of the clinical condition occurred only in 7 (22,6%) patients of the "K" in the absence of the dynamics in patients of group "O" (0 patients; $p<0.05$).

Conclusions. The use of a short course of TF in conjunction with the educational program within the School has improved the clinical condition of patients with hypertension and coronary artery disease after PCI in the long-term follow.

Key words: rehabilitation, percutaneous coronary intervention, acute myocardial infarction, coronary heart disease, hypertension.

✉ mbubnova@gnicpm.ru

Несмотря на достижения современной медицины, ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается основной причиной преждевременной смерти населения в экономически развитых странах и выходит уже на первые позиции в некоторых развивающихся странах. По инвалидизирующим последствиям ИБС занимает пятую позицию среди всех заболеваний, но к 2020 г. может выйти на первое место [1]. Для Российской Федерации, где заболеваемость и смертность от ИБС среди трудоспособного населения в несколько раз выше, чем в других европейских странах, эта проблема особенно актуальна [2]. В этой связи разработка, совершенствование и внедрение в практическое здравоохранение программ реабилитации и вторичной профилактики приобретает большое медико-социальное значение. Развитие реабилитационно-профилактического направления в XXI в. становится приоритетной задачей современной кардиологии и общества в целом.

По материалам целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» среди больных ИБС высока распространенность АГ (до 80%). Проблема осложняется неэффективностью контроля данного заболевания. По результатам российского исследования ПЕРСПЕКТИВА у больных, страдающих стабильной стенокардией и АГ, целевой уровень артериального давления (АД) <140/90 мм рт. ст. определялся лишь у 31,7% пациентов [3]. Это несмотря на то, что подавляющее большинство больных получали антигипертензивные препараты: β-адреноблокаторы (β-АБ) – 78,5% больных, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – 74,7%, антагонисты кальция – 53,3%, блокаторы рецепторов ангиотензина – 9,5% и диуретики – 10,2%.

Известно, что АГ утяжеляет клиническое течение ИБС и острый инфаркт миокарда (ОИМ), а также является ведущим фактором развития мозгового инсульта. От величины АД в значительной мере зависят риск развития повторных острых коронарных событий (ОКС) и показатели смерти от ИБС.

К настоящему времени накоплена большая доказательная база эффективного использования при ОИМ эндоваскулярных технологий чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). Применение ЧКВ существенно сокращает сроки пребывания пациента с ОИМ на стационарной койке. Однако пациенты с ОИМ даже после успешной ЧКВ, приводящей к улучшению их клинического состояния и качества жизни (КЖ), должны вовлекаться в комплексные программы медицинской реабилитации, поскольку у них остается высоким риск прогрессирования атеросклероза в пораженных коронарных артериях (КА), стентах и вовлечения в этот процесс новых участков сосудистого русла.

Доказанная хорошая эффективность ЧКВ при ОИМ расширяет диапазон пациентов для интервенции на КА. Больные, подвергнутые ЧКВ на современном этапе, различаются по исходному клиническому состоянию, «остаточной» стенокардии, признакам сердечной недостаточности (СН), количеству сопутствующих факторов риска и коморбидности.

Особенностью современных программ медицинской реабилитации является их комплексность, доступность и этапность. Трехэтапный процесс реабилитации осуществляется мультидисциплинарной командой.

С учетом настоящих реалий сокращение сроков госпитализации больных ОИМ, леченных ЧКВ, и возможность их быстрого возвращения к работе требуют дальнейшего изучения различных аспектов кардиореабилитации. В этой связи интерес представляет применение контролируемых коротких комплексных программ медицинской реабилитации с последующим переходом на неконтролируемые (домашние) физические тренировки (ФТ). Также остаются нерешенными вопросы безопасности физической реабилитации у пациентов, перенесших ОИМ и ЧКВ в условиях сопутствующей патологии, например при АГ.

Показатель	Группа «О» (n=31)	Группа «К» (n=31)
ОИМ в анамнезе (n, %)	13 (41,9)	7 (22,6)
СН (n, %)	11 (35,5)*	5 (16,1)
СД (n, %)	5 (16,1)	3 (9,7)
Терапия:		
Нитраты, %	48,4	36,7
β-АБ, %	90,3	93,3
Ингибиторы АПФ, %	90,3*	66,7
Антагонисты кальция, %	25,8	26,7
Ацетилсалициловая кислота, %	100	100
Клопидогрел, %	83	85
Статины, %	87	90

*p<0,05 – достоверные различия между группами.

Целью исследования было оценить краткосрочные (до 6 мес) клинические эффекты и безопасность комплексной программы медицинской реабилитации, назначаемой в ранние сроки ОИМ после ЧКВ больных АГ, а также проанализировать результаты вмешательств через 1 год и 5 лет.

Материал и методы

В исследование включались мужчины (n=62), перенесшие ОИМ и подвергнутые ЧКВ. Пациенты включались в исследование через 1 нед с момента выполнения ЧКВ. Все пациенты страдали АГ и подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения пациентов в исследование были: ОИМ до 1 нед, ранняя послеоперационная стенокардия, аневризма аорты и левого желудочка (ЛЖ), серьезные нарушения сердечного ритма и проводимости, выраженная СН, уровень АД выше 180/100 мм рт. ст., сужение внутреннего диаметра сонных артерий 50% и более, синдром перемежающейся хромоты, рецидивирующие тромбоэмболические осложнения, сахарный диабет (СД) тяжелого течения, морбидное ожирение, сопутствующие заболевания, мешающие проведению ФТ.

После исходного клинико-инструментального обследования больные ОИМ, леченные ЧКВ, в сочетании с АГ были рандомизированы в 2 группы:

- основную группу «О» (n=31; средний возраст 55,9±6,9 года), где больные занимались по программе: образовательная «Школа для больных, перенесших ОИМ» (далее – Школа), контролируемые ФТ (ФТ_{контр}) и неконтролируемые (в домашних условиях) ФТ (ФТ_{дом});
- контрольную группу «К» (n=31; средний возраст 53,1±8,2 года), где больные проходили только обучение в образовательной Школе с рекомендацией выполнения неконтролируемых ФТ_{дом}.

Содержание комплексной кардиореабилитационной программы:

1. Занятия в образовательной Школе под руководством врача-кардиолога в группах (по 6–10 человек) 1–2 раза в неделю, продолжительностью 60–80 мин, в течение 5 нед.
2. Контролируемые ФТ (по методике Д.М.Аронова [4]) под врачебным контролем (через 1 нед после ЧКВ по поводу ОИМ) продолжительностью до 60 мин, в группах (по 6–10 человек), 3 раза в неделю, на протяжении 1,5 мес; программа ФТ состояла из комплекса гимнастических упражнений и велотренировок на механических велотренажерах фирмы Tunturi (Финляндия) в режиме умеренной интен-

сивности: 50–60% от индивидуальной пороговой мощности ФН.

3. Неконтролируемые ФТ_{дом} включали в себя комплексы гимнастических упражнений (по методике Д.М.Аронова и соавт.), предлагались больным в виде распечаток или учебного видеофильма и рекомендовались к выполнению в течение года наблюдения.

Больные обследовались на момент включения, через 1,5, 4, 6 и 12 мес. Через 5 лет был проведен телефонный опрос больных с целью оценки их клинического статуса.

План обследования больных включал: сбор анамнеза; физикальный осмотр – измерение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрические характеристики; электрокардиографию (ЭКГ) покоя в общепринятых XII отведениях; эхокардиографию (ЭхоКГ) на ультразвуковом сканере «Acuson 128XP/10» (США) по стандартной методике, с определением линейных и объемных показателей сердца, объемные показатели и фракции выброса (ФВ) ЛЖ определялись по методу Симпсона; велоэргометрическая проба (ВЭМ-проба) на велоэргометре «Schiller SDS 200» (Швейцария) по непрерывно ступенеобразно возрастающей методике с увеличением на 25 Вт (150 кгм/мин) каждые 3 мин до достижения клинических или ЭКГ-критериев прекращения нагрузки (Всемирная организация здравоохранения, 1973; Д.М.Аронов, 1995), или субмаксимальной ЧСС (K.Andersen, 1971) со скоростью педалирования 60 оборотов в минуту. Величина «двойного произведения» (ДП) в усл. ед.: ДП=ЧССбистолическое АД (САД)/100. Экономичность работы сердца при ФН по ДП (в кДж/усл. ед.) рассчитывали по формуле: отношение объема выполненной работы сердца (А, кДж) к среднему приросту ДП за период нагрузки ($ДП_{сум} = [ДП_{макс} - ДП_{покоя}] \times t + T/2$).

Лабораторные методы исследования: объект исследования – кровь из локтевой вены; сыворотку крови получали центрифугированием при 3000 об./мин в течение 15 мин цельной крови, взятой у пациента утром натощак (после 12–14-часового голодания) из локтевой вены.

Содержание в сыворотке крови общего холестерина (ХС) и триглицеридов определяли на автоанализаторе «Mars» (Корея) с помощью ферментативных диагностических наборов; уровень ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определяли тем же методом, что и общий ХС в супернатанте после осаждения из сыворотки крови липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности смесью фосфовольфрамата натрия с

0,5 М хлоридом магния. Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W.Friedwald и соавт. (1972 г.); показатели липидного спектра крови выражались в ммоль/л.

Исследования методом тестирования: опросник по двигательной активности (ОДА) ОДА23+ (по В.Б.Красницкому, Д.М.Аронову, М.Г.Бубновой); опросник по диете, опросник КЖ (по Д.М.Аронову, В.П.Зайцеву, 1982; 2002) [5, 6].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ SAS (Statistical Analysis Systems, SAS Institute, USA). Данные представлены в виде средних арифметических значений (M) и среднего квадратичного отклонения (s). Достоверность различий оценивали с помощью парного и непарного t -критерия Стьюдента, а также критерия χ^2 . Различия, при которых $p < 0,05$, рассматривали как статистически значимые.

Результаты и их обсуждение

Исходная характеристика больных 2 групп, включенных в исследование, с анализом сопутствующей патологии и поддерживающей терапии представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, больные группы «О» чаще переносили ОИМ в прошлом, страдали СН и принимали ингибиторы АПФ. Количество пациентов, получавших нитраты, уменьшилось в группе «О» через 6 мес наблюдения на 73% ($p < 0,005$) и через 12 мес на 60% ($p < 0,02$). В группе «К» оно не изменилось на протяжении 12 мес наблюдения.

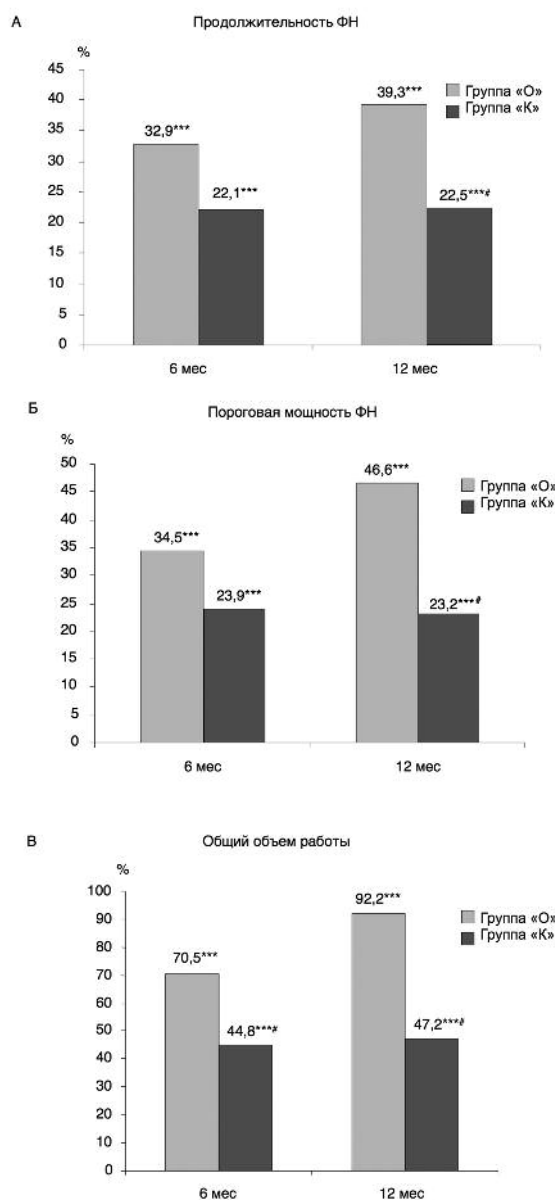
Больных групп «О» и «К» в исследовании на протяжении всего периода наблюдения не различали по уровню АД: исходно $116 \pm 12 / 76 \pm 11$ мм рт. ст. vs $117 \pm 16 / 76 \pm 10$ мм рт. ст. ($p > 0,05$), через 6 мес $117 \pm 11 / 74 \pm 7$ мм рт. ст. vs $118 \pm 15 / 75 \pm 9$ мм рт. ст. ($p > 0,05$) и через 12 мес $116 \pm 12 / 74 \pm 6$ мм рт. ст. vs $116 \pm 13 / 74 \pm 9$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). Также не было отмечено различий между группами в значении ЧСС в течение 12 мес наблюдения.

Динамика показателей физической работоспособности

По результатам ВЭМ-пробы через 6 и 12 мес в группе «О» после ФТ_{контр} достоверно увеличились такие показатели физической работоспособности (ФРС), как продолжительность ФН, ее пороговая мощность и общий объем выполненной физической работы (рис. 1). В группе «К» после ЧКВ эти показатели через 6 и 12 мес также достоверно выросли, но в меньшей степени, чем у тренировавшихся (см. рис. 1). Наиболее заметные достоверные различия между группами обнаруживались через 12 мес наблюдения: в группе тренировавшихся больных продолжительность ФН при ВЭМ-пробе превосходила таковую величину в группе «К» в 1,7 раза ($p < 0,05$), пороговая мощность выполненной ФН и общий объем выполненной физической работы были выше в 2 раза ($p < 0,05$). Сохранение до 12 мес наблюдения позитивного влияния ФТ_{контр} на основные показатели ФРС является благоприятным фактом в улучшении клинического состояния пациента.

Такой показатель, как экономичность работы сердца по ДП, отражающий физические возможности человека выполнять большую работу при меньшем потреблении кислорода организмом, у больных АГ, перенесших ОИМ и ЧКВ, достоверно увеличился только на фоне ФТ_{контр} с $0,93 \pm 0,33$ исходно до $0,98 \pm 0,29$ кДж/усл. ед. к 12-му месяцу (т.е. на 5,3%;

Рис. 1. Динамика (Δ , %) показателей ФРС от исходного значения за период наблюдения больных ИБС и АГ, перенесших ЧКВ по поводу ОИМ.



Примечание. *** $p < 0,001$ по отношению к исходному значению; # $p < 0,05$ – сравнение между группами.

$p < 0,05$) против отсутствия его динамики у нетренировавшихся пациентов (соответственно $1,01 \pm 0,45$ и $1,01 \pm 0,48$ кДж/усл. ед.; $p > 0,05$).

Таким образом, короткий курс ФТ_{контр} (1,5 мес) в рамках программы реабилитации больных АГ, перенесших ОИМ и подвергнутых ЧКВ, благоприятно повлиял на основные показатели ФРС, привел к развитию достаточно выраженного адаптивно-тренировочного эффекта и обеспечивал лучшее физическое состояние пациента в течение последующего годичного наблюдения.

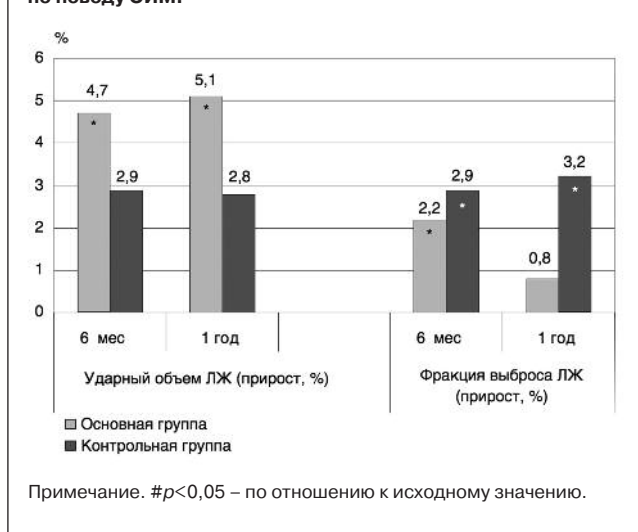
Динамика структурно-геометрических и линейных параметров по ЭхоКГ

Исходно у больных группы «О» конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО) ЛЖ превышали таковые значения больных из группы «К»: соответственно, 146 ± 14 мл vs 137 ± 16 мл ($p < 0,05$) и 70 ± 12 мл vs 61 ± 13 мл ($p < 0,05$).

Таблица 2. Данные анкетирования и опросов больных в исследовании

Показатель	Исходно			Через 1 год		
	Группа «О»	Группа «К»	Между группами сравнение	Группа «О»	Группа «К»	Между группами сравнение по Δ , %, p
ДА, баллы	75±17	68±17	НД	79±14*	77±18**	НД
Диета, баллы	70±9	68±6	НД	75±5**	75±6*	НД
КЖ, баллы	-7,8±5,0	-5,2±3,8	$p<0,05$	-6,7±6,0	-3,7±4,5*	НД
Количество приступов стенокардии в нед в пересчете на 1 человека	0,29±0,69	0,27±0,64	НД	0,37±0,72	0,48±1,19*	НД
Количество таблеток НТГ в нед в пересчете на 1 человека	0,10±0,40	0,12±0,43	НД	0,11±1,49	0,16±0,62*	НД

Примечание. НД – недостоверно. * $p<0,05$; ** $p<0,01$ – по отношению к исходному значению.

Рис. 2. Динамика (Δ , %) УО и ФВ ЛЖ от исходного значения за период наблюдения больных ИБС и АГ, перенесших ЧКВ по поводу ОИМ.

Достоверных различий по исходной величине ударного объема (УО) ЛЖ и ФВ ЛЖ между группами обнаружено не было.

После курса ФТ_{контр} объемные показатели ЛЖ у больных группы «О» достоверно улучшились: отмечалось увеличение УО ЛЖ к 6 и 12-му месяцу, а ФВ ЛЖ – к 6-му месяцу с сохранением положительного эффекта до 12 мес (рис. 2). Кроме того, у больных после ФТ_{контр} к 6-му месяцу достоверно уменьшился КСО ЛЖ (на 3,4%; $p<0,05$) с сохранением данного позитивного эффекта к 12 мес.

У нетренировавшихся больных АГ, перенесших ОИМ и леченных ЧКВ, через 6 мес тоже наблюдалось благоприятное увеличение ФВ ЛЖ (на 2,2%; $p<0,05$) с сохранением эффекта к 12-му месяцу, но при отсутствии положительных изменений других ЭхоКГ-параметров.

Очевидно, что включение больных ИБС и АГ, перенесших ЧКВ по поводу ОИМ, в программу физической реабилитации ведет к улучшению сократительной функции ЛЖ (увеличению ФВ), его структурно-геометрических параметров (уменьшение КСО и КДО) с увеличением УО – показателя центральной гемодинамики. У больных, не вовлеченных в процесс реабилитации на ранней стадии после ОИМ и ЧКВ, происходит только определенное улучшение сократительной функции ЛЖ за счет некоторого повышения ФВ ЛЖ. Можно полагать, что даже короткий курс (1,5 мес) ФТ_{контр} – это определенный толчок для начала положительных структурно-функциональных изменений в сердце, способных сохраняться в течение годичного наблюдения за пациентами.

Динамика показателей липидного транспорта

В исследовании подавляющее большинство пациентов с АГ и ИБС после ЧКВ принимали статины: исходно в группе «О» – 87% пациентов и в группе «К» – 90% пациентов, к 6 и 12-му месяцу 97 и 96% пациентов соответственно.

Участие больных в программе медицинской реабилитации, основанной на ФТ_{контр} и ФТ_{дом}, предотвращало рост уровня ХС ЛПНП (исходно $3,1\pm 1,1$ ммоль/л и через 12 мес $3,0\pm 0,7$ ммоль/л; $p>0,05$) на фоне положительного повышения (на 10,8%) уровня антиатерогенного ХС ЛПВП (с $1,05\pm 0,14$ до $1,17\pm 0,26$ ммоль/л; $p<0,05$). У больных группы «К», наоборот, содержание ХС ЛПНП в сыворотке крови к 12-му месяцу наблюдения достоверно повысилось на 13,8% ($p<0,05$).

При этом процент больных с целевым уровнем ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л) составил: исходно 47% в группе «О» vs 36% в группе «К» ($p>0,05$), через 6 мес 55% vs 25% ($p<0,05$) соответственно, и через 12 мес 40% vs 22% ($p<0,05$) соответственно.

Итак, вовлечение в программу ФТ_{контр} больных ИБС и АГ, перенесших ОИМ и ЧКВ, обеспечивает лучшую приверженность терапии статинами с позитивными сдвигами в системе как прямого, так и обратного транспорта ХС.

Анализ данных анкетирования и опроса больных

В исследовании проводилось изучение ДА, характера питания и КЖ больных методом анкетирования и опроса (табл. 2). ДА, оцениваемая в баллах, достоверно увеличилась в обеих группах в равной степени: на 11,6% в группе «О» ($p<0,05$) и на 15% ($p<0,01$) в группе «К».

Этому могло способствовать обучение больных в Школе, в которой отдельное занятие было посвящено вопросам повышения ежедневной ДА и участию больных в программах ФТ, проводимых в домашних условиях. Оказалось, что ФТ_{дом} занимались к 6-му месяцу 57% пациентов из группы «О» и 50% больных из группы «К», а к 12-му месяцу 43 и 37% больных соответственно.

Следует отметить, что пациенты обеих групп придерживались рекомендуемых в рамках образовательной Школы принципов антиатеросклеротического питания, о чем свидетельствует повышение среднего балла по опроснику, изучающему характер питания (см. табл. 2).

Исходно больные группы «О» хуже оценивали свое КЖ, чем больные группы «К» (см. табл. 2). При дальнейшем наблюдении у тренировавшихся больных отмечалось достоверное улучшение показателей КЖ с повышением среднего балла от исходного к 6-му месяцу на 14,1% ($p<0,05$) и к 12-му месяцу на 26,9% ($p<0,05$). У больных из группы «К» также имелось до-

стойверное улучшение показателей КЖ к 6-му месяцу на 23,1% ($p < 0,05$) и к 12-му месяцу на 28,8% ($p < 0,05$).

Как видно из табл. 2, у больных группы «О» частота приступов стенокардии в течение года не изменилась, тогда как в группе «К» достоверно увеличилась на 77,7% ($p < 0,05$). Также у больных группы «К» к 12-му месяцу отмечалось статистически значимое повышение потребления нитроглицерина на 33,3% ($p < 0,05$).

Исходы болезни через 1 год и 5 лет от начала исследования

В обеих группах на протяжении 12 мес наблюдения не было зафиксировано ни одного случая досрочного выбывания пациентов из исследования, как и случаев смерти от сердечно-сосудистых причин.

Участие в программе комплексной медицинской реабилитации (образовательная Школа + ФТ_{контр} + ФТ_{дом}) больных АГ, перенесших ОИМ и ЧКВ, приводило через 12 мес к улучшению клинического состояния у 18 (58,1%) больных vs 5 (16,1%) больных в группе «К» ($p < 0,01$). Отсутствии динамики клинического состояния имелось у 13 (41,9%) больных группы «О» vs 19 (61,3%) больных группы «К» ($p < 0,001$). Важно отметить, что ухудшение клинического состояния произошло только у больных группы «К», у 7 (22,6%) при отсутствии таковой динамики у больных группы «О» (0 пациентов; $p < 0,05$).

За 12 мес наблюдения у больных группы «О» не было ни одной госпитализации в стационар (0 случаев) в связи с обострением ИБС или АГ vs 4 случая у больных группы «К» ($p < 0,05$), а также ни одного (0 случаев) повторного ЧКВ в связи с развитием повторного ОИМ или рестеноза vs 6 случаев в группе «К» ($p < 0,05$). Очевидно, что это одно из главных доказательств обоснованности вовлечения большего числа больных в комплексную программу кардиореабилитации на современном этапе, в том числе после успешного выполнения высокотехнологичных вмешательств на сосудах сердца.

Такую разницу в результатах между группами в определенной степени объясняет анализ результатов контрольной коронароангиографии через 6 мес у больных, согласившихся ее повторить. В группе «О» таких больных оказалось 10 человек и в группе «К» – 13 человек. У больных группы «О» не было отмечено увеличения показателя, отражающего суммарное сужение просвета КА, напротив, у больных из группы «К» этот показатель достоверно увеличился на 20% ($p < 0,05$).

Через 5 лет связь по телефону была установлена с 51 (82,3%) пациентом, при этом из группы «О» с 27 (87%) больными и из группы «К» с 24 (77%) больными. Оказалось, что за пятилетний период умерли из группы «О» 3 (10%) пациента и из группы «К» – 6 (19%) пациентов. Сердечно-сосудистые события перенесли 2 (7,4%) пациента из группы «О» и 2 (8,3%) – из группы «К».

Сведения об авторах

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

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

Красницкий Владимир Борисович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. кардиологической реабилитации отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ ГНИЦ ПМ

Новикова Наталья Константиновна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. кардиологической реабилитации отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ ГНИЦ ПМ

Матвеева Инна Федоровна – мл. науч. сотр. лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ ГНИЦ ПМ

Иоселиани Давид Георгиевич – д-р мед. наук, проф., дир. научно-производственного Центра интервенционной кардиоангиологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Таким образом, вовлечение больных АГ и ИБС после ЧКВ в программы ФТ_{контр}, ФТ_{дом} и образовательной Школы достоверно улучшает их клиническое состояние и предупреждает развитие сердечно-сосудистых событий. При этом в отличие от других исследований такой значимый эффект удавалось достичь на фоне короткого (1,5 мес) курса ФТ_{контр}.

Заключение

Результаты проведенного клинического рандомизированного исследования позволили сформулировать важные позиции по вовлечению больных АГ, перенесших ОИМ и подвергнутых ЧКВ, в комплексные программы реабилитации на этапе поликлиники. При этом убедительно была продемонстрирована безопасность назначения ФТ_{контр} умеренной интенсивности в условиях поликлиники в сроки более ранние (от ОИМ и ЧКВ), чем общепринято.

Литература/References

1. Murray CJ, Lopez AD, Jamison DT. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bull World Health Organ* 1994; 72: 495–509.
2. Levi F et al. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart* 2002; 88: 119–24.
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 практике. Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА. Ч. I. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2010; 6: 47–56. / Bubnova M.G., Aronov D.M., Oganov R.G. i dr. *Klinicheskaja kharakteristika i obshchie podkhody k lecheniju pacientov so stabil'noj stenokardiej v real'noj praktike. Rossijskoe issledovanie PERSPEKTIVA. Ch. I. Kardiovask. ter. i prof.* 2010; 6: 47–56. [in Russian]
4. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Красницкий В.Б. и др. Современные методы реабилитации больных КВС на постстационарном (диспансерно-поликлиническом) этапе. Пособие для врачей. М., 2004. / Aronov D.M., Bubnova M.G., Krasnitskii V.B. i dr. *Sovremennye metody rehabilitatsii bol'nykh KVS na poststacionarnom (dispanserno-poliklinicheskom) etape. Posobie dlja vrachej.* M., 2004. [in Russian]
5. Аронов Д.М., Зайцев В.П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология.* 2002; 5: 92–5. / Aronov D.M., Zaitsev V.P. *Metodika otsenki kachestva zbizni bol'nykh s serdechno-sosudistymi zabolovanijami. Kardiologija.* 2002; 5: 92–5. [in Russian]
6. Красницкий В.Б., Аронов Д.М., Джанхотов С.О. Изучение физической активности у больных ИБС с помощью специализированного Опросника двигательной активности «ОДА-23+». *Кардиоваск. тер. и проф.* 2011; 8: 90–7. / Krasnitskii V.B., Aronov D.M., Dzbankbotov S.O. *Izuchenie fizicheskoj aktivnosti u bol'nykh IBS s pomoshch'ju spetsializirovannogo Oprosnika dvigatel'noi aktivnosti «ODA-23+». Kardiovask. ter. i prof.* 2011; 8: 90–7. [in Russian]

Медико-психологическая и социальная реабилитация больных с инфарктом миокарда

М.Б.Байсултанова[✉], А.А.Эльгаров, Л.В.Бетуганова, М.А.Эльгаров, М.А.Калмыкова
ФГБОУ ВПО Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова
Минобрнауки России, Нальчик. 360000, Россия, Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173

Установлена эффективность комплексной терапии больных, перенесших инфаркт миокарда с хронической сердечной недостаточностью; показано благоприятное влияние авторского мониторинга на медико-психологические и социальные аспекты реабилитации постинфарктных лиц, особенностью которого является индивидуальная и комплексная психолого-образовательная программа медицинского просвещения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, медико-социальная реабилитация, эффективность.

✉ maratusnn@mail.ru

Medical psychological and social rehabilitation in patient with myocardial infarction

M.B.Baysultanova[✉], A.A.Elgarov, L.V.Betuganova, M.A.Elgarov, M.A.Kalmykova
Kh.M.Berbeov's Kabardino-Balcarian state university. 360000, Russian Federation, KBR, Nalchik,
ul. Chernyshevskogo, d. 173

Complex therapy effectiveness in patients with myocardial infarction and chronic heart failure is established; authors monitoring positive influence on medical psychological and social aspects of rehabilitation in post infarction patients is shown, using as monitoring core individual and complex medical psychological educational program.

Key words: myocardial infarction, medical social rehabilitation, effectiveness.

✉ maratusnn@mail.ru

Острые формы ишемической болезни сердца (ИБС), прежде всего инфаркт миокарда (ИМ) – самые частые причины смерти и нарушения трудоспособности мужчин и женщин вплоть до декомпенсации [1–5]. Риск внезапной сердечной смерти в течение первого года после перенесенного ИМ самый высокий, что обусловлено развитием жизнеугрожающих состояний, в том числе злокачественных желудочковых аритмий [6]. Несмотря на снижение госпитальной смертности при остром ИМ, оптимизацию вторичной профилактики, включая расширение показаний кардиохирургических вмешательств, в настоящее время летальность остается высокой, у 27–60% больных развивается сердечная недостаточность (СН), выявляются желудочковые аритмии (до 90%). Наряду с этим в последние годы отмечается значительный рост хронической СН (ХСН), что обусловлено не только хроническими формами ИБС, но и артериальной гипертензией (АГ), нарушениями ритма сердца (НРС), в том числе мерцательной аритмией, и сахарным диабетом [7, 8]. При ХСН прогноз значительно хуже, чем при большинстве злокачественных новообразований [9]. В этой связи поиск эффективных методов управления психосоматическим статусом больных с ИМ, имея в виду медико-психологическую и социальную реабилитацию, является важной научно-практической задачей. Ее решение возможно при своевременной диагностике ИМ, адекватном лечении (стационарный этап), реализации комплекса мероприятий по восстановлению здоровья пациентов, перенесших ИМ, включая

санаторный период реабилитации, способы повышения уровня медицинских знаний и мотивации выполнять систематически и в полном объеме врачебные и психологические рекомендации [10].

Цель – изучить эффективность комплексной терапии постинфарктных больных с ХСН.

Материал и методы

Осуществлен медико-психологический мониторинг 89 постинфарктных больных – мужчин (n=49, средний возраст 64,7±5,9 года) и женщин (n=40, средний возраст 67,1±5,3 года) с ХСН I и II функционального класса в течение 9 мес – основная группа (ОГ). С учетом метода лечения были сформированы 2 группы:

- 1-я – 45 человек (26 мужчин и 19 женщин) получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ (Престариум 5 мг 1 раз в сутки) и β-адреноблокаторы (Небилет 2,5 мг/сут);
- 2-я – 44 человека (23 мужчины и 21 женщина) – ИАПФ (Престариум) и ивабрадин.

Общими для пациентов обеих групп наблюдения были психологические (консультация психолога, наблюдение в динамике), двигательные (терренкур), пищевые и поведенческие рекомендации. Принципиальных различий по клиническим, психопатологическим, социальным характеристикам, коморбидности между больными 2 групп не было: стенокардия напряжения (СКН) наблюдалась у всех пациентов обеих групп, АГ – у 26 (57,8%) лиц 1-й и 25 (56,8%) – 2-й. В течение периода наблюдения по разным причинам выбыли 6 человек (4 мужчины и

2 женщины) из 1-й группы и 5 (3 мужчины и 2 женщины) – из 2-й. Кроме этого, в рамках медико-психологического мониторинга лиц с ИМ реализовано восстановительное лечение 39 мужчин и 28 женщин в специализированном санаторном отделении курорта Нальчик. Контрольную группу (КГ) составили 43 мужчины и 35 женщин, отказавшихся от активного наблюдения сразу или в течение первых 3 мес после развития ИМ. По возрасту, полу, клинике ИМ, включая осложнения, срокам обращения за помощью 78 постинфарктных больных КГ не отличались от больных ОГ.

Результаты и обсуждение

Через 14 дней лечения пациенты обеих групп отметили улучшение общего состояния, сглаживание или уменьшение жалоб на приступы СКН, боли и тяжесть в области сердца, чувство перебоев и сердцебиение, головные боли, головокружение, одышку при нагрузке, отеки (пастозность) стоп, плохой сон, раздражительность, беспокойство и тревогу. Признаки непереносимости лекарств не отмечались. Динамика клинических, инструментальных характеристик постинфарктных больных с ХСН I и II функционального класса в процессе лечения и эффективность представлены в таблице.

Приведенные в таблице результаты свидетельствуют о достаточно высокой эффективности использованных методов фармакотерапии постинфарктных больных. В целом терапевтическая цель достигнута у 23 (88,5%) человек 1-й и 96,0% – 2-й группы, что подчеркивает значение систематического использования основных лекарственных средств, включая относительно новый препарат ивабрадин (Кораксан), при осуществлении комплексного медико-психологического мониторинга лиц, перенесших ИМ, в том числе специального образования и просвещения последних. Следует отметить более выраженную результативность при использовании ивабрадина, что согласуется с результатами исследований [11–15], обнаруживших достоверно значимую эффективность фармакотерапии постинфарктных больных при включении относительно нового средства – блокатора If-каналов Кораксана при ИБС, АГ и ИМ. Сравнительная оценка данных наблюдения ОГ и КГ выявила благоприятное течение заболевания у первых в 75,0% наблюдений, а в КГ – достоверно ($p < 0,01$) меньше (36,7%), почти в 2 раза; при этом развитие осложнений – в 15,9 и 29,6% соответственно. Также показатели смертности – 9,1 и 28,4% ($p < 0,01$) – оказались выше ($p < 0,05$) в КГ, что убедительно подчеркивает значение системы мероприятий по вторичной профилактике ИМ, включая лекарственные и немедикаментозные способы, санаторное лечение, т.е. мониторинг лиц с постинфарктным кардиосклерозом в течение длительного времени. Благодаря динамическому мониторингу постинфарктных больных ОГ отмечены достоверные благоприятные изменения психосоматического статуса (сглаживание и/или уменьшение приступов СКН, головных болей, раздражительности, тревоги и депрессии, в том числе динамика показателей дополнительных инструментальных и психологических исследований) и проявлений ХСН, что согласуется с мнением [14–17] о важном значении реализации комплекса мероприятий, включая санаторный этап [10], в эффективном управлении психосоматическим статусом и уровнем здоровья указанных пациентов. В целом благо-

Динамика клинико-инструментальных параметров постинфарктных больных		
Динамика общеклинических и дополнительных (инструментальных) показателей	Группа, %	
	1-я (n=39)	2-я (n=39)
Приступы СКН		
Прекращение	15,4	23,1
Уменьшение	64,1	71,8
Без динамики	12,8	5,1
Прогрессирование	7,7	–
Симптомы АГ		
Исчезли	19,2	20,0
Уменьшились	65,4	72,0
Без динамики	11,5	8,0
Прогрессирование/ГК	3,8	–
Симптомы ХСН		
Исчезли	15,4	23,1
Уменьшились	71,8	74,3
Без динамики	7,7	2,6
Усилились	5,1	–
Аритмии, сердцебиение	75,0	75,0
Эпизоды/приступы НРС	75,0	75,0
Тревога, депрессия: исчезли/уменьшились	89,6	96,5
Достижение целевых уровней АД 26	88,5	96,0
Суточный профиль АД		
Нормализация	26,9	28,0
Улучшение	69,2	68,0
Без динамики	3,8	4,0
Ухудшение	–	–
ЭКГ-признаки СК		
Нормализация	34,6	36,0
С положительной динамикой	61,5	64,0
Без динамики	3,8	–
Ухудшение	–	–
СМ ЭКГ		
Ишемия миокарда	87,5	100,0
Эпизоды транзиторной ИМ	100,0	75,0
В том числе «немые»	75,0	50,0
Эпизоды НРС	75,0	50,0
В том числе «немые»	100,0	50,0
Эффективность	88,5	96,0
Значительное улучшение	15,4	16,0
Улучшение	50,0	56,0
Незначительное улучшение	19,2	20,0
Без перемен/ухудшение	3,8	4,0
Примечание. ЭКГ – электрокардиография.		

приятное течение постинфарктного кардиосклероза в ОГ отмечено у 75% больных, развитие осложнений – у 15,9% и летальный исход за время мониторинга – в 9,1% случаев, а в КГ обсуждаемые параметры оказались достоверно ($p < 0,01 < 0,001$) хуже: улучшение – в 36,7%, развитие осложнений – 29,6% и смертность – 28,4% случаев.

Представленные данные свидетельствуют о результативности комплексного медико-психологического мониторинга постинфарктных пациентов на госпитальном и амбулаторном этапах. Включение сана-

торного лечения и образовательного проекта (медицинское просвещение) в программу комплекса восстановительных методов реабилитации больных, перенесших ИМ, оказало существенное влияние на показатели психосоматического статуса, течение осложнений (ХСН) и состояние их трудоспособности. Из числа больных со стойкой утратой работоспособности – инвалидов II группы у 63% через 1 год установлена III группа, через 2 года у 1/2 (47%) из них группа инвалидности снята; к прежней работе вернулись 59,7% и трудоустроены остальные 20,3% лиц, перенесших ИМ. Эти сведения демонстрируют значительные возможности комплексного медико-психологического сопровождения постинфарктных пациентов с целью их реабилитации, что позволяет рекомендовать разработанный авторский проект для широкого применения в амбулаторно-поликлинической практике.

Заключение

Осуществленный комплексный медико-психологический мониторинг постинфарктных пациентов обеспечивает эффективное управление психосоматическим состоянием мужчин и женщин, перенесших ИМ, содействуя их медико-психологической и социальной реабилитации.

Литература/References

1. Курбанов Р.Д., Киякбаев Г.К. Инфаркт миокарда: прогноз жизни. Ташкент, 2001. / Kurbanov R.D., Kiiakbaev G.K. Infarkt miokarda: prognoz zhizni. Tashkent, 2001. [in Russian]
2. Ольбинская Л.И., Найманн Ю.И. Рациональная фармакотерапия хронической сердечной недостаточности с повышенной активностью эндотелина-1: место β-адреноблокатора небиволола. Кардиоваск. терапия и профил. 2007; 1 (6): 61–7. / Ol'binskaia L.I., Naimann Ju.I. Ratsional'naiia farmakoterapiia khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti s povyshenoi aktivnost'iu endotelina-1: mesto β-adrenoblokatora nebiolola. Kardiovask.terapiia i profil. 2007; 1 (6): 61–7. [in Russian]
3. Лебедева Н.Б., Лебедев О.В., Шаф Е.В. и др. Особенности психосоциального статуса больных инфарктом миокарда и их влияние на течение заболевания в зависимости от пола. Кардиоваск. терапия и профил. 2007; 1 (6): 28–33. / Lebedeva N.B., Lebedev O.V., Shaf E.V. i dr. Osobennosti psikhosotsial'nogo statusa bol'nykh infarktom miokarda i ikh vliianie na techenie zabolevaniia v zavisimosti ot pola. Kardiovask. terapiia i profil. 2007; 1 (6): 28–33. [in Russian]
4. Шилов А.М., Дулаева М.С. Хроническая сердечная недостаточность – особенности лечения. Кардиология. 2011; 9: 29–34. / Shilov A.M., Dulaeva M.S. Khronicheskaiia Serdechnaiia nedostatochnost' – osobennosti lecheniia. Kardiologia. 2011; 9: 29–34. [in Russian]
5. Antman EM, Hand M, Armstrong PW et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 210–47.
6. Гоголашвили Н.Г., Литвиненко М.В., Почикаева Т.Н. и др. Возможности препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в лечении больных с желудочковыми нарушениями ритма и инфарктом миокарда в анамнезе. Кардиология. 2011; 8: 28–31. / Gogolashvili N.G., Litvinenko M.V., Pochikaeva T.N. i dr. Vozmozhnosti preparata omega-3 polinenasyshchennykh zhirnykh kislot v lechenii bol'nykh s zheludochkovymi narusheniami ritma i infarktom miokarda v anamneze. Kardiologiia. 2011; 8: 28–31. [in Russian]
7. Агеев Ф.Т., Макарова Г.В., Патрушева И.Ф., Орлова Я.А. Эффективность и безопасность комбинации β-адреноблокатора бисопролола и ингибитора If-каналов ивабрадина у больных со стабильной стенокардией и хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология. 2010; 9: 22–26. / Ageev F.T., Makarova G.V., Patrusheva I.F., Orlova Ia.A. Effektivnost' i bezopasnost' kombinatsii β-adrenoblokatora bisoprolola i ingibitora If-kanalov ivabradina u bol'nykh so stabil'noi stenokardiei i khronicheskoi obstruktivnoi bolezniu legkikh. Kardiologiia. 2010; 9: 22–26 [in Russian]
8. Терещенко С.Н., Косицына И.В., Джагани Н.А. и др. Анализ клинико-демографических показателей пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваск. терапия и профил. 2011; 2 (10): 75–80. / Tereshchenko S.N., Kositsyna I.V., Dzhaiani N.A. i dr. Analiz kliniko-demograficheskikh pokazatelei patsientov s dekompensirovannoi khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Kardiovask. terapiia i profil. 2011; 2 (10): 75–80. [in Russian]
9. Акчурин П.С., Терещенко С.Н., Жиров И.В., Косицына И.В. Системы вспомогательного кровообращения в лечении сердечной недостаточности. Кардиология. 2010; 9: 51–6. / Akchurin P.S., Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., Kositsyna I.V. Sistemy vspomogatel'nogo krovoobrascheniia v lechenii serdechnoi nedostatochnosti. Kardiologiia. 2010; 9: 51–6. [in Russian]
10. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Иванова Г.Е. Организационные основы кардиологической реабилитации в России: современный этап. Кардиосоматика. 2012; 4: 5–11. / Aronov D.M., Bubnova M.G., Ivanova G.E. Organizatsionnye osnovy kardiologicheskoi reabilitatsii v Rossii: sovremennyi etap. Kardiosomatika. 2012; 4: 5–11. [in Russian]
11. Канорский С.Г., Трегулов В.Г., Минина Е.С., Лагутина О.Е. Альтернативная терапия ивабрадином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III функционального класса. Кардиология. 2011; 8: 39–45. / Kanorskii S.G., Tregubov V.G., Minina E.S., Lagutina O.E. Alternativnaia terapiia ivabradinom u patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu III funktsional'nogo klassa. Kardiologiia. 2011; 8: 39–45. [in Russian]
12. Кулешова Э.В. Эффективность селективного ингибитора If-каналов ивабрадина у больных стабильной стенокардией. Кардиоваск. терапия и профил. 2009; 5 (8): 16–21. / Kuleshova E.V. Effektivnost' selektivnogo ingibitora If-kanalov ivabradina u bol'nykh stabil'noi stenokardiei. Kardiovask. terapiia i profil. 2009; 5 (8): 16–21. [in Russian]
13. Лопатин Ю.М. От результатов исследования BEAUTIFUL к результатам исследования SHIFT: «прекрасная» возможность внести «изменение» в современные рекомендации. Кардиология. 2011; 5: 85–90. / Lopatin Ju.M. Ot rezul'tatov issledovaniia BEAUTIFUL k rezul'tatam issledovaniia SHIFT: «prekrasnaia» vozmozhnost' vnesti «izmenenie» v sovremennye rekomendatsii. Kardiologiia. 2011; 5: 85–90. [in Russian]
14. Fox K, Ford I, Steg PG et al. On behalf of the BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. Lancet 2008; 372: 817–21.
15. Fox K, Ford I, Steg PG et al. On behalf of the BEAUTIFUL investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular dysfunction (BEAUTIFUL): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 807–16.
16. Мареев В.Ю., Даниелян М.О. Кораксан в лечении ИБС и ХСН с синусовым ритмом в реальной клинической практике (КОРВЕТ). Материал IV Конференции Юга России. Ростов-на-Дону. 2013; 13–30. / Mareev V.Iu., Danielian M.O. Koraksan v lechenii IBS i KbSN s sinusovym ritmom v real'noi klinicheskoi praktike (KORVET). Material IV Konferentsii Iuga Rossii. Rostov-na-Donu. 2013; 13–30. [in Russian]
17. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской

амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Сердечная недостаточность. 2004; 1 (5): 1–5. / Ageev F.T., Danielian M.O., Mareev V.Iu. i dr. Bol'nye s

kbronicheskoj serdechnoi nedostatochnost'iu v rossiiskoi ambulatornoj praktike: osobennosti kontingenta, diagnostiki i lecheniia (po materialam issledovaniia EPOKhA-O-KhSN). Serdechnaia nedostatochnost'. 2004; 1 (5): 1–5. [in Russian]

Сведения об авторах

Байсултанова Марьям Борисовна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО КБГУ им. Х.М.Бербекова

Эльгаров Анатолий Адальбиевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО КБГУ им. Х.М.Бербекова

Бетуганова Лариса Вячеславовна – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВПО КБГУ им. Х.М.Бербекова

Эльгаров Марат Анатольевич – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. профилактической и автодорожной медицины ФГБОУ ВПО КБГУ им. Х.М.Бербекова. E-mail: maratusnn@mail.ru

Калмыкова Марьяна Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии ФГБОУ ВПО КБГУ им. Х.М.Бербекова

— * —

Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом типа 2: распространенность, прогноз

С.В.Какорин^{✉1}, И.А.Аверкова², А.М.Мкртумян²

¹ГБУЗ Городская клиническая больница №4 Департамента здравоохранения г. Москвы. 115093, Россия, Москва, ул. Павловская, д. 25;

²ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

В статье представлен литературный обзор распространенности, патогенеза и прогноза хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2). СД и ХСН приобретают статус эпидемии XXI в. и требуют от здравоохранения затрат на профилактику и лечение этих заболеваний. Применение современных фармакологических препаратов и инструментальных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивает продолжительность жизни и значительно улучшает качество жизни пациентов с ХСН как с нормальным углеводным обменом (УО), так и с СД 2. Однако риск сердечно-сосудистой смертности (ССС) у больных СД 2 по сравнению с имеющими нормальный УО остается на прежнем уровне. Стремительно растущая популяция больных СД 2 в скором времени изменит сложившиеся в последние годы представления улучшения прогноза лечения ССЗ. Нарушение ремоделирования миокарда при СД 2 обусловлено комбинацией факторов, связанных с диабетической кардиомиопатией, снижением метаболической активности кардиомиоцитов, недостаточным транспортом глюкозы в клетки, эндотелиальной дисфункцией, диабетической макро- и микроангиопатией, фиброзом миокарда, приводящих к нарушению наполнения левого желудочка и развитию ХСН. Инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) играют ключевую роль в патогенезе СД 2. Для улучшения результатов лечения, направленного на снижение риска ХСН у больных СД 2 и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), необходимо достижение традиционной первичной цели, а именно контроля гликемии. Так как ИР и компенсаторная ГИ играют ключевую роль в патогенезе СД 2 и тесно связаны с риском развития артериальной гипертензии и ССЗ, обусловленных атеросклерозом, то при лечении больных СД 2 и НТГ с ХСН необходимо применение препаратов, влияющих на ИР.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистая смертность, гипергликемия, гликозилированный гемоглобин, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия.

✉ kakorin-s@yandex.ru

Chronic heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, prognosis

S.V.Kakorin^{✉1}, I.A.Averkova², A.M.Mkrtumyan²

¹Moscow City Hospital №4. 115093, Russian Federation, Moscow, Pavlovskaya str., 25;

²Moscow State Medical Stomatological University named by A.I.Evdokimova of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaya, d. 20, building 1

The article presents a literature review of prevalence, prognosis and treatment of overt tactics of chronic heart failure (CHF) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Diabetes and heart failure acquire the status of the epidemic of the XXI century and require health care costs for prevention and treatment of these diseases. Application of modern pharmacological preparations and instrumental treatment of cardiovascular disease (CVD) increases life expectancy and improves the quality of life of patients with CHF as with normal carbohydrate metabolism (UO), and with type 2 diabetes. However, the risk of cardiovascular mortality (CAS) in patients with type 2 diabetes, compared to having a normal carbohydrate metabolism remains unchanged. The rapidly growing population of patients with type 2 diabetes will soon change this in recent years to improve representation treatment prognosis of cardiovascular disease. Violation of myocardial remodeling in type 2 diabetes is caused by a combination of factors associated with diabetic cardiomyopathy. Reduction of the metabolic activity of cardiomyocytes insufficient glucose transport into cells, endothelial dysfunction, diabetic macro and microangiopathy myocardial fibrosis leading to disruption of filling the left ventricle (LV) and the development of chronic heart failure.

Insulin resistance (IR) and compensatory hyperinsulinemia (GI) play a key role in the pathogenesis of type 2 diabetes. With effective treatment of chronic heart failure by cardiologists in patients with type 2 diabetes, affecting therapy with insulin resistance should be mandatory.

Key words: type 2 diabetes, chronic heart failure, cardiovascular mortality, hyperglycemia, glyated hemoglobin, insulin resistance, hyperinsulinemia, metformin, sulfonylurea medications, insulin.

✉ kakorin-s@yandex.ru

Актуальность изучения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2) обусловлена широкой распространенностью этих заболеваний, а также тем, что СД 2 ассоциируется с увеличением риска

развития ХСН. Из года в год число этих больных увеличивается [1]. Однолетняя смертность больных с выраженной ХСН достигает 12%, даже в условиях лечения в специализированном стационаре. За один год в Российской Федерации умирают до 612 тыс.

больных ХСН [2]. Исследования, проводившиеся в США, продемонстрировали постоянное увеличение числа больных ХСН с сохранной систолической функцией (ССФ) сердца, что позволило определить проблему ХСН с ССФ (ХСН–ССФ) как одну из неинфекционных эпидемий XXI в. [3]. К этой категории больных ХСН в основном относятся женщины более старшего возраста с плохо леченными артериальной гипертензией (АГ) и/или СД 2, у которых ХСН–ССФ достигает 68% [2, 4]. Распространенность ХСН в РФ также неуклонно растет и составляет 7,9 (7%) млн человек. ХСН II–IV функционального класса (ФК) NYHA имеет место у 4,5% (5,1 млн человек) населения, из них высокого ФК (III–IV) достигает 2,1% (2,4 млн человек) случаев [5]. В 2011 г. на 71-м конгрессе Американской диабетологической ассоциации (ADA) было заявлено, что каждый третий человек, рожденный после 2000 г., на протяжении своей жизни заболет СД (ADA, 2011) [6]. В РФ на 01.01.2013 г. численность больных СД составила 3 млн 778 тыс., из них 325 тыс. – пациенты с СД 1 и 3 млн 452 тыс. – пациенты с СД 2 [7]. Стремительно растущая популяция больных СД 2 в скором времени изменит современные представления улучшения прогноза лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Таким образом, СД 2, так же как и ХСН, приобретает статус эпидемии XXI в. и требует от здравоохранения затрат на профилактику и лечение этих заболеваний.

Среди основных причин развития ХСН СД 2 стоит на 4-м месте после хронической обструктивной болезни легких, АГ и ишемической болезни сердца (ИБС) [8]. Учитывая экономический рост и достижения медицинской науки, увеличивается продолжительность жизни организованного населения, поэтому в клинической практике актуальным становится вопрос лечения больных с сочетанием нескольких нозологий, т.е. коморбидными состояниями. У больных пожилого [9, 10] и старческого возраста тяжесть клинической картины ХСН зависит от коморбидности [11, 12], при этом внесердечная коморбидность может превалировать над сердечной [13], что значительно ограничивает возможность назначения ряда сахароснижающих препаратов [14].

Изучение распространенности, прогноза и тактики лечения ХСН у больных СД 2 является важной проблемой. Фремингемское исследование было первым эпидемиологическим исследованием, доказавшим нарастание риска развития ХСН у больных СД 2 [15]. При анализе регистра OASIS (Observational Assessment of Safety in Seroquel), в котором проводилось изучение влияния СД 2 на долгосрочный прогноз при ИБС, выявлено, что риск развития ХСН у больных СД 2 в сравнении с имеющими нормальный углеводный обмен (УО) увеличивался в 3,43 раза [16]. По сравнению с пациентами, имеющими нормальный УО, у мужчин с СД 2 недостаточность кровообращения выявляется в 4 раза, а у женщин – в 8 раз чаще [15]. В популяционных исследованиях, в группе пожилых больных было доказано, что СД 2 является фактором риска развития ХСН и что риск возрастает при увеличении тяжести СД 2 [17, 18]. При этом выявлено, что от 15 до 26% больных ХСН имеют СД 2 [19]. По данным других авторов, ХСН у больных СД 2 выявляется в 78,3% среди мужчин и в 83,3% – женщин, госпитализируемых в эндокринологический стационар, и в 87,0 и 81,0% соответственно среди больных СД городского регистра [20]. На основании исследования ЭПОХА–ХСН (2003–2005 гг.) были сделаны выводы, что в РФ среди больных ХСН 11,9% болеют

СД [21]. Таким образом, в литературе обсуждается вопрос распространенности явного СД 2 у больных ХСН, а нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) продолжает оставаться значимой, но малоизученной проблемой.

У пациентов с систолической формой ХСН (С-ХСН), не получающих гипогликемическое лечение, при гликозилированном гемоглобине (HbA_{1c}) >6,7% риск смерти в течение года был почти в 2 раза выше по сравнению с больными, у которых HbA_{1c} <6,7% [22]. В этом случае важная роль принадлежит СД 2, выступающему фактором развития фиброза миокарда и нарушения наполнения левого желудочка (ЛЖ), в последующем с формированием С-ХСН, для которой характерны дилатация полости ЛЖ и снижение его сократительной функции. Пациенты с С-ХСН более молодого возраста и преимущественно мужчины [9, 23]. Основной причиной, определяющей клиническую картину и тяжесть течения у пациентов с С-ХСН, является перенесенный инфаркт миокарда – ИМ (85,2%), при этом у 1/3 больных он был повторным. Пациенты с С-ХСН – это больные преимущественно с ИБС, часть из которых в анамнезе имели значительные физические нагрузки, и это в основном мужчины [10].

В структуре причин ХСН преобладает диастолическая ХСН (Д-ХСН) [24–26], так как в старших возрастных группах высока доля пациентов с повышенной жесткостью миокарда [27], обусловленной АГ [28], ИБС [29] и СД 2, а также их сочетанием [30, 31]. Для Д-ХСН характерны нормальные или уменьшенные размеры полости ЛЖ и сохраненная сократительная функция в отличие от С-ХСН, при которой основным критерием неблагоприятного прогноза является снижение фракции выброса (ФВ) [32]. В исследовании S.Solomon и соавт. показано, что у больных СД 2 через 2 года после ИМ размер ЛЖ увеличивается в меньшей степени, а ХСН встречается в 2 раза чаще, чем у больных без СД 2 [33]. У больных с Д-ХСН главными составляющими, определяющими особенности поражения миокарда, особенности клинической картины и тяжесть течения ХСН, являются АГ (76,7%), избыточная масса тела и ожирение (39,5 и 33,7%), СД 2 или НТГ (29,1 и 12,8%) [34]. Сочетание ИБС и СД 2 является определяющим фактором высокой летальности у больных ХСН [35].

Развитие ХСН у больных СД 2 обусловлено сочетанием ИБС с диабетической микроангиопатией, снижающей резерв коронарного кровотока, диастолической дисфункцией ЛЖ [36], а также с развитием диабетической автономной кардиальной дисфункции ЛЖ, описанной в 1984 г. D.Ewing [37]. Одним из осложнений СД 2, оказывающим существенное воздействие на клиническую картину и прогноз ССЗ, является диабетическая автономная кардионейропатия (ДАКН) [38]. Наличие ДАКН отмечается у больных с длительным течением СД 2, которое ухудшает качество жизни пациентов и сочетается с высокой летальностью [39–41]. У больных с ХСН и СД 2 риск развития ИМ выше при наличии ДАКН [42]. Метаанализ 15 продольных исследований [43], которые включали в общей сложности 2900 пациентов, наблюдавшихся в течение 1–16 лет, показал, что наличие ДАКН обуславливает более высокий риск смертности. Наиболее опасным проявлением ДАКН является бессимптомная ишемия миокарда. При наблюдении за 1468 больными СД 2 было всего 10% больных без ДАКН, а у 20% пациентов с ДАКН была выявлена бессимптомная ишемия [44, 45].

Важное место занимает наличие «метаболической ишемии», характерной для СД 2, проявляющейся нарушением сократительной способности кардиомиоцитов. В условиях гипергликемии идет повышенное образование конечных продуктов гликирования и их предшественников, что приводит к изменению структуры белков крови и внеклеточного матрикса, нарушая функции нервных волокон. Уровни всех предшествующих промежуточных продуктов гликолиза становятся повышенными, что запускает альтернативные пути: глицеральдегид-3-фосфат, глицерол и метилглиоксаль поступают в пути протеинкиназы С и конечных продуктов гликирования, фруктозо-6-фосфат – в гексозаминовый путь, а сама глюкоза поступает в полиоловый путь. Все перечисленные выше патологические пути утилизации глюкозы и ее метаболитов являются причиной развития осложнений СД, поражения нервной ткани (нейропатия) и сосудистой стенки (ангиопатия) [46, 47]. Таким образом, имеет место характерное для СД 2 атеросклеротическое поражение периферического и дистального отделов коронарного русла [48], сочетающихся с «метаболической ишемией» клеток миокарда [49, 50] и ДАКН [51].

Существует целый ряд ассоциированных с СД 2 механизмов прогрессирования ХСН. Среди них – диабетическая нефропатия [52] и сердечно-сосудистая автономная нейропатия [53], инсулинорезистентность (ИР) и эндотелиальная дисфункция [54], нарушения системы гемостаза [55] и гиперпродукция провоспалительных цитокинов [56]. Характерная для больных СД 2 совокупность морфофункциональных и биохимических изменений миокарда, которую принято называть диабетической кардиомиопатией, приводит как к нарушению диастолических процессов, так и к нарушению сократительной способности миокарда [57]. Поэтому больные ХСН и СД 2 имеют более низкую толерантность к физической нагрузке в сравнении с больными ХСН без СД 2 [58]. Таким образом, наличие СД 2 по сравнению с больными ХСН, имеющими нормальный УО, предопределяет более тяжелый функциональный класс ХСН и, как следствие, плохой прогноз.

По результатам популяционных и клинических исследований риск смерти больных с ХСН увеличивается в 1,29–3,19 раза при наличии СД 2 [58]. По данным исследования DIABHYCAR (type 2 DIABetes Hypertension Cardiovascular Events and Ramipril), смертность больных СД 2 при наличии ХСН оказалась в 12 раз выше, чем у больных СД 2 без ХСН [58, 59]. Частота госпитализаций и длительность пребывания в стационаре по поводу декомпенсации ХСН у больных СД 2 значительно выше, чем у больных с нормальным УО, что подтверждено крупномасштабными исследованиями BEST (акроним от голландского *Behandel-Strategieën* – лечебные стратегии), RESOLVD (the Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction), MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) [58, 60]. В исследовании DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и СД 2 сердечная недостаточность была наиболее частой причиной смерти и составляла 66% от общей смертности в период первого года наблюдения [61]. У больных СД 2 течение ОИМ осложняется развитием острой левожелудочковой недостаточности в 3 раза чаще по сравнению с имеющими нормальный УО [62].

По данным наблюдения, полученного в регистре НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова, у больных с

ХСН II–IV ФК, согласно критериям NYHA, наличие СД 2 достоверно ухудшало прогноз у лиц женского пола и у пациентов с ФВ менее 38%, а также при уровне систолического артериального давления (АД_с) менее 120 мм рт. ст. В подгруппах больных с ФВ менее 30% и гипотонией (АД_с менее 90 мм рт. ст.) тяжесть прогноза определялась выраженностью самой ХСН [63].

До 55% больных СД 2 погибают в течение 5 лет после ОИМ по сравнению с 30% среди больных с нормальным УО, а повторный ИМ развивается у больных СД 2 на 60% чаще, чем у больных, не имеющих СД 2 [64]. Результаты опубликованного в январе 2009 г. проспективного исследования Quebec Cardiovascular Study в очередной раз показали, что в популяции больных СД 2 риск сердечно-сосудистой смертности (ССС) в 3 раза, а при сочетании СД 2 с ССЗ – в 4,5 раза выше по сравнению с пациентами, имеющими нормальный УО [65]. Применение современных фармакологических препаратов и инструментальных методов лечения ССЗ увеличивает продолжительность жизни и значительно улучшает качество жизни пациентов как с нормальным УО, так и с СД 2. Однако соотношение риска ССС у больных СД 2 по сравнению с имеющими нормальный УО, остается на прежнем уровне.

В литературе обсуждается вопрос значения СД 2 в формировании неишемической ХСН, когда нарушение УО выступает причиной развития фиброза миокарда с формированием С-ХСН [66, 67]. Фиброз сердца является ведущим морфологическим признаком у больных СД 2. В миокарде выявляются повышенный уровень коллагена и изменения диастолической функции [68]. Увеличение числа случаев ХСН у больных СД 2 нельзя объяснить только более обширным или тяжелым ИМ. Причины увеличения частоты ХСН у больных СД 2 после ОИМ не совсем понятны и требуют дальнейшего изучения [69]. Выделить ХСН, непосредственно связанную с СД 2, сложно, так как сопутствующие СД 2 заболевания могут независимо нарушать функцию миокарда. На наш взгляд, эти данные нельзя обсуждать без анализа роли гипергликемии в патологическом процессе. При СД 2 нарушение функции сердечно-сосудистой системы обусловлено особенностью повреждения сосудов в зависимости от их калибра – диабетической макро- и микроангиопатии. В патогенезе ишемического повреждения миокарда у больных СД 2 играют роль оба указанных варианта сосудистых нарушений. Ведущая роль в возникновении коронарной обструкции принадлежит диабетической макроангиопатии [70], она проявляется агрессивным течением атеросклероза коронарных артерий, характеризующимся более высокой частотой многососудистых поражений коронарного русла [71]. У больных СД 2 выявляется нарушение формирования коллатеральных сосудов в ответ на ишемию, что может обуславливать развитие ХСН и плохой прогноз после ИМ [72]. Особенности липидного спектра при СД 2 характеризуются «липидной триадой», которая включает в себя увеличение концентрации триглицеридов, снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и преобладание в крови атерогенной фракции – липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [73, 74]. Для СД 2 характерна активация тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостаза, обусловленная повышением концентрации прокоагулянтов, торможением фибринолитической системы, снижением атромбогенности сосудистой

стенки и уменьшением активности эндогенных антикоагулянтов [75, 76]. При анализе патогенетической значимости гипергликемии необходимо учитывать, что она всегда сочетается с наличием дислипидемии, гиперинсулинемии (ГИ), нарушением сосудистой реактивности, которые обладают самостоятельным значением в развитии коронарной патологии [77]. Это означает, что кардиальные осложнения СД 2 не ограничиваются влиянием одной гипергликемии [78]. Таким образом, основными патогенетическими механизмами развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных СД 2 является гипергликемия [79], дисфункция эндотелия, нарушение реологических свойств крови и липидного обмена [80], ГИ, ИР, генетические факторы, АГ, табакокурение и др. [81]. Гипергликемия играет важнейшую роль в первичном повреждении сосудистой стенки, что создает условия для дальнейшего формирования и прогрессирования не только атеросклеротического процесса [82], но и нарушения метаболизма кардиомиоцитов.

Одним из механизмов, определяющих значимость СД 2 как фактора риска развития ИБС, является повреждающее действие гипергликемии на функцию и метаболизм клеток, особенно эндотелиоцитов и кардиомиоцитов, в результате так называемой глюкозотоксичности, конечным результатом которой является клеточный апоптоз [83, 84]. Возрастание концентрации глюкозы в крови сочетается с нарушением функции эндотелия [85], причиной которой является способность глюкозы активировать фактор транскрипции NF- κ B с гиперэкспрессией циклооксигеназы, усиленной продукцией простагландина E₂, активацией каспазы-3 и апоптозом эндотелиоцитов [86]. Эндотелиальная дисфункция наблюдается и у здоровых потомков больных СД 2, что говорит о наследственном генезе этого заболевания [87]. В настоящее время изучают большое количество генов, участвующих в риске развития ССЗ, СД 2 и формирования ХСН. В метаанализе, опубликованном в 2011 г., есть данные о том, что носители аллеля A имеют в 1,5 раза больший риск развития ССЗ по сравнению с носителями генотипа GG [88]. Актуален вопрос в отношении полиморфизма генов, участвующих в формировании предрасположенности и развитии ХСН у больных СД 2, но делать практические выводы в настоящее время еще рано.

Известно, что хроническая гипергликемия увеличивает риск развития ХСН. Возрастание содержания HbA_{1c} в крови на 1% сочетается с повышением риска развития ХСН на 16% [89]. У больных ИБС в сочетании с СД 2 без наличия признаков ХСН исходно увеличение HbA_{1c} на 1% сопровождалось нарастанием риска развития ХСН на 36% в течение 4 лет наблюдения [90]. В исследовании CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) выявлено увеличение риска кардиоваскулярной смерти и госпитализаций по поводу ХСН при нарастании HbA_{1c} [91]. Снижение уровня HbA_{1c} \geq 1% в течение года у больных СД 2 с исходно неудовлетворительным гликемическим контролем приводит к замедлению прогрессирования ХСН [92]. Однако при дальнейшем исследовании популяции больных ХСН в сочетании с СД 2 выявлен U-образный характер зависимости между уровнем HbA_{1c} и смертностью. Это значит, что неблагоприятный прогноз имеют не только больные СД 2 с выраженным увеличением HbA_{1c} ($>$ 9,5%), но и с уровнем HbA_{1c} ниже 6,5% [93, 94]. Эти исследования показывают, что контроль глике-

мии может снизить частоту развития ХСН, но целевые уровни HbA_{1c} должны быть на нижней границе нормы.

Известно, что нарушение нормальной секреции инсулина начинается задолго до момента постановки диагноза СД 2. Уже на стадии НТГ частота поражения коронарных артерий атеросклерозом существенно выше, чем у лиц с нормогликемией [95]. В исследовании The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart (EHS) НТГ у больных с ИБС выявлено у 36% обследованных, а у 22% больных был обнаружен впервые выявленный СД 2. Таким образом, общая доля больных с нарушением УО среди лиц с ОИМ достигала 45–53% [96, 97]. По данным Московского регистра острого коронарного синдрома (ОКС) от 2012 г. наличие нарушенного УО у больных с ОКС выявлено у 36% обследованных, из них у 20,7% он был в анамнезе и у 15,3% впервые выявленным [98].

Постпрандиальная гипергликемия значительно чаще сочетается с риском развития ИБС, чем увеличение содержания глюкозы в крови натощак [99, 100]. В исследовании, проведенном с участием здоровых лиц и пациентов с СД 2, показано, что стабильное возрастание уровня глюкозы до 15 ммоль/л на протяжении 24 ч сопровождалось развитием оксидантного стресса и дисфункцией эндотелия с уменьшением эндотелийзависимого расслабления плечевой артерии. Однако колебания уровня глюкозы в пределах 5–15 ммоль/л каждые 6 ч на протяжении 24 ч исследования вызывали значительно более выраженные нарушения, чем стабильная гипергликемия в пределах 10–15 ммоль/л. Эти эффекты устранялись введением витамина С, что свидетельствовало о ведущей роли активации перекисных процессов в их возникновении. Поэтому при лечении больных СД 2 нужно не только нормализовать уровень глюкозы в крови, но и восстановить нормальную толерантность к глюкозе [101].

Ключевым фактором в развитии СД 2 является ИР, которая возрастает при прогрессировании ХСН [102]. Гипергликемия в отсутствие ГИ не сочеталась с возрастанием оксидантной активности ткани аорты. Усиление митохондриальной продукции супероксидного радикала в сердце и аорте при хронической нагрузке глюкозой может быть следствием действия не только глюкозы, а инсулина, который усиленно высвобождался под влиянием гипергликемии [103]. Это может объясняться тем, что патогенетическое действие гипергликемии определяется не только ее прямым эффектом, но и опосредуется в значительной степени ее влиянием как компонента синдрома ИР. Гиперинсулинемия и ИР являются мощными атерогенными факторами [104], ведущими к увеличению пролиферации клеток эндотелия [105].

Механизмы, лежащие в основе ИР, окончательно не установлены. Результаты анализа процессов взаимодействия инсулина с клетками-мишенями позволяют выделить три группы механизмов, ответственных за развитие ИР: дорецепторный, рецепторный и пострецепторный. В большинстве случаев ИР вызвана дефектами передачи инсулинового сигнала на пострецепторном уровне, которые обусловлены структурно-функциональными нарушениями со стороны белков, вовлеченных в детерминацию сигнальных процессов. Для поддержания концентрации глюкозы в крови на нормальном уровне возникает компенсаторная ГИ. В последующем развивается НТГ с формированием метаболического синдрома [106]. Компенсаторная ГИ и ИР играют ключевую роль в патогене-

зе нарушения УО [107]. Следует отметить, что результаты проводимых в XX в. исследований течения ИБС и ХСН у больных СД 2 основывались на изучении уровня компенсации УО при применении препаратов производных сульфонилмочевины и инсулина, не оказывающих влияния на ГИ и ИР. В настоящее время изучение течения и прогноза ИБС и ХСН у больных СД 2 на фоне лечения препаратами, оказывающими воздействие на ГИ и ИР, представляет большой практический интерес.

Заключение

Таким образом, СД 2 и ХСН приобретают статус эпидемии XXI в. и требуют от здравоохранения затрат на профилактику и лечение этих заболеваний. Применение современных фармакологических препаратов и инструментальных методов лечения ССЗ увеличивает продолжительность жизни и значительно улучшает качество жизни пациентов с ХСН как с нормальным УО, так и с СД 2. Однако соотношение риска ССС у больных СД 2 по сравнению с имеющими нормальный УО остается на прежнем уровне. Нарушение ремоделирования миокарда при СД 2 обусловлено комбинацией факторов, связанных с диабетической кардиомиопатией, снижением метаболической активности кардиомиоцитов, недостаточным транспортом глюкозы в клетки, эндотелиальной дисфункцией, диабетической макро- и микроангиопатией, фиброзом миокарда, приводящих к нарушению наполнения ЛЖ и развитию ХСН. Патогенетическое действие гипергликемии определяется не только ее прямым эффектом, но и опосредуется в значительной степени ее влиянием как компонента синдрома ИР. Ключевым фактором в развитии СД 2 является ИР, которая возрастает при прогрессировании ХСН. Гиперинсулинемия и ИР являются мощными атерогенными факторами, ведущими к увеличению пролиферации клеток эндотелия. Стремительно растущая популяция больных СД 2 в скором времени изменит сложившиеся в последние годы представления улучшения прогноза лечения ССЗ. Для улучшения результатов лечения, направленного на снижение риска ХСН у больных СД 2, необходимо достижение традиционной первичной цели, а именно контроля гликемии. Так как ИР и компенсаторная ГИ играют ключевую роль в патогенезе СД 2 и тесно связаны с риском развития АГ и ССЗ, обусловленных атеросклерозом, то при лечении больных СД 2 и НТГ с ХСН необходимо ориентироваться на применение препаратов, влияющих на ИР.

Литература/References

1. Bauters C, Lamblin N, McFadden EP et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2: 1.
2. Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. / Danielian M.O. Prognoz i lechenie khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti (dannye 20-letnego nabludeniia). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2001. [in Russian]
3. Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355 (3): 251–9.
4. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА–О–ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСН. *Журн. сердечная недостаточность*. 2006; 7 (4): 164–71. / Mareev V.Iu., Danielian M.O., Belenkov Iu.N. Ot imeni rabochei gruppy issledovaniia EPOkha–O–KhsN. Sravnitel'naia kharakteristika bol'nykh s KhsN v zavisimosti ot velichiny FV po rezul'tatam Rossiiskogo mnogocentrovogo issledovaniia EPOkha–O–KhsN. *Zburn. serdechnaia nedostatochnost'*. 2006; 7 (4): 164–71. [in Russian]
5. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр). *Журн. сердечная недостаточность*. 2010; 11; 1 (57): 3–62. / Natsional'nye rekomendatsii VNOK i OSSN po diagnostike i lecheniiu KhsN (3-i peresmotr). *Zburn. serdechnaia nedostatochnost'*. 2010; 11; 1 (57): 3–62. [in Russian]
6. Майоров А.Ю. 71-й Ежегодный конгресс Американской диабетологической ассоциации (ADA). Сахарный диабет. 2011; 3: 120–1. / Maiorov A.Iu. 71-i Ezhгодnyi kongress Amerikanskoi diabetologicheskoi assotsiatsii (ADA). *Sakharnyi diabet*. 2011; 3: 120–1. [in Russian]
7. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. *Сахарный диабет*. 2013; (3): 2–10. / Dedov I.I. Innovatsionnye tekhnologii v lechenii i profilaktike sakharного diabeta i ego oslozbnenii. *Sakharnyi diabet*. 2013; (3): 2–10. [in Russian]
8. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутунов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр). Утверждены конференцией ОССН 15 декабря 2009 г. *Журн. сердечная недостаточность*. 2010; 11 (1): 3–62. / Mareev V.Iu., Ageev F.T., Arutiunov G.P. i dr. Natsional'nye rekomendatsii VNOK i OSSN po diagnostike i lecheniiu KhsN (3-i peresmotr). Uтверждены konferentsiei OSSN 15 dekabria 2009 g. *Zburn. serdechnaia nedostatochnost'*. 2010; 11 (1): 3–62. [in Russian]
9. Gray LK, Smyth KA, Palmer RM et al. Heterogeneity in older people: examining physiologic failure, age, and comorbidity. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50 (12): 1955–61.
10. Bayliss EA, Bayliss MS, Ware JE Jr, Steiner JF. Predicting declines in physical function in persons with multiple chronic medical conditions: what we can learn from the medical problem list. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2: 47.
11. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med* 2002; 162 (20): 2269–76.
12. Lien CT, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo ME. Heart failure in frail elderly patients: diagnostic difficulties, co-morbidities, polypharmacy and treatment dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (1): 91–8.
13. Van der Wel MC, Jansen RW, Bakx JC et al. Non-cardiovascular co-morbidity in elderly patients with heart failure outnumbers cardiovascular comorbidity. *Eur J Heart Fail* 2007; 9 (6–7): 709–15.
14. Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. *Europ Heart J* 2005; 7: 10–3.
15. Clark C, Pery R. Type 2 diabetes and macrovascular disease: epidemiology and etiology. *Am Heart J* 1999; 138: 330–3.
16. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102 (9): 1014–9.
17. Ryden L, Armstrong P, Cleland J, Horowitz J et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 2000; 21: 1967–78.
18. Панова Е.И. Инфаркт миокарда и сахарный диабет типа 2; некоторые особенности сочетанной патологии. *Нижегородский мед. журн.* 2008; 1: 10–4. / Panova E.I. Infarkt miokarda i sakharnyi diabet tipa 2; nekotorye osobennosti sochetannoi patologii. *Nizhegorodskii med. zburn.* 2008; 1: 10–4. [in Russian]

19. Bauters C, Lamblin N, Fadden ER et al. Influence of diabetes mellitus in heart failure risk an outcome. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2 (1).
20. Литаева Т.Ю. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2-го типа: распространенность, особенности диагностики и лечения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2011. / Litaeva T.Iu. *Khronicheskaia serdechnaia nedostatochnost' u bol'nykh sakharным диабетом 2-go tipa: rasprostranennost', osobennosti diagnostiki i lecheniia. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Orenburg, 2011. [in Russian]*
21. Фомин И.В., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Сахарный диабет как этиологическая причина ХСН в Европейской части Российской Федерации (Исследование ЭПОХА–ХСН, госпитальный этап). *Журн. сердечная недостаточность*. 2012; 13; 1 (69): 3–9. / Fomin I.V., Mareev V.Iu., Ageev F.T. i dr. *Sakharный diabet kak etiologicheskaia prichina KbSN v Evropeiskoi chasti Rossiiskoi Federatsii (Issledovanie EPOkHA–KbSN, hospital'nyi etap). Zbourn. serdechnaia nedostatochnost'*. 2012; 13; 1 (69): 3–9. [in Russian]
22. Goode KM, John J, Rigby AS et al. Elevated glycated haemoglobin is a strong predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction who are not receiving treatment for diabetes mellitus. *Heart* 2009; 95 (11): 917–23.
23. Cleland JG, Svedberg K, Follath F et al. The Euro Heart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patients characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24 (5): 442–63.
24. Lindsay MM, Maxwell P, Dunn FG. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 136–41.
25. Агеев Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства. *Журн. сердечная недостаточность*. 2010; 11: 1 (57): 69–76. / Ageev F.T. *Diastolicheskaia serdechnaia nedostatochnost': 10 let znakomstva. Zbourn. serdechnaia nedostatochnost'*. 2010; 11: 1 (57): 69–76. [in Russian]
26. Wu AH, Smith A, Wicczorek S et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92: 628–31.
27. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН). *Журн. сердечная недостаточность*. 2004; 5 (1): 4–7. / Ageev F.T., Danielian M.O., Mareev V.Iu. i dr. *Bol'nye s khronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'iu v rossiiskoi ambulatornoj praktike: osobennosti kontingenta, diagnostiki i lecheniia (po materialam issledovaniia EPOkHA–O–KbSN). Zbourn. serdechnaia nedostatochnost'*. 2004; 5 (1): 4–7. [in Russian]
28. Фомин И.В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации: последние 10 лет. Что дальше? *Сердце*. 2007; 6; 3 (35): 120–2. / Fomin I.V. *Arterial'naia gipertoniiia v Rossiiskoi Federatsii: poslednie 10 let. Chto dal'she? Serdtse*. 2007; 6; 3 (35): 120–2. [in Russian]
29. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Европейской части РФ. *Хроническая сердечная недостаточность*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 5–18. / Fomin I.V. *Epidemiologiia khronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti v Evropeiskoi chasti RF. Khronicheskaia serdechnaia nedostatochnost'*. М.: GEOTAR-Media, 2010; s. 5–18. [in Russian]
30. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348 (20): 2007–18.
31. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289 (2): 194–202.
32. Tschope C, Kasner M, Westermann D et al. The role of NT-pro BNP in the diagnosis of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Europ Heart J* 2005; 26 (21): 2277–84.
33. Solomon SD, St. John Sutton M, Lamas GA et al. Ventricular remodeling does not accompany the development of heart failure in diabetic patients after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 1251.
34. Соломахина Н.И. Сердечная и внесердечная коморбидность у больных систолической и диастолической ХСН пожилого и старческого возраста. *Журн. сердечная недостаточность*. 2009; 6: 298–303. / Solomakhina N.I. *Serdechnaia i vneserdechnaia komorbidnost' u bol'nykh sistolicheskoj i diastolicheskoj KbSN pozbilogo i starcheskogo vozrasta. Zhurn. serdechnaia nedostatochnost'*. 2009; 6: 298–303. [in Russian]
35. De Groote P, Lamblin N, Mouquet F et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25 (8): 656–62.
36. Detry J. The pathophysiology of myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 1996; 17 (1): 48–52.
37. Ewing D. Cardiac autonomic neuropathy. In: Jarret R (ed). *Diabetes and heart disease*. Amsterdam: Elsevier, 1984; p. 99–132.
38. Schonauer M, Thomas A, Morbach S, Niebauer J et al. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. *Diabetes Vascular Disease Research* 2008; 5: 336–44.
39. Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия: диагностика и лечение. *Клинич. фармакология и фармакотерапия*. 2004; 6 (4): 14–6. / Vertkin A.L. *Diabeticheskaia avtonomnaia neiropatii: diagnostika i lechenie. Klinich. farmakologiya i farmakoterapiia*. 2004; 6 (4): 14–6. [in Russian]
40. Vinik A, Freeman R, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol* 2003; 23: 365–72.
41. Vinik A, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387–97.
42. Ботова С.Н. Диагностика и прогностическое значение кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с хронической сердечной недостаточностью. Нижний Новгород, 2009. / Botova S.N. *Diagnostika i prognosticheskoe znachenie kardiovaskuliarnoi avtonomnoi neiropatii u bol'nykh sakharным диабетом 2-go tipa v sochetanii s khronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'iu. Nizhnmii Novgorod, 2009. [in Russian]*
43. Spallone V, Ziegler D, Freeman R et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2011; 27 (7): 639–53.
44. Vinik A, Maser R, Mitchell B, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26 (5): 1553–79.
45. Young L, Wackers F, Chyun D et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1547–55.
46. Подачина С.В. От классической терапии диабетической нейропатии к решению проблемы гипергликемической памяти. Эффективная фармакотерапия. *Эндокринология*. 2012; 1: 48–52. / Podachina S.V. *Ot klassicheskoi terapii diabeticheskoj neiropatii k resheniiu problemy giperglikemicheskoi pamiatii. Effektivnaia farmakoterapiia. Endokrinologiia*. 2012; 1: 48–52. [in Russian]
47. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54 (6): 1615–25.
48. Barzilay JI, Kronmal RA, Bittner V et al. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged >65 years (Report from the coronary artery surgery study [CASS] registry). *Am J Cardiol* 1994; 74 (4): 334–9.
49. Дедов И.И., Александров А.А. Проблемы острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом: эхо Мюнхена. *Сахарный диабет*. 2008; 1: 4–10. / Dedov I.I., Aleksandrov A.A. *Problemy ostrogo infarkta miokarda u bol'nykh sakharным диабетом: эхо Мюнхена. Сахарный диабет*. 2008; 1: 4–10. [in Russian]

- ekbo Miunkbena. *Sakbarnyi diabet*. 2008; 1: 4–10. [in Russian]
50. Valensi P, Pariès J, Bruilport-Cerisier V et al. Predictive value of silent myocardial ischemia for cardiac events in diabetic patients: influence of age in a French multicenter study. *Diabetes Care* 2005; 28 (11): 2722–7.
 51. Sina AA, Thomas PK, Isbii D, Vinik A. *Diabetic neuropathies*. *Diabetologia* 1997; 40 (Suppl. 3): B74–7.
 52. Стронгин ЛГ, Починка ИГ, Алейник ДЯ, Чарыкова ИИ. Прогностические факторы выживаемости больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом типа 2. *Сахарный диабет*. 2004; 4: 14–8. / Strongin LG, Pochinka IG, Aleinik DIa, Charykova IN. *Prediktory vyzhivaemosti bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatocnost'iu, stradaiushchikh sakbarnym diabetom tipa 2*. *Sakbarnyi diabet*. 2004; 4: 14–8. [in Russian]
 53. Стронгин ЛГ, Ботова СН, Починка ИГ. Прогностическое значение кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2010; 2: 26–9. / Strongin LG, Botova SN, Pochinka IG. *Prognosticheskoe znachenie kardiiovaskularnoi avtonomnoi neiropatii u bol'nykh s sochetaniem sakbarnogo diabeta 2-go tipa i khronicheskoi serdechnoi nedostatocnosti*. *Kardiologiya*. 2010; 2: 26–9. [in Russian]
 54. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes. *Endocr Rev* 2004; 25 (1): 153–75.
 55. Северина АС, Шестакова МВ. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2004; 1: 62–7. / Severina AS, Shetakova MV. *Naruszenie sistemy gemostaza u bol'nykh sakbarnym diabetom*. *Sakbarnyi diabet*. 2004; 1: 62–7. [in Russian]
 56. Починка ИГ. Особенности продукции фактора некроза опухоли у больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Сборник статей X Межрегионального кардиологического форума. Нижний Новгород, 2006; с. 135–8. / Pochinka IG. *Osobennosti produktsii faktora nekroza opukholi u bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatocnost'iu, stradaiushchikh sakbarnym diabetom 2-go tipa*. *Sbornik statei X Mezhregional'nogo kardiologicheskogo foruma*. Nizhnii Novgorod, 2006; s. 135–8. [in Russian]
 57. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2004; 25 (4): 543–67.
 58. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29 (10): 1224–40.
 59. Vaur L, Gueret P, Lievre M et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the Diabhycar (type 2 DIABetes Hypertension Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care* 2003; 26: 855–60.
 60. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins N et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29: 1224–40.
 61. Nichols G, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24: 1614–9.
 62. Какорин С.В., Сангар КА, Бочков ПА. Острый коронарный синдром, осложненный острой сердечной недостаточностью у больных с нарушением углеводного обмена. V Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии – 2012», 28–29 ноября 2012 г., г. Москва. Тезисы. С. 19. / Kakorin SV, Sangar KA, Bockov PA. *Ostryi koronarnyi sindrom, oslozhnennyi ostroi serdechnoi nedostatocnost'iu u bol'nykh s narusheniem uglevodnogo obmena*. V *Vserossiiskii forum «Voprosy neotlozhnoi kardiologii – 2012»*, 28–29 noiabria 2012 g, g. Moskva. *Tezisy*. S. 19. [in Russian]
 63. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Регистр НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова, 2002. / Belenkov Ju.N., Mareev V.Iu., Ageev F.T., Danielian M.O. *Registr NII kardiologii im. A.L.Miasnikova*, 2002. [in Russian]
 64. Александров АА, Бондаренко И.З., Кухаренко С.С. и др. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения. *Сахарный диабет*. 2005; 3: 34–8. / Aleksandrov AA, Bondarenko IZ, Kukharenko SS. *i dr. Sakbarnyi diabet i ishemicheskaja bolezni serdtsa: poiski resheniya*. *Sakbarnyi diabet*. 2005; 3: 34–8. [in Russian]
 65. Бильченко А.В. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. *Журн. Лики Украины*. 2009; 4 (130): 78–81. / Bil'chenko AV. *Sakbarnyi diabet i serdechno-sosudistyje zabol-evaniia*. *Zburn. Liki Ukrainy*. 2009; 4 (130): 78–81. [in Russian]
 66. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH et al. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the aetiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 (2): 421–8.
 67. Kamalesh M, Subramanian U, Sawada S et al. Decreased survival in diabetic patients with heart failure due to systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2006; 8 (4): 404–8.
 68. Picano E. Diabetic cardiomyopathy. The importance of being earliest. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 454.
 69. Standl E, Schnell O. A new look at the heart in diabetes mellitus: From ailing to failing. *Diabetologia* 2000; 43: 1455.
 70. Балаболкин М.И. Эндокринология. М.: Универсум пabлицинг, 1994. / Balabolkin MI. *Endokrinologiya*. M.: *Universum pablisling*, 1994. [in Russian]
 71. Superko HR, Krauss RM, Di Ricco C. Effect of fluvastatin on low-density lipoprotein peak particle diameter. *Am J Cardiol* 1997; 80 (1): 78–81.
 72. Sasso FC, Torella D, Carbonara O et al. Increased vascular endothelial growth factor expression but impaired vascular endothelial growth factor receptor signaling in the myocardium of type 2 diabetic patients with chronic coronal disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 827.
 73. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet* 2008; 371 (9626): 1800–9; [http://doi:10.1016/S0140-6736\(08\)60768-0](http://doi:10.1016/S0140-6736(08)60768-0)
 74. Jialal I, Amess W, Kaur M. Management of hypertriglyceridemia in the diabetic patient. *Curr Diab Rep* 2010; 10 (4): 316–20; <http://doi:10.1007/s11892-010-0124-4>
 75. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007; 262 (2): 157–72.
 76. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH et al. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost* 2010; 8 (8): 1663–9; <http://doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03910.x>
 77. Raitakari M, Ilvonen T, Ahotupa M et al. Weight reduction with very-low-caloric diet and endothelial function in overweight adults: role of plasma glucose. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 124–31.
 78. Werner A, Travaglini M. A review of rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (9): 1082–99.
 79. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R et al. Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880–90.
 80. Kowalska I, Prokop J, Bachorzewska-Gajewska H et al. Disturbances of glucose metabolism in men referred for coronary angiography. *Diabet Care* 2001; 24: 897–901.
 81. Anselmino M, Bartnik M, Malmberg K, Ryden L. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 28–36.
 82. Северина АС, Галицина НА, Парфенова Е.В. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии диабетических макро-

- ангиопатий. М., 2007. / Severina AS, Galitsina NA, Parfenova E.V. i dr. Rol' disfunktsii endotelii v razvitiu diabeticheskikh makroangiopatii. М., 2007. [in Russian]
83. Favaro E, Miceli I, Bussolati B, Schmitt-Ney M. Hyperglycemia induces apoptosis of human pancreatic islet endothelial cells. *Am J Pathol* 2008; 173 (2): 442–50.
 84. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H. Acute myocardial infarction, hyperglycemia, and insulin. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1437–9.
 85. Hong Z, Guo Liang L, Qiu Yue W, Li Ying D. Effect of ghrelin on human endothelial cells apoptosis induced by high glucose. *Biochemical Biophysical Research Communications* 2007; 362: 677–81.
 86. Sheu M, Ho F, Yang R et al. High glucose induces human endothelial cell apoptosis through a p38 β kinase-regulated cyclooxygenase-2 pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 539–47.
 87. Goldfine AB, Beckman JA, Betensky RA et al. Family history of diabetes is a major determinant of endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2456.
 88. Zhang H-F, Xie S-L, Wang J-F et al. Tumor necrosis factor- α G-308A gene polymorphism and coronary heart disease susceptibility: An updated meta-analysis. *Thromb Res* 2011.
 89. Nichols G, Gullion C, Koro C et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004; 27: 1879–84.
 90. Van Melle JP, Bot M, de Jonge P et al. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease. *Diabetes Care* 2010; 33 (9): 2084–9.
 91. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J et al. CHARM Program Investigators. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med* 2008; 168 (15): 1699–704.
 92. Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Коньшьева М.С. Гликемический контроль и течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2. *Сахарный диабет*. 2012; 2: 17–21. / Strongin L.G., Pochinka I.G., Konysheva M.S. Glikemicheskii kontrol' i techenie khronicheskoi serdechnoi nedostatocchnosti u bol'nykh sakbarnym diabetom tipa 2. *Sakbarnyi diabet*. 2012; 2: 17–21. [in Russian]
 93. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (5): 422–8.
 94. Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Алейник Д.Я., Чарыкова И.Н. Предикторы выживаемости больных хронической сердечной недостаточностью, страдающих сахарным диабетом типа 2. *Сахарный диабет*. 2004; 4: 14–8. / Strongin L.G., Pochinka I.G., Aleinik D.Ya., Charykova I.N. Prediktory vyzhivaemosti bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatocchnosti u stradaiusbchikh sakbarnym diabetom tipa 2. *Sakbarnyi diabet*. 2004; 4: 14–8. [in Russian]
 95. Saely CH, Drexel H, Sourij H et al. Key role of post challenge hyperglycemia for the presence and extent of coronary atherosclerosis: An angiographic study. *Atherosclerosis* 2008; 199 (2): 317–22.
 96. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R et al. Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880–90.
 97. Bartnik M. Glucose regulation and coronary artery disease: Studies on prevalence recognition and prognostic implication. Karolinska Institutet. Stockholm 2005.
 98. Какорин С.В., Эрлих А.Д., Калинин А.А. Уровень декомпенсации углеводного обмена у больных острым коронарным синдромом при явном и впервые выявленном сахарном диабете типа 2 (регистр острого коронарного синдрома г. Москвы). VI Всероссийский форум «Неотложная кардиология – 2013». Современные подходы к лечению острого коронарного синдрома. 28–29 ноября 2013 г., г. Москва. Тезисы. С. 22. / Kakorin S.V., Erlikh A.D., Kalinkina A.A. Uroven' dekompensatsii uglevodnogo obmena u bol'nykh ostrym koronarnym sindromom pri iavnom i pervyye vyivlennom sakbarnom diabeto tipa 2 (registr ostrago koronarного sindroma g. Moskvy). VI Vserossiiskii forum «Neotlozhnaia kardiologiya – 2013». Sovremennyye podkhody k lecheniiu ostrago koronarного sindroma. 28–29 noiabria 2013 g, g. Moskva. Tezisy. S. 22. [in Russian]
 99. Smith NL, Barzilay JK, Shaffer D et al. Fasting and 2-hour post challenge serum glucose measures and risk of incident cardiovascular events in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 209–16.
 100. Temelkova-Kurktschiev T, Henkel E, Koehler C et al. Subclinical inflammation in newly detected type II diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2002; 45: 151–6.
 101. Ceriello A, Esposito K, Piconi L et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57: 1349–54.
 102. Van Melle JP, Bot M, de Jonge P et al. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease. *Diabetes Care* 2010; 33 (9): 2084–9.
 103. Midaoui A, Champlain J. Effects of glucose and insulin on the development of oxidative stress and hypertension in animal models of type 1 and type 2 diabetes. *Hypertension* 2005; 23 (3): 581–8.
 104. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (5): 422–8.
 105. Chris PH Lexis, Braim M Rabel, Joan G Meeder et al. Felix Zijlstra and Iwan CC van der Horst Cardiovascular Diabetol 2009; 8: 41; <http://doi:10.1186/1475-2840-8-41>
 106. Standi E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. *Europ Heart J* 2005; 7: 10–3.
 107. Демидова Т.Ю. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете типа 2. *Фармацевтика*. 2010; 16: 18–24. / Demidova T.Yu. Etiopatogeneticheskaiia rol' insulinorezistentnosti v razvitiu metaboliceskikh i sosudistykh narushenii pri sakbarnom diabeto tipa 2. *Far-mateka*. 2010; 16: 18–24. [in Russian]

Сведения об авторах

Какорин Сергей Валентинович – канд. мед. наук, зав. отд-нием неотложной кардиологии ГБУЗ ГКБ №4. E-mail: kakorin-s@yandex.ru

Аверкова Ирина Александровна – ассистент каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

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

Клиническая эффективность фиксированной комбинации блокатора рецепторов к ангиотензину II валсартана с антагонистом кальция амлодипином – препарата Эксфорж® у курящих больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической обструктивной болезнью легких

М.Г.Бубнова^{✉1}, Д.М.Аронов¹, Ю.Н.Сулим², В.А.Выгодин¹

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

²ООО «Скандинавский центр здоровья». 111024, Россия, Москва, ул. 2-я Кабельная, д. 2, стр. 25

Цель. Изучение клинической эффективности и безопасности фиксированной комбинации валсартана (блокатор рецепторов ангиотензина) с амлодипином (антагонист кальция), назначаемой в составе стандартной терапии артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца курящим больным хронической обструктивной болезнью легких.

Материал. В исследование были включены 36 мужчин в возрасте от 40 до 65 лет. Все пациенты принимали статины, ацетилсалициловую кислоту, селективные β-адреноблокаторы; 16,7% больных получали диуретики и 19,4% – пролонгированные нитраты. После рандомизации больные разделялись на 2 группы: 1-я группа (n=18, средний возраст 55,8±5,9 года) дополнительно к перечисленной терапии получала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), а 2-я группа (n=18, средний возраст 58,0±4,9 года) – комбинированный препарат Эксфорж® (амлодипин 5–10 мг/валсартан 160 мг). Продолжительность исследования – 4 мес.

Методы. В исследовании проводились клиническое обследование, велоэргометрическая проба (ВЭМ-проба), эхокардиография (ЭхоКГ), суточное мониторирование артериального давления (АД), спирометрия, определение концентрации липидов и липопротеидов, глюкозы, фибриногена, мочевой кислоты, креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации по MDRD. Применялись опросники: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), Госпиталя Святого Георгия (SGRQ) и качества жизни (КЖ) SF-36.

Результаты. Назначение больным препарата Эксфорж® сопровождалось достоверным снижением уровней «офисного» систолического АД на 39,2±9,7 мм рт. ст. ($p<0,001$), диастолического АД на 16,9±5,7 мм рт. ст. ($p<0,001$) и пульсового АД на 22,2±5,9 мм рт. ст. ($p<0,001$) против отсутствия таковой благоприятной динамики у больных 1-й группы. На терапии препаратом Эксфорж® все 18 больных достигли целевого значения АД<140/90 мм рт. ст. При этом на терапии препаратом Эксфорж® произошли позитивные изменения в суточном профиле АД.

Через 4 мес приема препарата Эксфорж® у больных с сочетанной патологией наблюдался благоприятный рост основных параметров физической работоспособности: увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки (ФН) при ВЭМ-пробе (на 22,2%, $p<0,01$), мощности пороговой ФН (на 23,6%, $p<0,01$), удлинение времени до развития приступа стенокардии (на 8,6%, $p<0,05$) и ишемии миокарда (на 8,3%, $p<0,05$). Напротив, у больных 1-й группы, получавших ИАПФ, отмечалось уменьшение продолжительности ФН (на 10,2%, $p<0,05$) и времени (на 29%, $p<0,05$) до развития приступа стенокардии.

У больных 2-й группы были выявлены положительные изменения в структурно-функциональных показателях сердца по данным ЭхоКГ на фоне снижения среднего давления в легочной артерии. На фоне приема препарата Эксфорж® имелось улучшение параметров функции внешнего дыхания, показателей психологического статуса и КЖ против отрицательной динамики перечисленных параметров у больных 1-й группы.

Заключение. Комбинированный препарат Эксфорж® следует рассматривать в качестве препарата первого выбора у больных с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией ввиду его высокой клинической эффективности и хорошей переносимости.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, фиксированная комбинация амлодипин/валсартан (препарат Эксфорж).

✉ mbubnova@gnicpm.ru

The clinical efficacy of a fixed combination of angiotensin receptor blockers valsartan II with a calcium antagonist amlodipine – drug Exforge® smokers patients with cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease

M.G.Bubnova^{✉1}, D.M.Aronov¹, Yu.N.Sulim², V.A.Vygodin¹

¹State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str.3;

²Nordic health center, 111024, Russian Federation, Moscow, ul. 2-ya Kabel'naia, d. 2

The Aim. A study of the clinical efficacy and safety of a fixed combination of valsartan (ARB) with amlodipine (AK), appointed as part of the standard therapy of hypertension and coronary heart disease smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Material. The study included 36 men aged 40 to 65 years. All patients were treated with statins, aspirin, selective β -blockers; 16.7% of patients received diuretics, and 19.4% – long-acting nitrates. After randomization, patients were divided into 2 groups: group 1 (n=18, mean age 55.8 \pm 5.9 years) in addition to those receiving treatment angiotensin-converting enzyme (ACE) and group 2 (n=18, average age 58.0 \pm 4.9 years) – combined preparation Eksforzh[®] (amlodipine 5–10/160 mg valsartan). Study duration – 4 months.

Methods. In a study clinical examination was conducted, bicycle stress test (HEM-test), echocardiography (echocardiography), daily monitoring of blood pressure (BP), spirometry, determination of the concentration of lipids and lipoproteins, glucose, fibrinogen, uric acid, creatinine with calculation of glomerular filtration rate by MDRD.

Used questionnaires: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), St George's Hospital (SGRQ) and quality of life (QOL) SF-36.

The Results. The appointment of the drug to patients Eksforzh[®] accompanied by a significant reduction in levels of "office" in systolic blood pressure at 39.2 \pm 9.7 mm Hg. Art. ($p<0.001$), diastolic blood pressure of 16.9 \pm 5.7 mm Hg. Art. ($p<0.001$) and pulse pressure to 22.2 \pm 5.9 mm Hg. Art. ($p<0.001$) versus no such favorable dynamics in patients of group 1. On therapy with Eksforzh[®] all 18 patients achieved target BP<140/90 mm Hg. Art. At the same time on therapy with Eksforzh[®] positive changes in circadian BP profile.

After 4 months of taking the drug Eksforzh[®] in patients with comorbidity observed favorable growth of the basic parameters of physical performance: an increase in the duration of exercise performed (FN) for HEM-sample (22.2%, $p<0.01$), the power threshold FN (on 23.6%, $p<0.01$), lengthening the time before the onset of an attack of angina pectoris (8.6%, $p<0.05$) and ischemia (8.3%, $p<0.05$). In contrast, patients in group 1 receiving ACE inhibitors, there was a decrease in the duration of the FN (10.2%, $p<0.05$) and time (29%, $p<0.05$) to the development of angina attack.

In patients in group 2 positive changes were found in the structural and functional parameters of the heart according to echocardiography due to lower average pressure in the pulmonary artery. While taking the drug Eksforzh[®] the improvement of respiratory function parameters was shown, as well as indicators of psychological status and quality of life against the negative dynamics of these parameters in patients in group 1.

Conclusion. Combined preparation Eksforzh[®] should be considered as a first choice in patients with concomitant cardiovascular and bronchopulmonary diseases due to its high clinical efficacy and good tolerability.

Key words: arterial hypertension, coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, a fixed combination of amlodipine/valsartan (drug Exforge).

✉ mbubnova@gnicpm.ru

Болезни системы кровообращения (БСК) в России явились причиной преждевременной смерти 65,3% лиц трудоспособного возраста в 2012 г. [1]. При этом практически каждый второй, страдающий БСК, умер от ишемической болезни сердца (ИБС) – 393,1 случая на 100 тыс. населения. Тяжесть клинического состояния больного с ИБС усугубляется наличием сопутствующей сосудисто-сердечной патологии. Так, по данным российского исследования ПЕРСПЕКТИВА, стабильная ИБС у 91,3% больных сочеталась с артериальной гипертензией (АГ), причем преобладали 2 и 3-я степени повышения уровня артериального давления (АД) [2].

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2020 г. третьей причиной смерти населения будет хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ (в настоящее время 4-я причина) [3]. Многочисленные исследования свидетельствуют о тесной связи сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ХОБЛ. Комбинация таких трех заболеваний, как АГ, ИБС и ХОБЛ, оказывает взаимоотягочающее влияние на течение сердечно-сосудистой патологии и клинические проявления ХОБЛ. При коморбидности ускоряется прогрессирование заболеваний, существенно увеличивается риск серьезных, в том числе фатальных осложнений, а инвалидизация больного наступает в более ранние сроки.

В настоящее время ХОБЛ рассматривается как независимый фактор риска (ФР) развития ССЗ, маркер повышенного риска госпитализаций и смерти от них [4–6]. Результаты программы Kaiser Permanente Medical Care Program продемонстрировали большую частоту встречаемости АГ, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сахарного диабета (СД) у больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ. Данные E.Holguin и соавт. оказались не только аналогичными,

но и выявили повышение риска смерти при наличии ХОБЛ у больных, госпитализированных с сердечно-сосудистой патологией. Установлено, что ХОБЛ негативно влияет на выживаемость больных с ИБС, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству или перенесших ИМ.

Частое сочетание АГ и ИБС с ХОБЛ обусловлено наличием общих ФР, и в первую очередь курения. Доказано, что курение – один из основных ФР развития ИБС и признанный фактор формирования ХОБЛ [7, 8]: 90% пациентов с ХОБЛ являются активными курильщиками. У курящих лиц риск развития ХОБЛ существенно возрастает при наличии хронического бронхита [9, 10]. По данным А.Г.Чучалина и соавт., изучавших распространенность ХОБЛ в 12 регионах РФ (n=7164), у 51,4% больных хронический бронхит предшествовал развитию ХОБЛ [11].

Наблюдение за 5887 курильщиками в возрасте 35–60 лет с умеренной степенью бронхиальной обструкции в исследовании The Lung Health Study констатировало смертность 2,5% больных в первые 5 лет, из которых каждый четвертый умер от ССЗ [8]. Причем уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) на каждые 10% сопровождалось увеличением показателей общей (на 14%) и сердечно-сосудистой (на 28%) смертности, а также риска развития ИБС (на 20%).

Ведение курящего больного с сочетанной патологией – АГ, ИБС и ХОБЛ – представляет сложную задачу в плане выбора лекарственных средств. Основными требованиями в пользу назначения того или иного гипотензивного препарата в данной клинической ситуации являются: возможность адекватного контроля уровня АД в ночные и ранние утренние часы, нейтральное или положительное влияние на бронхиальную проходимость, улучшение гемодинамики малого круга кровообращения, отсутствие клиниче-

ски значимого гипокалиемического эффекта (поскольку нельзя исключить возможность негативного воздействия гипокалиемии на работу дыхательной мускулатуры) и выраженного прокашлевого действия [12, 13]. Следует обращать внимание и на плейотропные возможности лекарственных средств, которые могут оказаться полезными с позиции их коррекционного воздействия на ряд патогенетических и патофизиологических механизмов прогрессирования коронарной и дыхательной недостаточности.

В качестве препаратов выбора при лечении ССЗ у курящих больных ХОБЛ могут рассматриваться антагонисты кальция (АК) и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [14]. Бронходилатирующий эффект доказан как для дигидропиридиновых АК (амлодипина), так и для недигидропиридинового верапамила, и в меньшей степени для дилтиазема [15]. Во многом положительное действие АК связано с их мембраностабилизирующим эффектом, вызывающим релаксацию гладкой мускулатуры бронхов. Перспективным может быть применение АК для коррекции нарушений легочной гемодинамики, в том числе в период обострения легочного процесса, когда степень гипоксемии значительно выражена. Нельзя забывать об антиишемических и антигипертензивных эффектах АК, которые особенно хорошо выражены у амлодипина.

Активация РААС у больных АГ диктует целесообразность применения в клинической практике препаратов, блокирующих ее активность. Установлено, что легкие участвуют в синтезе ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ангиотензина II (АТ II), являющегося мощным легочным вазоконстриктором. Кроме того, в легких в большом количестве экспрессируются рецепторы ангиотензина 1-го типа. Однако ингибиторы АПФ (ИАПФ), несмотря на установленный гипотензивный эффект и возможность снижения давления в легочной артерии (ЛА), имеют определенное ограничение в применении, связанное с возможным появлением (или усилением) кашля [12, 13].

Большой интерес представляет назначение при сочетанной коронарной и легочной патологии блокаторов рецепторов к АТ II (БРА), контролирующей активность РААС. Имеются сообщения об отсутствии или низком проценте встречаемости кашля на терапии БРА у больных ХОБЛ. Влияние БРА на функцию легких описано в небольшом количестве исследований, и это требует продолжения исследований с целью уточнения клинических и функциональных возможностей этой группы лекарственных средств в лечении курящих больных АГ и с ИБС с ХОБЛ.

Учитывая многофакторный характер повышения уровня АД и сложность его нормализации при коморбидных состояниях, явное преимущество может иметь комбинированная антигипертензивная терапия, назначаемая больному уже на старте.

Цель настоящего исследования – изучение клинической эффективности и безопасности фиксированной комбинации валсартана (БРА) с амлодипином (АК), назначаемой в составе стандартной терапии АГ и ИБС курящим больным ХОБЛ.

Материал и методы

В исследование были включены 36 мужчин в возрасте от 40 до 65 лет, имеющих АГ (уровень АД $\geq 140/90$ и АД $\leq 180/110$ мм рт. ст., в том числе на фоне приема антигипертензивных препаратов) и ИБС в сочетании с хроническими болезнями нижних дыхательных путей на фоне курения. Диагноз

ИБС верифицировался на основании перенесенного ИМ или положительной нагрузочной пробы, или данных коронароангиографии, или инвазивных вмешательств на сосудах сердца.

Диагноз ХОБЛ основывался на ключевых положениях программы GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, 2011 г. [3]) – отношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), т.е. индекс Тиффно менее 70% после введения бронхолитического препарата; 1-я степень обструкции (легкая) при ОФВ₁ $>80\%$ от должного и 2-я (умеренная) при ОФВ₁ $<80\%$ от должного.

Перед включением в исследование больные подписывали информированное согласие на участие в нем и имели в течение 4 нед перед включением в исследование стабильную терапию.

Критериями исключения из исследования были: стабильное повышение уровня АД $\geq 180/110$ мм рт. ст.; серьезные нарушения ритма и проводимости сердца; стенокардия напряжения IV функционального класса (ФК) и покоя (по Канадской классификации); острый ИМ, нестабильная стенокардия, аортокоронарное шунтирование (АКШ), инсульт в течение предшествующих 6 мес; ХСН выше III ФК (NYHA); ХОБЛ 3-й степени; СД типа 2 тяжелого течения или СД типа 1; ангионевротический отек или другие выраженные аллергические реакции в анамнезе; непереносимость БРА; гиперкалиемия более 5,5 ммоль/л; наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Исследование было рандомизированное открытое контролируемое, в параллельных группах. Рандомизация проводилась методом конвертов, были выделены 2 группы больных. *Первая группа* (n=18, средний возраст 55,8 \pm 5,9 года): больные, получавшие стандартную терапию согласно основным заболеваниям; *2-я группа* (n=18, средний возраст 58,0 \pm 4,9 года): больные, получавшие в составе стандартной терапии основных заболеваний комбинированный препарат Эксфорж® («Новартис Фарма») – фиксированную комбинацию валсартана с амлодипином.

Комбинированный препарат Эксфорж® назначался больным 2-й группы в зарегистрированных дозировках: исходно 5 мг амлодипина/160 мг валсартана, через 2 нед при неэффективном снижении уровня АД – систолическое (САД) ≥ 140 и/или диастолическое (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. – осуществлялся перевод на 10 мг амлодипина/160 мг валсартана. В день визита к врачу пациент исследуемые препараты не принимает.

На *первом визите* все больные (n=18, 100%) получали препарат Эксфорж® в дозе 5 мг амлодипина/160 мг валсартана; на *втором визите* (через 2 нед) 8 (44,4%) больных продолжали принимать фиксированную комбинацию 5 мг амлодипина/160 мг валсартана, а 10 (55,6%) больным доза препаратов была увеличена до 10 мг амлодипина/160 мг валсартана; на *последнем визите* (4-й месяц) 5 (27,8%) больных оставались на фиксированной дозе 5 мг амлодипина/160 мг валсартана и 13 (72,2%) больных – на дозе 10 мг амлодипина/160 мг валсартана. Общая продолжительность лечения и наблюдения составила 4 мес.

Методы обследования

Клиническое врачебное исследование: сбор данных анамнеза, анамнез курения с вычислением индекса курения. Измерение роста и веса с вычислением индекса массы тела (ИМТ), а также частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровней АД (трехкратное, с интервалом не менее 2 мин, и подсчет его среднего значения сидя).

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатели, М±SD или %	1-я группа (n=18)	2-я группа (n=18)
Число выкуриваемых сигарет в сутки	43,3±6,5	46,9±5,8
Длительность курения, лет	35,3±6,7	38,0±4,9
Индекс курящего человека, пачек/лет	76,4±10,6	89,1±10,4
Длительность АГ, лет	13,7±3,8	16,3±3,9
Длительность ИБС, лет	6,4±1,9	7,4±2,4
ИМ в анамнезе (n, %)	18 (100)	18 (100)
АКШ или стентирование (n, %)	11 (61,1)	12 (66,7)
ГЛП IIa типа (n, %)	7 (38,9)	6 (33,3)
ГЛП IIб типа (n, %)	10 (55,6)	11 (61,1)
Наследственность по ССЗ (n, %)	10 (55,6)	8 (44,4)

Велоэргометрическая проба (ВЭМ) выполнялась на велоэргометре фирмы «Shiller» (Швеция) по протоколу определения пороговой мощности физической нагрузки (ФН) со ступенчатым ее увеличением на 25 Вт каждые 3 мин (на каждой ступени) до достижения клинических критериев или критериев на электрокардиограмме (ЭКГ) прекращения ФН или субмаксимальной ЧСС. Начальная ступень нагрузки – 25 Вт. Перед проведением пробы за 24 ч отменялись нитропрепараты (при приступах стенокардии рекомендовался прием нитроглицерина сублингвально). Регистрация ЭКГ, ЧСС и АД проводилась на 1, 2, 3 и 5-й минуте и далее до исчезновения патологических ЭКГ-изменений и нормализации показателей ЧСС, АД и частоты дыхания. Двойное произведение (ДП, в условных единицах) определяли как произведение САД на ЧСС, деленное на 100.

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась в одномерном и доплеровском режимах по общим правилам на кардиографе «Vivid» (Япония). Оценку структурных изменений левого желудочка (ЛЖ) проводили в В- и М-режимах; определяли размер левого предсердия (ЛП, см) и правого предсердия (ПП), конечно-диастолический размер (КДР, см) и конечно-систолический размер (КСР, см) ЛЖ, конечно-диастолический объем (КДО, мл) и конечно-систолический объем (КСО, мл) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, см) и толщину задней стенки (ТЗС, см) ЛЖ в фазу конечной диастолы. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) вычисляли по формуле Devereux RA 1977 г.: $10,4 [(КДР + ТМЖП) \cdot ЛЖ + ТЗС \cdot ЛЖ]^3 - КДР^3] - 13,6$ [15]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по формуле D.Dubois. За верхнюю границу нормы ИММЛЖ принимали 115 г/м² для мужчин [16]. Фракция выброса (ФВ, %) ЛЖ рассчитывалась по Симпсону. В ходе исследования определяли среднее давление в ЛА (СДЛА) по формуле Kitabatake; легочная гипертензия диагностировалась при повышении СДЛА в покое более 20 мм рт. ст.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось на аппарате фирмы «Optim» (Великобритания). Оценивались: усредненные характеристики суточного профиля: среднесуточные, среднедневные, средненочные показатели САД и ДАД (мм рт. ст.), ЧСС (уд/мин); вариабельность АД (ВАД, %), которая рассчитывалась как стандартное отклонение (SD) от среднего значения и рассматривалась как повышенная при превышении нормальных показателей, хотя бы за один период времени; скорость утреннего подъема (СУП, мм рт. ст./ч) АД (отдельно для САД и ДАД, мм рт. ст.) вычислялась как разница между мак-

симальным и минимальным значениями АД в утренние часы, соотнесенная к интервалу времени между этими значениями за период времени с 4:00 до 10:00 или до снятия монитора.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД, спирометрия) проводилось в утренние часы, натощак, после 15–20-минутного отдыха при отмене бронхолитических препаратов в соответствии с их фармакокинетикой. В течение часа до исследования пациенты воздерживались от курения. Показатели спирометрии, определяемые до и через 15 мин после применения β_2 -агониста сальбутамола 800 мкг: ОФВ₁ (прирост ОФВ₁ < 15% от должного или менее 200 мл после бронхолитической пробы указывал на необратимость бронхиальной обструкции); отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Тиффно); кривой «поток–объем» – максимальная объемная скорость потока (МОС) на трех уровнях ФВ 75, 50 и 25% (МОС 75, МОС 50 и МОС 25), пиковый инспираторный поток (ПИП), пиковая объемная скорость выдоха (ПОС).

Лабораторные исследования. Кровь для исследования брали из локтевой вены натощак (через 12 ч после последнего приема пищи). Сыворотку крови получали центрифугированием в течение 20 мин при 2500 об/мин.

Исследовались: липидный спектр крови с определением концентрации (ммоль/л) общего холестерина – ХС (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и вычислением уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) по формуле W.Friedwald; концентрация глюкозы (ммоль/л), мочевой кислоты (мкмоль/л), общего белка (г/л), креатинина (мкмоль/л) с вычислением скорости клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин/1,73 м²) по формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

Содержание фибриногена (г/л) определялось методом Clauss (A.Clauss, 1957) по стандартной таблице, измеряя время образования сгустка в плазме в ответ на добавление раствора тромбина.

В ходе исследования пациенты заполняли опросник госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS, A.Zigmond, R.Snaith, 1983), респираторный опросник Госпиталя Святого Георгия (SGRQ) с оценкой по 100-балльной системе (более низкая оценка указывала на лучший результат), опросник качества жизни (КЖ) SF-36 (более высокая оценка указывала на лучший результат).

Статистический анализ. При статистической обработке результатов использовали компьютер-

Показатели, M±SD	1-я группа (n=18)	2-я группа (n=18)	p
Статины (n, %)	18 (100)	18 (100)	нд
Ацетилсалициловая кислота (n, %)	18 (100)	18 (100)	нд
Диуретики (n, %)	3 (16,7)	3 (16,7)	нд
ИАПФ (n, %)	18 (100)	0	<0,001
БРА (n, %)	0	18 (100)	<0,001
АК (n, %)	0	18 (100)	<0,001
БАБ (n, %)	18 (100)	18 (100)	нд
Бронхолитики (n, %)	5 (27,8)	5 (27,8)	нд
Нитраты (n, %)	3 (16,7)	4 (22,2)	нд

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–7: p – достоверность; нд – недостоверно; БРА – валсартан, АК – амлодипин (в составе комбинированного препарата Эксфорж, назначаемого в исследовании).

Показатели, M±SD	1-я группа (n=18)		2-я группа: на препарате Эксфорж® (n=18)		p ₁₋₂ исходно	p ₁₋₂ после лечения
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения		
ИМТ, кг/м ²	29,4±5,0	29,9±5,0	28,5±3,9	28,6±3,8	нд	нд
ЧСС, уд/мин	74,8±10,5	76,5±6,8	72,8±5,9	72,7±5,8	нд	нд
САД, мм рт. ст.	161,5±8,1	159,0±12,1	160,6±8,2	121,4±12,1***	нд	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	93,8±5,1	93,3±5,7	94,7±5,5	77,8±3,1***	нд	<0,001
Пульсовое АД, мм рт. ст.	67,7±5,1	65,7±7,8	65,8±7,7	43,6±10,9***	нд	<0,001

***p<0,001 – по отношению к исходным значениям.

ную программу SAS (версия 6.12). Применялись как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, квинтилей и ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Непрерывные величины представлены в виде среднего показателя и стандартного отклонения (M±SD). Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ).

Результаты

Характеристика больных и сопутствующей терапии в исследовании

Характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Как видно из табл. 1, достоверных различий между группами больных по длительности ССЗ, встречаемости гиперлипидемии (ГЛП) и характеристике статуса курения выявлено не было. Следует отметить, что число выкуренных сигарет и индекс курящего человека за 4 мес наблюдения в обеих группах не изменились.

Все больные в исследовании исходно и в течение 4 мес наблюдения принимали статины, ацетилсалициловую кислоту и селективные β -адреноблокаторы (БАБ) в связи с перенесенным ИМ (табл. 2). Больные 1-й группы (100%) также принимали ИАПФ, а больные 2-й группы (100%) – БРА (валсартан) и АК (амлодипин) в виде комбинированного препарата Эксфорж®. По 3 пациента из обеих групп дополнительно получали диуретики. Изменений в основной терапии за период наблюдения (4 мес) не произошло, за исключением достоверного (<0,05) сокращения числа больных, получавших пролонгированные нитраты во 2-й группе: с 4 (22,2%) пациентов от начала исследования до 1 (5,6%, p<0,05) больного через 4 мес приема препарата Эксфорж® (в 1-й группе без динамики).

Динамика основных показателей в исследовании

Исходно больные 2 групп не различались по величине ИМТ, ЧСС и уровню «офисного» АД (табл. 3). К концу периода наблюдения величина ИМТ и ЧСС находились в пределах исходных значений.

Назначение больным препарата Эксфорж® (2-я группа) сопровождалось достоверным снижением уровней «офисного» АД: САД на 39,2±9,7 мм рт. ст. (-24,4%, p<0,001), ДАД на 16,9±5,7 мм рт. ст. (-17,8%, p<0,001) и пульсового АД на 22,2±5,9 мм рт. ст. (-33,7%, p<0,001) против отсутствия таковой благоприятной динамики у больных 1-й группы, находившихся на стандартной терапии. Следует отметить, что к концу курса терапии препаратом Эксфорж® все 18 больных в группе достигли целевого значения АД<140/90 мм рт. ст.

Динамика показателей СМАД в исследовании

В работе проводился анализ динамики суточного профиля АД по данным СМАД (табл. 4). У больных 1-й группы на фоне стандартной терапии за 4 мес наблюдения отмечалась отрицательная динамика в виде повышения ВАД: за сутки ВСАД на 20% (p<0,01) и ВДАД на 19,3% (p<0,01), за ночь ВСАД на 33,6% (p<0,01) и ВДАД на 26,8% (p<0,01). Остальные анализируемые показатели были без динамики.

В противоположность этому включение в основную терапию курящих больных с ССЗ с ХОБЛ препарата Эксфорж® (2-я группа) привело к позитивным изменениям в суточном профиле АД. Так, по данным СМАД, за сутки отмечалось снижение уровней САД максимального (САДмакс) на 12,9% (p<0,001), САД среднего (САДср) на 10,6% (p<0,001), ДАДмакс на 13,2% (p<0,001), ДАДср на 9,3% (p<0,01), ВСАД на 21,3% (p<0,001) и ВДАД на 18,1% (p<0,001). Обращало на себя внимание и благоприятное снижение СУП АД на препарате Эксфорж®: СУП САД на 39,2% (p<0,05) и СУП ДАД на 42,1% (p<0,01).

Позитивные изменения в показателях СМАД на терапии препаратом Эксфорж® выявлялись как в пе-

Таблица 4. Динамика основных показателей СМАД в исследовании

Показатели, М±SD	1-я группа (n=18)		2-я группа: на препарате Эксфорж® (n=18)		p ₁₋₂ исходно	p ₁₋₂ после лечения
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения		
Суточные						
САД _{макс} , мм рт. ст.	173,9±16,9	178,9±17,7	177,8±16,4	154,8±21,8***	НД	<0,001
САД _{ср} , мм рт. ст.	144,6±13,4	145,2±14,8	145,5±15,8	129,7±19,5***	НД	<0,001
ДАД _{макс} , мм рт. ст.	118,6±12,4	122,8±10,3	119,4±10,6	103,6±12,2***	НД	<0,001
ДАД _{ср} , мм рт. ст.	92,2±8,6	91,9±8,7	88,6±9,6	80,4±10,0**	НД	<0,001
ВСАД, мм рт. ст.	14,0±3,6	16,8±5,3**	16,4±2,8	12,9±2,3***	<0,05	<0,01
ВДАД, мм рт. ст.	11,4±2,8	13,6±3,1**	13,3±2,1	10,9±1,6***	<0,05	<0,01
СУП САД, мм рт. ст./ч	8,3±3,3	10,6±5,1	9,7±4,8	5,9±1,8*	НД	<0,01
СУП ДАД, мм рт. ст./ч	8,1±3,4	9,5±4,5	9,5±4,5	5,2±2,2**	НД	<0,01
ЧСС _{ср} , уд/мин	74,2±10,8	75,9±7,1	72,2±5,8	71,8±6,5	НД	НД
Дневные						
САД _{макс} , мм рт. ст.	173,2±16,0	177,7±16,7	177,8±16,4	154,4±21,9***		<0,01
САД _{ср} , мм рт. ст.	146,2±13,3	146,6±15,3	147,6±15,4	130,5±18,9**	НД	<0,01
ДАД _{макс} , мм рт. ст.	117,9±11,3	122,3±10,9	119,2±11,0	102,9±11,9***	НД	<0,001
ДАД _{ср} , мм рт. ст.	93,3±8,7	91,9±9,9	90,6±9,8	81,7±10,2**	НД	<0,01
ВСАД, мм рт. ст.	13,3±3,3	15,3±4,1	16,1±3,5	12,2±2,5***	<0,05	<0,001
ВДАД, мм рт. ст.	11,0±2,8	19,2±2,8	13,2±2,6	10,2±1,7***	<0,05	НД
ЧСС _{ср} , уд/мин	76,9±11,6	77,8±7,4	74,7±6,4	74,9±7,9	НД	НД
Ночные						
САД _{макс} , мм рт. ст.	156,3±18,3	157,7±22,2	156,7±18,6	138,9±22,1***	НД	<0,01
САД _{ср} , мм рт. ст.	139,6±16,4	140,1±18,1	139,0±18,1	125,7±20,8**	НД	<0,05
ДАД _{макс} , мм рт. ст.	105,3±20,9	103,2±8,2	101,3±12,9	88,8±13,7***	НД	<0,01
ДАД _{ср} , мм рт. ст.	86,4±10,1	86,3±10,3	82,2±9,9	75,3±10,8**	НД	<0,01
ВСАД, мм рт. ст.	11,0±3,9	14,7±5,9**	13,1±4,3	10,3±4,1*	НД	<0,05
ВДАД, мм рт. ст.	9,7±4,2	12,3±4,1*	12,2±3,9	9,5±3,5**	НД	<0,05
ЧСС _{ср} , уд/мин	65,9±10,3	69,8±7,7*	64,6±5,5	64,2±7,4	НД	<0,05

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – к значению до лечения.

риод бодрствования больного (днем), так и ночью и проявлялись в достоверном снижении уровней САД_{макс}, САД_{ср}, ДАД_{макс}, ДАД_{ср}, ВСАД и ВДАД (рис. 1). Степень ночного снижения САД не изменилась в 1-й группе больных (исходно 4,3±7,2 мм рт. ст. и через 4 мес 4,2±9,5 мм рт. ст.) и достоверно увеличилась во 2-й группе больных (исходно 3,7±7,0 мм рт. ст. и через 4 мес 6,0±5,2 мм рт. ст., p<0,05).

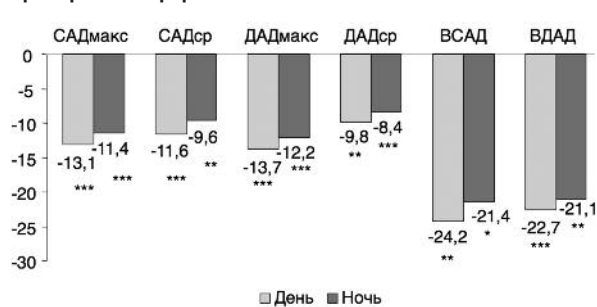
Показатели ЧСС_{ср} за период наблюдения в обеих группах за сутки и днем не изменялись (см. табл. 4). В то же время средненочное значение ЧСС у больных 1-й группы достоверно повышалось (на 3,8±1,7 уд/мин, p<0,05) против его стабильности у больных 2-й группы.

Динамика основных показателей физической работоспособности и ишемии миокарда в исследовании

Исходно различий по основным показателям физической работоспособности (ФРС) и ишемии миокарда при пробе с ФН между группами курящих больных АГ и с ИБС с ХОБЛ выявлено не было. Средняя по группам толерантность к ФН до включения в исследование соответствовала средней переносимости ФН (табл. 5).

Через 4 мес приема препарата Эксфорж® у больных с сочетанной патологией наблюдалось благоприятное повышение основных параметров ФРС: увеличение (на 22,2%, p<0,01) продолжительности выполняемой ФН при ВЭМ-пробе против ее снижения (на 10,2%, p<0,05) в 1-й группе, а также рост (на 23,6%, p<0,01) мощности пороговой ФН против отсутствия такового в 1-й группе.

Рис. 1. Динамика (Δ, %) основных показателей СМАД у больных 2-й группы через 4 мес (от исходного) приема препарата Эксфорж®.



*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – к значению до лечения.

На фоне терапии фиксированной комбинацией Эксфорж® больные выполняли больший объем ФН при меньших пиковых уровнях АД (на пике ФН снижение САД составило -27,6±2,7 мм рт. ст., p<0,001 и ДАД -11,6±1,9 мм рт. ст., p<0,001) и скорости прироста на ВЭМ-пробе САД (на -3,8±1,4 мм рт. ст., p<0,05). Это сочеталось с достоверным снижением косвенного показателя потребления кислорода (величины ДП на высоте ФН) и свидетельствовало о выполнении нагрузки в экономически более выгодных для организма условиях. У больных 1-й группы через 4 мес отмечен неблагоприятный рост на пике ФН уровней САД (на 8,2±2,9 мм рт. ст., p<0,05) и ДАД (3,1±1,3 мм рт. ст., p<0,05).

Таблица 5. Динамика основных показателей ФРС и ишемии миокарда при ВЭМ-пробе в исследовании

Показатели, М±SD	1-я группа (n=18)		2-я группа: на препарате Эксфорж® (n=18)		p ₁₋₂ исходно	p ₁₋₂ после лечения
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения		
Продолжительность ФН, с	455,8±166,5	409,4±135,1*	492,9±204,8	613,6±206,9**	НД	<0,01
Мощность пороговой ФН, Вт	80,6±24,0	79,2±23,1	70,8±29,0	87,5±27,5**	НД	НД
На пике ФН						
ЧСС, уд/мин	113,1±14,6	114,6±14,2	109,8±14,9	110,0±14,1	НД	НД
САД, мм рт. ст.	175,9±16,6	184,1±16,6*	181,6±18,9	154,1±11,1***	НД	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	99,5±7,6	102,6±7,8*	100,4±7,3	88,9±6,1***	НД	<0,001
ДП, усл. ед.	199,9±37,7	211,1±34,7	198,7±29,5	168,8±29,5***	НД	<0,001
Скорость прироста на ФН						
ЧСС, уд/мин/мин	4,6±1,6	3,6±2,9	5,4±5,7	3,6±1,7	НД	НД
САД, мм рт. ст./мин	6,5±4,7	6,6±7,5	7,5±8,0	3,7±2,5*	НД	<0,05
ДАД, мм рт. ст./мин	2,5±2,3	1,9±2,6	2,3±3,5	1,4±0,9	НД	НД
Показатели ишемии миокарда на ФН						
Время до развития приступа стенокардии, с	335,7±63,5	306,7±70,2*	373,0±136,7	405,0±133,0*	НД	<0,05
Время до развития ишемии, с	305,0±77,8	289,0±88,3	356,8±129,8	386,3±30,7*	НД	<0,05

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – к значению до лечения.

Таблица 6. Динамика показателей ЭхоКГ в исследовании

Показатели, М±SD	1-я группа (n=18)		2-я группа: на препарате Эксфорж® (n=18)		p ₁₋₂ исходно	p ₁₋₂ после лечения
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения		
ЛП, см	3,91±0,33	4,01±0,32	3,99±0,33	3,90±0,31***	НД	<0,001
ПП, см	3,85±0,31	3,93±0,32**	4,11±0,45	4,07±0,41	<0,05	НД
КСР, см	3,89±0,68	4,13±0,75***	4,12±0,79	3,99±0,7*	НД	<0,001
КДР, см	5,23±0,63	5,51±0,52***	5,49±0,63	5,35±0,57*	НД	<0,001
КСО, мл	68,24±27,94	79,16±32,95***	78,89±38,77	72,45±28,57*	НД	<0,001
КДО, мл	133,9±35,55	149,85±31,89***	149,25±1,27	140,33±33,67*	НД	<0,001
ФВЛЖ, %	49,91±12,25	49,92±12,79	48,02±15,92	48,65±15,89	НД	НД
СДЛА, мм рт. ст.	24,53±6,0	25,7±6,09*	27,37±5,35	26,48±5,30***	НД	НД
ТМЖП, см	1,22±0,16	1,27±0,18	1,24±0,17	1,22±0,18	НД	НД
ТЗСЛЖ, см	1,06±0,15	1,09±1,12	1,14±0,15	1,12±0,15	НД	НД
ММЛЖ, г	230,93±68,48	264,03±70,61***	275,38±80,22	256,74±17,68**	НД	НД
ИММЛЖ, г/м ²	113,73±37,08	129,02±39,26***	134,47±39,45	125,22±37,29**	НД	НД

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – к значению до лечения.

Через 4 мес у курящих больных АГ и с ИБС с ХОБЛ на фоне фиксированной комбинации амлодипина с валсартаном появление приступа стенокардии и ишемии миокарда на ЭКГ при ВЭМ-пробе происходило в более поздние сроки, чем до начала терапии (см. табл. 5). У больных на препарате Эксфорж® время до развития приступа стенокардии во время ВЭМ-пробы увеличилось (на 8,6%, p<0,05) против его уменьшения (на 29%, p<0,05) во 2-й группе больных и до развития ишемии миокарда на ЭКГ (на 8,3%, p<0,05) против отсутствия его динамики во 2-й группе.

Динамика основных показателей ЭхоКГ

По данным ЭхоКГ, у больных 2 групп в момент включения в исследование имелись сходные структурно-функциональные показатели ЛЖ (табл. 6). Различия касались только размера ПП, он был несколько больше у больных 2-й группы (4,11±0,45 см vs 3,85±0,31 см в 1-й группе, p<0,05).

К 4-му месяцу терапии препаратом Эксфорж® у больных с ССЗ (АГ и ИБС) и ХОБЛ уменьшились объемные характеристики сердца (КСР и КДР ЛЖ, КСО и КДО ЛЖ) против их достоверного увеличе-

ния в 1-й группе. Также выявлялась достоверная направленность к уменьшению размера ЛП (vs отсутствие его динамики в 1-й группе) на фоне стабильности размеров ПП (vs его достоверное увеличение в 1-й группе).

Исходно ФВЛЖ<40% встречалась у 6 (33,3%) больных в каждой из групп. Через 4 мес динамики этого показателя в обеих группах не наблюдалось.

СДЛА в покое исходно составило 24,53±6,0 мм рт. ст. в 1-й группе и 27,37±5,35 мм рт. ст. во 2-й группе (p>0,05). Через 4 мес этот показатель повысился в среднем на 4,7% (p<0,05) у больных 1-й группы на стандартной терапии и благоприятно снизился на 3,3% (p<0,05) у больных 2-й группы на терапией препаратом Эксфорж®.

У больных, получавших комбинацию валсартан/амлодипин (2-я группа), через 4 мес на фоне достижения целевых уровней АД произошло достоверное уменьшение ММЛЖ (на 6,8%, p<0,01) и ИММЛЖ (на 6,9%, p<0,01). Напротив, у больных 1-й группы были отмечены изменения в структурно-геометрических показателях ЛЖ отрицательного характера в виде увеличения ММЛЖ (на 14,3%, p<0,001) и ИММЛЖ (на 13,4%, p<0,001).

Таблица 7. Динамика показателей респираторного опросника Госпиталя Святого Георгия в исследовании

Показатели, M±SD	1-я группа (n=18)		2-я группа: на препарате Эксфорж® (n=18)		p ₁₋₂ исходно	p ₁₋₂ после лечения
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения		
Симптомы	53,6±9,1	54,7±8,9*	55,7±9,8	48,1±9,9***	НД	<0,05
Активность	48,6±16,9	50,1±17,3*	56,8±20,7	55,0±20,5*	НД	<0,05
Влияние	42,7±9,1	43,9±9,2*	45,6±9,2	42,9±9,5*	НД	НД
Общий показатель	42,3±11,6	50,4±11,8***	53,8±12,9	50,2±13,2***	НД	НД

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 – к значению до лечения.

Динамика основных показателей спирометрии

В исследовании изучалось влияние фиксированной комбинации валсартана с амлодипином на основные показатели ФВД. Исходно между группами больных, принимавших селективные БАБ, не выявлялось каких-либо различий по основным регистрируемым показателям спирометрии.

Под влиянием 4-месячной терапии фиксированным препаратом Эксфорж® наметилась положительная динамика в параметрах, оценивающих функцию внешнего дыхания, что свидетельствовало об уменьшении выраженности обструктивного синдрома (рис. 2). В противоположность этому у больных 2-й группы выявлено ухудшение показателей ФВД: снижение МОС потока на уровне мелких, средних и крупных бронхов, ПИП, ПОС и ОФВ₁.

Динамика биохимических показателей в исследовании

Исходно различий между больными 2 групп в липидных показателях не имелось. Средние уровни липидов и липопротеидов сыворотки крови были сравнимыми в 1 и 2-й группах: соответственно, ОХС 5,5±1,4 ммоль/л vs 5,4±1,6 ммоль/л (p>0,05), ХС ЛПНП – 3,5±1,0 ммоль/л vs 3,4±1,3 ммоль/л (p>0,05), ТГ – 2,0±1,2 ммоль/л vs 1,7±0,9 ммоль/л (p>0,05) и ХС ЛПВП 1,2±0,3 ммоль/л vs 1,2±0,3 ммоль/л (p>0,05). Обращала на себя внимание некоторая отрицательная динамика в виде повышения уровня ОХС через 4 мес (на 5,3%, p<0,05) в 1-й группе против стабильности значения во 2-й группе на препарате Эксфорж®.

Концентрация глюкозы крови оставалась стабильной: в 1-й группе исходно 6,5±2,5 ммоль/л и через 4 мес наблюдения – 6,5±2,2 ммоль/л (p>0,05), во 2-й группе 6,3±1,9 ммоль/л и 6,1±2,1 ммоль/л (p>0,05) соответственно.

В исследовании за 4 мес наблюдения не было выявлено динамики содержания фибриногена крови, общего белка и мочевой кислоты. В то же время отмечено некоторое повышение (на 6,5%, p<0,05) уровня креатинина в крови у больных 1-й группы, получавших ИАПФ, тогда как у больных 2-й группы, принимавших БРА/АК, этот показатель не изменялся. В результате через 4 мес концентрация креатинина в крови у больных 1-й группы оказалась достоверно выше (105,5±28,5 мкмоль/л), чем у больных 2-й группы, получавших препарат Эксфорж® (93,9±19,9 мкмоль/л, p<0,05).

СКФ в течение всего периода наблюдения оставалась стабильной и составляла: в 1-й группе исходно 77,7±22,5 мл/мин/1,73 м² и через 4 мес 73,2±24,4 мл/мин/1,73 м² (-4,4±2,2 мл/мин/1,73 м², p<0,05), а во 2-й группе 76,1±20,2 мл/мин/1,73 м² и 79,2±16,8 мл/мин/1,73 м² (p>0,05) соответственно. Следует отметить, что сниженную СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) в 1-й группе исходно имели 16,7% больных, а через 4 мес – 38,8% больных (практически двукратное уве-

Рис. 2. Динамика основных показателей спирометрии в исследовании (Δ, %).



личение, p<0,05); во 2-й группе исходно – 16,7% больных и через 4 мес – 11,1% больных (p>0,05).

Динамика показателей психологического статуса и КЖ в исследовании

Курящие больные с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией с целью оценки психологического состояния и КЖ заполняли опросники до и через 4 мес наблюдения.

По шкале HADS симптомы тревожности имелись у всех 36 больных, включенных в исследование. В 1-й группе субклинические проявления тревожности встречались исходно у 12 (66,7%) человек и через 4 мес – у 11 (61,1%), а клинические проявления тревожности имелись у 5 (27,8%) и 6 (33,3%) больных соответственно.

Во 2-й группе больных до начала приема препарата Эксфорж® субклинические симптомы тревожности были у 12 (66,7%) человек и через 4 мес лечения препаратом только у 6 (33,3%, p<0,001); также отмечено сокращение числа больных с клиническими проявлениями тревожности (с 5 до 0 человек, p<0,05).

Симптомы депрессии, оцениваемые по шкале HADS, в 1-й группе исходно и через 4 мес выявлялись у 17 (94,4%) больных, а во 2-й группе до приема препарата Эксфорж® регистрировались у 17 (94,4%) и через 4 мес лечения только у 6 больных (33,3%, p<0,05), что, очевидно, можно объяснить улучшением клинического состояния больных.

В исследовании применялся респираторный опросник Госпиталя Святого Георгия (табл. 7). Исходно различий между группами по анализируемым показателям (симптомы, активность и влияние) обнаружено не было. Через 4 мес у больных, получающих стандартную терапию на основе ИАПФ (1-я группа), наметилась достоверно отрицательная динамика. В то же время на фоне присоединения к стандартной терапии препарата Эксфорж® выявлялись благоприятные изменения в виде снижения выраженности та-

Таблица 8. Динамика показателей КЖ по опроснику SF-36 в исследовании

Показатели, M±SD	1-я группа (n=18)		2-я группа: на препарате Эксфорж® (n=18)		P _{1,2} исходно	P _{1,2} после лечения
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения		
Физический компонент здоровья	39,7±6,5	35,8±4,3**	40±6,4	53,6±9,5***	НД	<0,001
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	13,9±12,7	9,7±12,5*	18,1±11,5	37,5±12,9***	НД	<0,001
Боль, интенсивность	25,3±9,9	34,9±8,5***	27,8±9,5	16,0±9,5***	НД	<0,001
Общее состояние здоровья	38,3±6,4	33,9±6,4*	36,7±6,9	51,9±9,3***	НД	<0,001
Жизненная активность, психологический компонент здоровья	51,7±6,2	47,5±5,6*	52,8±5,7	63,9±5,3***	НД	<0,001
Социальное функционирование	47,9±7,7	40,3±5,3***	46,5±8,4	60,4±10,7***	НД	<0,001
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	20,4±20,2	9,25±15,3**	16,7±20,6	33,3±22,9***	НД	<0,001
Психическое здоровье	47,6±6,1	44,2±4,6*	45,8±6,3	49,6±5,5*	НД	<0,01

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – к значению до лечения.

ких категорий КЖ, как «симптомы» на 13,6% ($p < 0,001$), «активность» на 3,2% ($p < 0,05$) и «влияние» на 5,9% ($p < 0,05$).

Исходно больные обеих групп не различались по показателям КЖ, оцениваемым по опроснику SF-36 (табл. 8). Через 4 мес у больных, получавших препарат Эксфорж®, наблюдалось улучшение показателей общего состояния здоровья (41,4%, $p < 0,001$), физического здоровья (на 34%, $p < 0,001$) и психического здоровья (на 8,3%, $p < 0,05$), что отражало повышение субъективной оценки больными своего здоровья и уверенности в положительных результатах проводимого лечения. Это сочеталось с повышением показателя, характеризующего социальное функционирование (на 29,9%, $p < 0,001$), рольное функционирование за счет физического (+101,2%, $p < 0,001$) и эмоционального (на 99,4%, $p < 0,001$) состояний. Кроме того, на терапии препаратом Эксфорж® заметна увеличилась (на 21%, $p < 0,001$) жизненная активность больных, отражающая их субъективное ощущение бодрости и снижение утомляемости. В противоположность этому у больных 1-й группы отмечалось ухудшение всех анализируемых показателей КЖ.

Обсуждение

Сочетание сердечно-сосудистой патологии (АГ и ИБС) с ХОБЛ в клинической практике врача встречается часто и является определенной преградой на пути успешного лечения больных. Врачу приходится решать сложную задачу правильного выбора лекарственного средства, позволяющего, с одной стороны, быстро достигать целевых уровней АД, длительно поддерживать их, особенно в ночные и ранние утренние часы, а с другой – оказывать позитивное кардио-, вазо- и нефропротективное действие без ухудшения вентиляции легких и бронхореактивности, а лучше на фоне благоприятного пульмопротективного влияния.

К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие о ведущей роли РААС не только в генезе АГ, процессах ремоделирования артериальной стенки и сердца, пролиферации тканей, инициации проатерогенных и тромбогенных эффектов, повышении активности симпатoadреналовой системы (САС), но и в поддержании хронического неспецифического воспаления в бронхах за счет повышения уровня альдостерона, активации провоспалительных цитокинов и проокислительных эффектов. Повышенные активности РААС при ХОБЛ возможно как при

непосредственном воздействии гипоксемии и гиперкапнии, так и опосредованно через САС.

Известно, что блокада РААС ограничивает развитие облитерации дыхательных путей в результате антипролиферативного действия, ведет к снижению давления в ЛА в результате уменьшения гипоксической вазоконстрикции [17]. При этом у больных с хроническим бронхообструктивным синдромом (ХОБЛ), принимающих ИАПФ, могут возникнуть проблемы из-за появления кашля с возможным усилением бронхообструкции. Большая специфичность блокады РААС на фоне приема БРА и лучшая их переносимость дают основание рассматривать данный класс препаратов в качестве основного в лечении и контроле АГ у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой.

В работе G.Mancia и соавт., анализирующих влияние ИАПФ и БРА на конечные клинические точки у больных ХОБЛ, было показано заметное положительное влияние БРА на предупреждение развития сердечно-сосудистых и бронхолегочных осложнений [18]. Так, у больных ХОБЛ с низким риском сердечно-сосудистых осложнений отмечалось снижение госпитализаций из-за ХОБЛ на фоне приема БРА на 14% ($p = 0,006$) против отсутствия такой динамики на ИАПФ; снижение общей смертности произошло на терапии БРА на 39% ($p < 0,0001$) и на терапии ИАПФ на 26% ($p < 0,0001$); снижение комбинированного риска «ИМ + смерть» составило при приеме БРА 34% ($p < 0,0001$) и ИАПФ 19% ($p = 0,0004$). У больных ХОБЛ, подвергнутых реваскуляризации миокарда, снижение риска развития ИМ было на фоне приема БРА 30% ($p = 0,042$) и ИАПФ 31% ($p = 0,0004$); снижение риска «ИМ + смерть» при БРА 29% ($p = 0,0054$) и ИАПФ 23% ($p = 0,0008$); снижение общей смертности при БРА 37% ($p = 0,001$) против отсутствия влияния ИАПФ.

Результаты настоящего исследования подтверждают доказанную высокую антигипертензивную эффективность фиксированной комбинации валсартан/амлодипин у курящих больных, страдающих АГ, ИБС и ХОБЛ, и соотносятся с данными, полученными у больных АГ в других клинических исследованиях. Так, в российском наблюдательном исследовании ЭКСТРА-2 среднее снижение уровня АД на фиксированной комбинации амлодипин 5 мг/валсартан 160 мг составляло 37,7/19,2 мм рт. ст. (от исходного уровня АД 166,6/99,5 мм рт. ст.) и на комбинации амлодипина 10 мг/валсартана 160 мг – 44,5/21,6 мм рт. ст. (от исходного 175,7/103,6 мм рт. ст.) [19].

В исследование включались больные с 1 и 2-й степенью повышения АД. По данным российского исследования ЭКСТРА-2, прослеживается зависимость степени снижения уровня АД от его исходного значения. В исследовании ЭКСТРА-2 снижение АД было при 1-й степени повышения АД – 23,5/15,9 мм рт. ст., при 2-й степени – 36,8/19,2 и при 3-й степени – 55,9/23,9 мм рт. ст. При этом отмечалось достижение целевого уровня АД в подгруппе больных АГ с ИБС у 74,7% больных (из 1093). В представленном исследовании все включенные (n=18) больные АГ, страдающие ИБС и ХОБЛ, на препарате Эксфорж® достигли целевого значения АД (<140/90 мм рт. ст.).

У курящих больных с ССЗ (ИБС и АГ) и ХОБЛ выявлялась высокая эффективность препарата Эксфорж® в контроле суточного профиля и вариабельности АД. Важно отметить отсутствие в исследовании указаний на рефлекторное увеличение ЧСС, что характерно для дигидропиридиновых АК первых регенераций. Это особенно важно для больных с ССЗ и ХОБЛ.

При анализе показателей ФВД на фоне 4-месячной терапии препаратом Эксфорж® у курящих больных с ССЗ и ХОБЛ обращал внимание хороший прирост ОФВ₁ (в среднем на 8,3%). При изучении кривой «поток–объем» наиболее значимые изменения претерпели показатели МОС 25–75, и особенно МОС 25, оценивающие максимальную объемную скорость потока на уровне мелких бронхов. Следует заметить, что все больные в исследовании получали селективные БАБ. В 1-й группе больных, принимающих селективные БАБ и ИАПФ, напротив, через 4 мес наметилась отрицательная динамика в параметрах ФВД.

Хорошо известно, что курение может нивелировать положительные гипотензивные эффекты антигипертензивной терапии и ограничивать ее плейотропное воздействие и позитивное влияние на сердечно-сосудистый прогноз.

Включение валсартана в терапию больных АГ и ИБС, сочетающихся с ХОБЛ, способствует снижению активности воспалительного процесса, концентрации лептина, ингибированию окисления ЛПНП, подавлению агрегации тромбоцитов, повышению функциональной активности эндотелия сосудов большого и малого круга кровообращения [20–22].

Дигидропиридиновый АК – амлодипин – также является перспективным в лечении больных с сочетанной патологией в силу своего вазодилатирующего эффекта на сосуды малого круга кровообращения, особенно при обострении легочного процесса, когда степень гипоксемии выражена особо значимо. Сокращение гладкой мускулатуры бронха, секреторная активность слизистых желез бронхиального дерева, высвобождение биологически активных веществ – все это кальцийзависимые процессы. АК могут благоприятно воздействовать на такие патологические звенья бронхиальной обструкции, как бронхоспазм, гиперсекреция слизи и воспалительный отек слизистой оболочки бронхов.

В настоящем исследовании у курящих больных АГ с ИБС и ХОБЛ показана возможность фиксированного препарата Эксфорж® (амлодипин/валсартан) улучшать структурно-функциональные характеристики ЛЖ, снижать давление в малом круге кровообращения и степень гипертрофии ЛЖ (в первую очередь за счет приема валсартана). Yasunari и соавт. у больных АГ показали снижение ИММЛЖ на 16% при приеме 80 мг валсартана vs 1,2% при приеме 5 мг ам-

лодипина [23]. В нашем исследовании уменьшение ИММЛЖ на фоне фиксированной комбинации через 4 мес составило $-9,25 \pm 2,54$ г/м² ($p < 0,01$). Аналогичные данные на препарате Эксфорж® (амлодипин 5–10 мг/валсартан 160 мг) были получены в исследовании Е.И.Тарловской и соавт. (ИММЛЖ уменьшился на $9,1 \pm 12,4$ г/м², $p = 0,021$) [24].

Все больные, включенные в исследование, перенесли ИМ, и большая часть (91,7%) из них были подвергнуты разным методам реваскуляризации миокарда. В настоящее время имеются доказательства позитивного воздействия валсартана и амлодипина на процессы рестенозирования [25–27]. Кроме того, препарат Эксфорж® достоверно увеличивал ФРС и уменьшал выраженность ишемии миокарда при ВЭМ-пробе, что является положительным фактом для больных, относящихся к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Установлено, что у больных ХОБЛ с ХСН в отличие от больных с ХСН без ХОБЛ чаще встречались сниженные значения СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) [28]. В нашем исследовании на фоне приема комбинации валсартан/амлодипин число больных со сниженной СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²) сократилось на 33,5%, в то время как у больных 1-й группы, принимавших ИАПФ, увеличилось в 2,3 раза. В исследовании ACCOMPLISH показано, что использование комбинации блокатор РААС/дигидропиридиновый АК может в большей степени замедлять прогрессирование снижения функции почек у больных АГ высокого риска, чем комбинация блокатор РААС/гидрохлортиазид [29]. При этом согласно литературным данным нефропротективные свойства более выражены у валсартана [30].

Благоприятные изменения, произошедшие в клиническом состоянии больных с ССЗ и ХОБЛ на фоне приема комбинации валсартан/амлодипин, сопровождались улучшением показателей респираторного опросника Госпиталю Святого Георгия (снижение суммарного балла на 6,7%, $p < 0,001$), показателей физического и психологического здоровья, а также других параметров, указывающих на повышение КЖ больных.

Выполненное исследование подтвердило отличную переносимость комбинированного препарата Эксфорж® у курящих больных с ССЗ (АГ и ИБС) и бронхолегочной патологией (ХОБЛ).

Известно, что одной из проблем современной медицины является низкая приверженность пациентов лекарственной терапии. По данным российской программы ПРОГНОЗ, причиной отказа практически каждого второго пациента с АГ с дополнительными ФР и сопутствующими состояниями от длительного приема антигипертензивных препаратов явилось большое количество принимаемых таблеток (на это указывают 55,1% больных) на фоне неэффективного контроля АД (об этом сообщают 30,8% больных) [31]. Прием антигипертензивных препаратов в фиксированной комбинации по сравнению с их приемом в свободной комбинации повышает комплаентность на 24–26% [32]. E.Kaiser и соавт., анализирующие применение препарата Эксфорж® (n=2949) против свободной комбинации амлодипина и валсартана (n=608) в условиях реальной клинической практики Германии (лекарственные средства принимались в течение минимум 12 мес), показали явные преимущества фиксированной комбинации в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений: ИМ на 32%

($p=0,0381$), мозгового инсульта на 43% ($p=0,0073$), ХСН на 34% ($p=0,0009$) и нефропатии на 53% ($p<0,0001$).

Заключение

Таким образом, в представленном исследовании продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность, безопасность и хорошая переносимость комбинированного препарата Эксфорж®. Применение больными с ССЗ (АГ и ИБС) и ХОБЛ фиксированной комбинации валсартана с амлодипином обеспечивает эффективное снижение уровней АД на фоне проявления благоприятных плейотропных эффектов каждого из препаратов, включая снижение степени хронической бронхообструкции на фоне улучшения параметров психологического статуса и КЖ.

Комбинированный препарат Эксфорж® (валсартан/амлодипин) следует рассматривать в качестве препарата первого выбора у больных с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией.

Литература/References

1. Сон ИМ, Александрова ГА, Хахалина ЕВ и др. Медико-демографические показатели РФ в 2012 году. Стат. справочник. Минздрав России. М., 2013; с. 108–16. / Son IM, Aleksandrova GA, Khakhalina EV. i dr. Mediko-demograficheskie pokazateli RF v 2012 godu. Stat. spravochnik. Minzdrav Rossii. M., 2013; s. 108–16. [in Russian]
2. Бубнова МГ, Аронов ДМ, Оганов РГ и др. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА. Ч. 1. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 6: 11–21. / Bubnova MG, Aronov DM, Oganov RG. i dr. Klinicheskaya kharakteristika i obshchie podkhody k lecheniiu patsientov so stabil'noi stenokardiei v real'noi praktike. Rossiiskoe issledovanie PERSPEKTIVA. Ch. 1. Kardiovaskuliarnaya terapiia i profilaktika. 2010; 6: 11–21. [in Russian]
3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011); <http://www.goldcopd.com>
4. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. Chest 2005; 128: 2068–75.
5. Holguin F, Folch E, Redd SC et al. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. Chest 2005; 128: 2005–11.
6. Selvaraj CL, Gurm HS, Gupta R et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a predictor of mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2005; 96: 756–9.
7. Iribarren C, Tejada IS, Sydney S, Friedman GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. N Engl J Med 1999; 343: 1773–80.
8. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL et al. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 333–9.
9. Guerra S, Sberill LD, Venker C et al. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. Thorax 2009; 64: 894–900.
10. Marco de R, Accordini S, Cerveri I et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 32–9.
11. Chubchaln AG, Kbaltaev N, Antonov NS et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. International J COPD 2014; 9: 963–74.
12. Ли ВВ, Задюченко ВС, Адашева ТВ и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия – метафизика и диалектика. Кардиосоматика. 2013; 1: 5–10. / Li VV, Zadionchenko VS, Adasheva TV. i dr. Khronicheskaya obstruktiivnaya bolezni' legkikh i arterial'naya hipertoniia – metafizika i dialektika. Kardiosomatika. 2013; 1: 5–10. [in Russian]
13. Адашева ТВ, Федорова ИВ, Задюченко ВС и др. Антигипертензивная терапия у больных хронической обструктивной болезнью легких: преимущества антагонистов кальция. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; 5: 39–45. / Adasheva TV, Fedorova IV, Zadionchenko VS. i dr. Antihipertenziivnaya terapiia u bol'nykh khronicheskoi obstruktiivnoi bolezni'u legkikh: preimushchestva antagonistov kal'tsiia. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2008; 5: 39–45. [in Russian]
14. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества. Системные гипертензии. 2013; 1: 5–34. / Diagnostika i lechenie patsientov s arterial'noi hipertoniiei i khronicheskoi obstruktiivnoi bolezni'u legkikh. Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obschestva po arterial'noi hipertonii i Rossiiskogo respiratornogo obschestva. Sistemnye hipertenzii. 2013; 1: 5–34. [in Russian]
15. Дворецкий ЛИ. Клинические рекомендации по ведению больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией и другой патологией. Рос. мед. журн. 2005; 10: 672–5. / Dvoretckii LI. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh KhOBL v sochetanii s arterial'noi hipertoniiei i drugoi patologiei. Ros. med. zhurn. 2005; 10: 672–5. [in Russian]
16. Devereux RA, Reichel N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. Circulation 1977; 55: 613–8.
17. Chandy D, Aronov WS, Banach M. Current perspectives on treatment of hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. Integrated Blood Pressure Control 2013; 6: 101–9.
18. Mancini GJ, Etminan M, Zhang B et al. Reduction of morbidity and mortality statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. JACC 2006; 47 (12): 2554–60.
19. Карпов ЮА, Чазова ИЕ, Виздорчик АВ. от лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Системные гипертензии. 2010; 4: 14–21. / Karpov YuA, Chazova IE, Vigdorcbik AV. ot litsa issledovatel'skoi gruppy. Effektivnost' i bezopasnost' kombinatsii amlodipina i valsartana v lechenii arterial'noi hipertonii v usloviakh real'noi klinicheskoi praktiki: pervye rezul'taty rossiiskogo nabludatel'nogo issledovaniia EKSTRA-2. Sistemnye hipertenzii. 2010; 4: 14–21. [in Russian]
20. Seeger H, Mueck AO, Lippert TH. Effects of valsartan and 17-beta-estradiol on the oxidation of low-density lipoprotein in vitro. Coron Artery Dis 2000; 11: 347–9.
21. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 714–21.
22. Ridker PM et al. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial. Hypertension 2006; 48: 73–9.
23. Yasunari et al. Comparative effects of valsartan versus amlodipine on left ventricular mass and reactive oxygen species formation by monocytes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. JACC 2004; 43: 2116–23.

24. Тарловская ЕИ, Максимчук НС, Сапожникова ИЕ, Мальчиков СВ. Фиксированная комбинация валсартан/амлодипин: влияние на регрессию гипертрофии миокарда левого желудочка, эндотелиальную функцию и экскрецию альбумина с мочой у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом. РФК. 2010; 6 (5): 652–6. / Tarlovskaja EI, Maksimchuk NS, Sapozhnikova IE, Mal'chikov SV. Fiksirovannaja kombinatsija valsartan/am-lodipin: vliianie na regressiju gipertrofii miokarda levogo zheludochka, endotelial'nuiu funktsiju i ekskretsiuu al'bumina s mочoi u patsientov s arterial'noi gipertoniei v sochetanii s metaboličeskim sindromom. RFK. 2010; 6 (5): 652–6. [in Russian]
25. Peters S, Trümmel M, Meyners W et al. Valsartan versus ACE inhibition after metal stent implantation – result of the VALVACE trial. *International J Cardiology* 2005; 98: 331–5.
26. Peters S, Götting B, Trümmel M et al. Valsartan for the prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the Val-PREST trial. *J Invasive Cardiol* 2001; 13: 93–7.
27. Nissen SE, Tuzcu E, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. *The CAMELOT Study: a randomized controlled trial. JAMA* 2004; 292: 2217–26.
28. Staszewsky L, Wong M, Masson S et al. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure trial: Data from the Val-HeFT Heart Failure Trial. *J Cardiac Fail* 2007; 13: 797–804.
29. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a pre-specified secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2010; [http://DOI:10.1016/S0140-6736\(09\)62100-0](http://DOI:10.1016/S0140-6736(09)62100-0)
30. Кобалава ЖД, Котовская ЮВ. Комбинация блокатора ренин-ангиотензиновой системы/дигидропиридинового антагониста кальция и нефропротекция. РМЖ. 2010; 18 (21): 1–5. / Kobalava Zh.D., Kotovskaja Ju.V. Kombinatsija blokatora renin-angiotenzinovoi sistemy/digidropiridinovogo antagonista kal'tsiia i nefroproteksiia. RMZh. 2010; 18 (21): 1–5. [in Russian]
31. 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. / Bubnova M.G., Oganov R.G. Lečenie patsientov s arterial'noi gipertoniei i dopolnitel'nymi faktorami riska v kliničeskoj praktike. Programma nabliudeniia PROGNOZ. *Terapevt. arkh.* 2009; 81 (9): 1–4. [in Russian]
32. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli F. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–9.
33. Kaiser E, Klebs S, Lied T et al. A database analysis to evaluate the risk of cardiovascular events in hypertensive patients being treated with either the single pill combination of valsartan and amlodipine or the respective free combination. *J Hypertension* 2011; 29: 15 434. *Suppl. A*, e282.

Сведения об авторах

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

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

Сулим Юлия Николаевна – врач-кардиолог отд-ния кардиологии и функциональной диагностики ООО «Скандинавский центр здоровья»

Выгодин Владимир Анатольевич – вед. науч. сотр. ФГБУ ГНИЦ ПМ

— * —

Возможность стабилизации атеросклероза в сонных артериях при терапии статинами

З.Г.Лугинова[✉], М.В.Кошурникова, Е.Ю.Соловьева, Т.В.Балахонova, А.В.Сусеков
ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России.
121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

Атеросклероз и его основные осложнения (инфаркт миокарда, ишемический инсульт, перемежающаяся хромота) являются серьезной медико-социальной проблемой в Российской Федерации. Ингибиторы редуцтазы гидроксиметил-глутарил кофермента А (статины) – обязательный компонент терапии в первичной и вторичной профилактике атеросклероза (Рекомендации European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society ESC/EAS 2011; Российского кардиологического общества/Российского национального общества атеросклероза – РКО/РНОА 2012). В этом литературном обзоре обсуждаются результаты ранних «регрессионных» исследований, приводятся краткий обзор современных исследований по регрессии и стабилизации атеросклероза с использованием магнитно-резонансной томографии, а также обоснование и исходные характеристики российского «регрессионного» исследования «FREGAT».

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, сонные артерии, трехмерное ультразвуковое исследование, стабилизация, регрессия, статины, Мертенил.

✉ luginovazoya@gmail.com

Statin therapy and atherosclerosis stabilization in carotid arteries

Z.G.Luginova[✉], M.V.Koshurnikova, E.Yu.Solovieva, T.V.Balakhonova, A.V.Susekov
Federal state budget foundation Russian cardiology scientific and production complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ya Cherepkovskaya, d. 15a

Atherosclerosis and its clinical implications (myocardial infarction, stroke, intermittent lameness) is a serious medico-social problem in Russia. Statins (or HMG-CoA reductase inhibitors) are the first-choice agents to prevent cardiovascular disease events. The paper presents the results of early regression studies and modern regression studies using MRI imaging concerning the regression or stabilization atherosclerosis and rationale and baseline characteristics of russian regression study “FREGAT”.

Key words: cardiovascular disease, atherosclerosis, carotid arteries, three-dimensional ultrasound, stabilization, regression, statins, Mertenil.

✉ luginovazoya@gmail.com

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной смертности в Российской Федерации, как и в большинстве развитых стран СНГ и Восточной Европы [1]. В 2012 г. в РФ от заболеваний сердечно-сосудистой системы умерли 1055,6 тыс. человек, что составило 55,4% всех смертей [2]. Ингибиторы редуцтазы гидроксиметил-глутарил кофермента А (статины) являются обязательным компонентом терапии в первичной и вторичной профилактике атеросклероза (Рекомендации European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society – ESC/EAS 2011; Российского кардиологического общества/Российского национального общества атеросклероза – РКО/РНОА 2012) [3, 4]. Согласно результатам фармако-эпидемиологического исследования DYSIS (DYSlipidaemia International Study) 2012 г., рекомендации постоянного приема статинов получают 70–80% пациентов с высоким риском ишемической болезни сердца (ИБС). Последние результаты исследования DYSIS 2012 г. показали, что достижение целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП (меньше 1,8 ммоль/л) у больных очень высокого риска в России по-прежнему составляет 12% [5].

В научной литературе опубликованы результаты десятков клинических исследований с использованием статинов, в которых убедительно продемонстрированы высокая эффективность и безопасность

этого класса препаратов. Результаты одного из мета-анализов рандомизированных контролируемых исследований, в которых участвовали более 90 тыс. пациентов (РАmagenco и соавт., 2004) [6], показали, что прием статинов способствовал снижению примерно на 21% частоты развития инсультов любой этиологии в разных популяциях больных. После перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или транзиторной ишемической атаки (ТИА) у пациентов повышен риск повторного развития как острых цереброваскулярных, так и сердечно-сосудистых осложнений, включая ИМ. Вторичная профилактика с использованием статинов эффективно снижает риск развития повторных мозговых осложнений и сосудистой смерти у больных после перенесенного ишемического инсульта или ТИА (степень доказательности IA, рекомендации Российского кардиологического общества, Европейского общества кардиологов, Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов) [7–9]. Эффективность терапии статинами может быть оценена как по «суррогатным» лабораторным конечным точкам (достижение целевых уровней или процент снижения уровня ХС ЛПНП от исходных значений), так и/или по валидированным инструментальным конечным точкам (динамика толщины комплекса интима–медиа – ТИМ, размеров и структурных характеристик атеросклеротических бляшек – АСБ). Последний метод в большей степени используется для научных целей, а не в клинической практике.

Вместе с тем комбинированное использование лабораторных и инструментальных методов диагностики может быть полезно в повседневной клинической практике, в частности, потенциально может улучшить приверженность за счет визуализации эффективности статинотерапии. Эффективность лечения может быть оценена по результатам мониторинга лабораторных анализов через 1, 3–6 мес, в то время как оценка динамики атеросклероза по инструментальным конечным точкам – не ранее чем через год или два от начала терапии статинами.

Уменьшение некротического ядра с высоким содержанием липидов в атероме (LRNC)* и снижение провоспалительной активности на фоне лечения статинами приводят к уменьшению количества тромботических осложнений атеросклероза (W.Koenig, 1999; R.Ross, 1999) [10, 11]. В нестабильных АСБ у пациентов, не принимавших статины, липидное ядро достаточно выражено, а соединительнотканная крышка атеромы тонкая и под действием высокоартериального давления (АД), ускорения кровотока в артерии и других факторов склонна к надрывам, что как следствие приводит к тромботическим осложнениям. Стабильные АСБ характеризуются наличием небольшого липидного ядра, плотной соединительнотканной крышки, в целом более гомогенной структурой, в этих бляшках часто встречаются включения солей кальция [12].

По результатам большинства исследований с использованием разных методов диагностики, включая данные гистологии (M.Puato и соавт., 2012) [13], изменение структуры АСБ на фоне терапии статинами приводит к трансформации состава атеромы и ее стабилизации.

В рамках первичной профилактики атеросклероза особое внимание уделяется диагностике и лечению его ранних форм, при которых чаще всего используется измерение ТИМ сонных артерий (СА). Этот метод приобрел высокую популярность и часто используется в клинической практике из-за неинвазивности и доступности тестов. Наряду с этим ТИМ может быть использована как предиктор коронарного атеросклероза у больных низким и умеренного сердечно-сосудистого риска [14–15]. В ряде исследований была продемонстрирована возможность стабилизации/регрессии ТИМ у пациентов, получающих статины (METEOR – Measuring Effects on Intima-Media thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin, REGRESS – Regression Growth Evaluation Statin Study).

Ранние регрессионные исследования с использованием терапии статинами (1985–2003 г.)

Термин «регрессионное исследование» используется в научной литературе по отношению к тем исследованиям, в которых на относительно небольшой выборке пациентов (сотни больных) в качестве первичной конечной точки выбираются результаты какого-либо инструментального метода (коронароангиография – КАГ, ТИМ, магнитно-резонансная томография – МРТ и т.д.). Пациенты, включенные в такие исследования, проходят базисное обследование этим методом и после рандомизации распределяются в одну из групп терапии. Основная группа, как правило, получает интенсивную терапию статинами или комбинированную терапию (статины и другой гиполипидемический препарат), вторая группа контроля –

стандартную терапию (монотерапия, например, правастатин 40 мг/сут или плацебо). Продолжительность таких исследований, как правило, не превышает двух лет. В регрессионных исследованиях изучается возможность стабилизации (и/или регрессии) по определенным инструментальным показателям (средний процент стеноза артерии, объем атеромы, объем некротического ядра АСБ и т.д.). Результаты ранних регрессионных исследований послужили обоснованием для проведения клинических исследований с твердыми конечными точками.

В 1985 г. были опубликованы результаты первого регрессионного исследования LIT (Leiden Intervention Trial), в котором изучалась связь между гиполипидемической диетой, уровнем липидов в крови и прогрессированием атеросклеротического поражения коронарного русла. В исследование были включены 39 пациентов со стабильной стенокардией со стенозированием просвета артерии не менее 50% по данным КАГ. Основные результаты этой работы показали, что при снижении уровня ХС ЛПНП всего на 10% у 46% пациентов при повторной КАГ прогрессирования коронарного атеросклероза и появления новых атеросклеротических поражений не выявлено [16]. Ограничением данного исследования и последующих аналогичных работ (CLAS I, 1987; CLAS II, 1990; D.Ornish и соавт., 1990; Heidelberg study, 1993) было использование полуколичественного анализа ангиограмм.

В исследовании FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study) впервые была применена оценка результатов лечения статинами и колестиполом с использованием повторной количественной ангиографии [17]. По результатам работы за 2 года интенсивной комбинированной терапии колестиполом 30 мг/сут и ловастатином 40 мг/сут было отмечено снижение уровня ХС ЛПНП на 46%, что сопровождалось регрессией коронарного атеросклероза у 32% пациентов. В настоящее время комбинированная терапия секвестрантами жирных кислот в сочетании со статинами практически не применяется, более того, в американских рекомендациях (2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults.) она не рекомендована [18]. Следует отметить, что ионообменные смолы (холестирамин, колестипол, колесевелам) в РФ на данный момент не зарегистрированы.

Влиянию терапии статинами на течение атеросклероза в сонных артериях посвящено значительное количество исследований.

В крупном исследовании ACAPS (Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study, 1994) оценивали эффективность терапии ловастатином (10–40 мг/сут) в сравнении с варфарином и плацебо на фоне приема ацетилсалициловой кислоты в течение 3 лет. В исследование были включены 919 больных с начальным бессимптомным атеросклерозом в СА по данным ультразвукового исследования (УЗИ). В группе терапии ловастатином отмечалась регрессия атеромы через 12 мес по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), при этом встречаемость больших сердечно-сосудистых событий и общая смертность были значительно меньше в группе терапии ловастатином (5 случаев); $p = 0,04$, чем в группе плацебо (14 случаев) [19].

В другом регрессионном исследовании CAIUS (The Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study) сравнивалась эффективность терапии правастати-

*Lipid-Rich Necrotic Core.

ном (40 мг в день; $n=151$) и плацебо ($n=154$) с определением ТИМ исходно и через каждые полгода до 3 лет включительно. В группе приема правастатина уровень ХС ЛПНП снизился на 0,22 ммоль/л после 3 мес, на 0,01 ммоль/л – в группе приема плацебо. Через 3 года уровень ХС ЛПНП практически не изменился (-0,23 и 0,01 ммоль/л соответственно). Прогрессирование среднего значения максимальной ТИМ в 12 сегментах (дистальный отдел общей СА – ОСА, область бифуркации и проксимальный сегмент внутренней СА, передняя и задняя стенка в каждой точке с двух сторон) было $0,009 \pm 0,0027$ и $0,0043 \pm 0,0028$ мм, соответственно, в год ($p < 0,0007$) в группах приема правастатина и плацебо [20]. За время исследования (36 мес) было зарегистрировано 5 серьезных сердечно-сосудистых событий (одно со смертельным исходом от ИМ) и 7 случаев исключения по причине онкологии. Таким образом, по данным исследования CAIUS, лечение правастатином 40 мг/сут приводит к замедлению прогрессирования ТИМ в каротидных артериях у лиц с бессимптомным атеросклерозом и умеренно повышенным уровнем ХС за 36 мес.

В двухлетнем многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании REGRESS сравнивалась эффективность терапии правастатином в дозе 40 мг/сут и с плацебо по данным УЗИ СА в В-режиме с измерением ТИМ у 885 мужчин с ИБС. По результатам исследования в группе терапии правастатином 40 мг/сут выявлена регрессия ТИМ (-0,05; $p < 0,0001$) по сравнению с группой приема плацебо за 24 мес терапии [21].

В рандомизированном исследовании LIPID (The LIPID study group, 1998) показано, что у 522 лиц с гиперхолестеринемией и ИБС, перенесших нестабильную стенокардию или ИМ, снижение уровня ХС ЛПНП на 25–30% уменьшает риск смерти и сосудистых осложнений. На фоне лечения правастатином снизились уровни общего ХС (ОХС) на 19%, ХС ЛПНП – на 27%, аполипопротеина В (АпоВ) – на 19% и триглицеридов (ТГ) – на 13%, и повысились уровни аполипопротеина А-1 (АпоА-1) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 4% по сравнению с группой приема плацебо. По данным УЗИ на фоне терапии правастатином ТИМ ОСА уменьшилась на 0,014 мм, в группе приема плацебо выявлено увеличение ТИМ на 0,048 мм ($p=0,0001$) за 4 года. Таким образом, результаты этого исследования могут свидетельствовать о том, что снижение уровня ХС ЛПНП в крови приводит к замедлению прогрессирования атеросклероза в каротидных артериях у лиц с исходным уровнем ОХС ≥ 6 ммоль/л за 4 года. Необходимо отметить, что в группе терапии правастатином риск смерти от ИБС снизился на 24% ($p < 0,001$), риск негеморрагического инсульта – на 23% ($p=0,016$) [22]. Однако, как указывалось, число больных в регрессионных исследованиях было недостаточно для решения вопроса о снижении сердечно-сосудистой смертности.

В другом исследовании ARBITER (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol), где сравнивалось влияние интенсивной терапии аторвастатином (80 мг/сут; $n=79$) и правастатином (40 мг/сут; $n=82$) в течение 1 года, у пациентов с атеросклеротическими поражениями сосудов применение аторвастатина в высокой дозе привело к достоверному снижению показателя ТИМ СА через 12 мес, в то время как в группе терапии правастатином эта величина осталась без изменений [23].

На наш взгляд, более важная информация о возможности стабилизации/регрессии представлена в исследованиях на популяции более тяжелых больных, а именно лиц с семейной гиперхолестеринемией. Так, в исследование N.De Sauvage (2003 г.) были включены 153 пациента с семейной гиперхолестеринемией. По результатам исследования после интенсивного лечения симвастатином (80 мг/сут) ТИМ достоверно уменьшилась в среднем на 0,081 мм ($p < 0,001$) за 24 мес [24].

В другое проспективное рандомизированное двойное слепое исследование ASAP (Effect of Aggressive versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression) было включено большее число пациентов ($n=325$) с семейной гиперхолестеринемией. Одна группа больных получала терапию аторвастатином 80 мг/сут ($n=160$), другая – симвастатином 40 мг/сут ($n=165$) в течение 24 мес. Как и в предыдущих работах, в качестве первичной конечной точки исследования было использовано измерение ТИМ. Результаты исследования ASAP показали, что терапия симвастатином в дозе 40 мг/сут на протяжении 24 мес недостаточна для регрессии начального атеросклероза в СА. В то время как интенсивная терапия аторвастатином привела к достоверному снижению средней величины ТИМ на 0,03 мм ($p=0,0017$) по сравнению с симвастатином (+0,036 мм; $p=0,0003$) [25].

Таким образом, даже у лиц с тяжелой семейной гиперхолестеринемией на фоне терапии высокими дозами статинов или комбинированной терапии (статин и другой гиполипидемический препарат) возможно добиться стабилизации/регрессии атеросклероза за относительно короткий срок (24 мес).

Как указывалось ранее, небольшое число пациентов в ранних регрессионных исследованиях (ARBITER) и недостаточно интенсивная терапия статинами в некоторых исследованиях (ACAPS, CAIUS) не позволили продемонстрировать отчетливого снижения сердечно-сосудистой смертности. Вместе с тем метаанализы этих работ позволили обосновать необходимость проведения рандомизированных исследований с твердыми конечными точками (4S – Scandinavian Simvastatin Survival Study, LIPID, CARE, JUPITER – Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin).

Современные регрессионные исследования с использованием МРТ и дуплексного сканирования СА (2007–2013 гг.)

С середины 1990-х гг. в серии крупных клинических исследований со статинами (4S) была показана возможность улучшения прогноза у пациентов с разным исходным уровнем ХС, у мужчин и женщин с различными сопутствующими заболеваниями и т.д. Особый интерес из современных регрессионных исследований влияния статинов на каротидный атеросклероз вызывает исследование МЕТЕОР с использованием розувастатина 40 мг/сут [26]. В это исследование были включены 984 пациента с низким сердечно-сосудистым риском и умеренно повышенным уровнем ХС (ХС ЛПНП не более 4 ммоль/л). Согласно критериям включения эти больные до рандомизации должны были иметь небольшие изменения в СА (толщина комплекса ТИМ не более 3,5 мм). Пациентов рандомизировали в группу терапии розувастатином (40 мг/сут) и группу приема плацебо с периодом наблюдения 2 года. Эффективность терапии розувастатином определялась изменениями максимума ТИМ (из 12 исследуемых участков: в ОСА, каротидном си-

нуса, внутренней СА с обеих сторон), а также средней ТИМ для ОСА. Средний уровень ХС ЛПНП исходно был 4,0 ммоль/л (достаточно высокий уровень). В ходе исследования в группе розувастатина ($n=702$) в сравнении с плацебо ($n=282$) было достигнуто снижение ХС ЛПНП на 49%, уровень ТГ уменьшился на 16%, а уровень ХС ЛПВП повысился на 8% (для всех показателей $p<0,001$). Интенсивная терапия розувастатином позволила замедлить прогрессирование максимальной ТИМ по данным повторного УЗИ через 24 мес терапии. В группе лиц, получавших розувастатин, было отмечено уменьшение ТИМ на 0,0114 мм по сравнению с увеличением на 0,0131 мм в группе больных, принимавших плацебо ($p<0,001$). Тем не менее достоверных данных о регрессии атеросклероза по большинству сегментов СА (для первичной и вторичной точек) у пациентов, получавших розувастатин, получено не было. Стоит отметить, что в группе плацебо измерения ТИМ каротидных артерий свидетельствовали о значимом прогрессировании атеросклероза на всех участках СА (увеличение на 0,0131 мм; $p<0,001$). По результатам исследования METEOR можно судить, что интенсивная терапия розувастатином (40 мг/сут) в течение 2 лет может привести к достоверному замедлению атеросклероза в СА.

В последние годы возросла роль МРТ как нового неинвазивного метода диагностики и мониторингования течения атеросклероза в СА. Этот метод позволяет изучать морфологические характеристики стенки СА (исследования ORION – Outcome of Rosuvastatin treatment on Carotid Artery Atheroma: a Magnetic Resonance Imaging Observation, 2008; CHALLENGER и др.) [27, 28].

Этот метод (МРТ с высоким пространственным разрешением) по сравнению с традиционными методами измерения ТИМ имел определенные преимущества, а именно, позволил более точно оценить динамику изменения бляшек на фоне терапии статинами или другими препаратами (R.Corti и соавт., 2005; исследования ORION; CHALLENGER, N.Такава и соавт., 2005; T.Saam и соавт., 2007) [27–32].

R.Corti и соавт. [32, 33] изучили влияние терапии симвастатином на динамику атеросклеротических изменений в СА с использованием МРТ. Было исследовано влияние агрессивной терапии статинами (симвастатин в дозе 80 мг/сут; $n=22$) по сравнению со стандартной терапией (симвастатин в дозе 20 мг/сут; $n=29$) на течение каротидного атеросклероза у пациентов с гиперлипидемией и наличием АСБ в грудной аорте и СА (толщина стенки грудной аорты 4,0 мм и более и/или СА 2,0 мм и более) на основе анализа 57 бляшек в СА по данным МРТ [32]. Эффект терапии симвастатином оценивался по изменению следующих параметров: площадь просвета сосуда (ППС), толщина стенки сосуда (ТСС), общая площадь сосуда (ОПС), площадь стенки сосуда (ПСС = ОПС - ППС). ППС каротидных бляшек уменьшилась на 14 и 18% для дозы симвастатина 20 и 80 мг/сут соответственно. ТСС каротидных артерий уменьшилась на 10% (доза симвастатина 20 мг/сут) и 17% (доза симвастатина 80 мг/сут). В этой же работе было обнаружено, что у больных с более низким уровнем ХС ЛПНП уменьшение площади просвета СА происходит быстрее. У пациентов, достигших уровня ХС ЛПНП менее 2,6 ммоль/л ППС каротидных артерий уменьшилась достоверно больше, чем у лиц с ХС ЛПНП более 2,6 ммоль/л, независимо от дозы приема симвастатина (16% против 12%; $p=0,36$). Полученные результаты

свидетельствуют о том, что регрессии начальных проявлений атеросклероза в СА возможно добиться терапией статинами, и это в основном связано с их гиполипидемическим действием.

В исследовании ORION изучены среднесрочные эффекты (24 мес) по снижению количества нестабильных бляшек в СА у 43 больных при лечении розувастатином в дозах 5 и 40 мг/сут. Было установлено, что терапия розувастатином в минимальной суточной дозе 5 мг/сут в течение 2 лет может привести к достоверному снижению уровня ХС ЛПНП на 40%. Основные результаты исследования продемонстрировали возможность достоверной регрессии некротического ядра атеромы на 35,5% ($p=0,006$) в группе интенсивной терапии розувастатином (40 мг/сут). При этом в группе больных, получавших розувастатин 5 мг/сут, объем АСБ также уменьшился (на 17%) [27].

Полученные данные исследования ORION с использованием МРТ высокого разрешения свидетельствуют о том, что терапия розувастатином от минимальной до максимальной суточной дозы может уменьшать объем и изменять состав атеромы через 24 мес терапии.

В другом исследовании CHALLENGER (2009 г.), где также использовался метод МРТ, добились похожих результатов. Пятьдесят пациентов с гиперхолестеринемией (ХС ЛПНП ≥ 120 мг/дл) и ТИМ СА 1,8 мм и более (фактически небольшие бляшки) находились на терапии розувастатином в дозе 5 мг/сут в течение 24 мес. Первичной конечной точкой исследования CHALLENGER были процентное изменение объема бляшки в СА, а также изменение состава атеромы после 96 нед лечения. Результаты этого исследования показали, что терапия розувастатином в дозе 5 мг/сут способствовала достоверной регрессии некротического ядра (LRNC) на 1,3% за 24 мес ($p=0,0015$), однако изменений в объеме атеромы обнаружено не было [28].

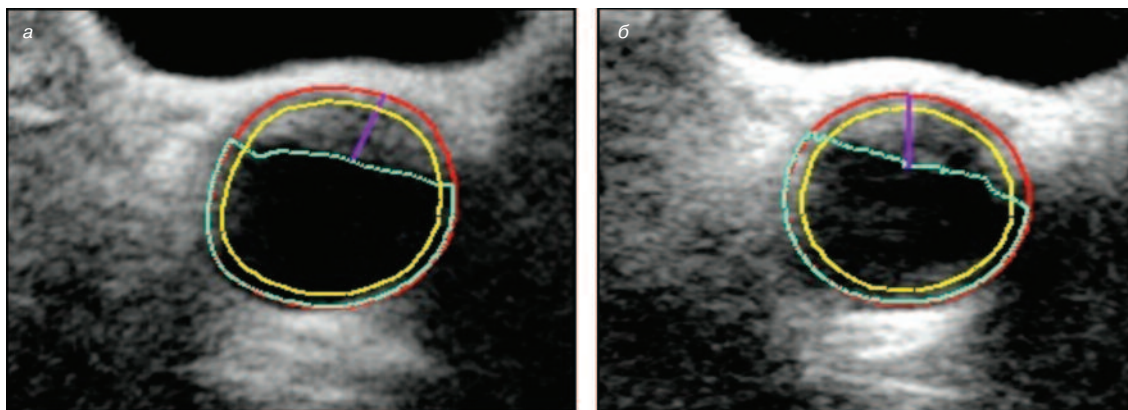
Таким образом, ряд исследований с использованием МРТ позволяет выходить на новые морфологические параметры, такие как LRNC, и оценивать их динамику.

Результаты метаанализа регрессионных исследований 2014 г.

С течением времени, когда накапливаются результаты регрессионных исследований схожего дизайна, появляется возможность оценить эти работы с помощью других статистических методов (метаанализ). В частности, в опубликованном в прошлом году метаанализе A.Noyes и соавт. (2014 г.) оценивалось необходимое минимальное время для регрессии АСБ у лиц с разной локализацией атеросклероза [32]. В метаанализ было включено 189 статей, из них в 50 работах было достаточно данных, чтобы судить о скорости регрессии, в 31 исследовании была показана регрессия атеромы. В целом в 11 работах продемонстрировали регрессию в СА, в 16 – в коронарных артериях и в 4 – в аорте. Из 50 исследований 22 работы проводились у лиц с атеросклерозом в каротидном бассейне, из них 10 исследований [19–26, 32, 33] продемонстрировали регрессию атеромы, 4 – показали значительную прогрессию [35–36] и 5 – отсутствие эффектов по сравнению с контрольной группой [27, 38–41].

В 10 регрессионных исследованиях [19–26, 34, 35] с участием 3500 пациентов с гиперхолестеринемией (средний возраст 57 лет), с преобладанием больных

Больной К. 57 лет. Диагноз. ИБС. Атеросклероз аорты, коронарных и брахиоцефальных артерий. Состояние после ТБКА со стентированием передней нисходящей артерии; гиперхолестеринемия; а – исходно, объем атеромы 56 мм³; б – через 3 мес, объем атеромы 46 мм³.



Примечание. Цвета: желтый – просвет интима–медиа; голубой – просвет сосуда; красный – адвентиция; фиолетовый – толщина атеромы.

мужского пола (63,3%), со средним уровнем липидов ХС ЛПНП 7,55 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,72 ммоль/л; продолжительность терапии статинами составила от 12 до 48 мес. В этих работах изучалась терапия статинами предыдущего поколения – правастатином [20–22, 23], в других исследованиях пациенты принимали аторвастатин [25, 26] и симвастатин [24, 25, 32, 33], и лишь в одном исследовании МЕТЕОР [27] больные получали розувастатин (см. выше). В большинстве этих исследований применялись статины в максимальных дозах: правастатин 40 мг/сут, аторвастатин 80 мг/сут, симвастатин 80 мг/сут, розувастатин 40 мг/сут, и было достигнуто снижение уровня ХС ЛПНП в среднем на 46,2%. В группах плацебо достоверного уменьшения среднего уровня ХС ЛПНП обнаружено не было [19–22, 26].

Показано, что в среднем для регрессии атеромы независимо от локализации атеросклероза необходимо 19,7 мес непрерывной терапии статинами. Это говорит о том, что больные очень высокого сердечно-сосудистого риска должны получать агрессивную терапию статинами не менее 2 лет. На наш взгляд, данные результаты метаанализа представляют большую ценность для повседневной клинической практики. Авторы работы считают, что после этого срока (19,7 мес) вполне возможно снизить дозу статинов или сделать перерыв в лечении, что не находит отражения в современных рекомендациях по терапии дислипидемии. Данные метаанализа регрессионных исследований важны, но недостаточны для прямого переноса в повседневную клиническую практику. Окончательное решение о пользе того или иного вида лечения должно приниматься с учетом улучшения прогноза и снижения сердечно-сосудистой и общей смертности.

Регрессионные исследования с короткими сроками статинотерапии

В международной научной литературе достаточно данных о возможности стабилизации/регрессии на фоне лечения статинами при среднесрочном и длительном приеме (в среднем 24 мес).

Есть отдельные предпосылки о возможности стабилизации/регрессии в более короткие сроки – менее 12 мес [42–44]. В работе С. Ainsworth и соавт. были продемонстрированы краткосрочные эффекты (3 мес) снижения объема бляшек в СА у 38 больных с бессимптомным каротидным атеросклерозом (стенотоз более 60%), средний возраст 69,42±7,87 года. Па-

циенты были рандомизированы на 2 группы: терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут (n=17) и плацебо (n=21). В группе пациентов, принимавших плацебо, зарегистрирована прогрессия атеросклероза по объему атеромы в каротидном бассейне +16,81 мм³, в то время как в группе принимавших статины отмечалась регрессия – 90,25 мм³ [42]. В других исследованиях К. Yamada и соавт. были получены аналогичные результаты по уменьшению объема бляшек в СА у 20 пациентов с бессимптомным каротидным атеросклерозом (стенотоз более 60%) на фоне терапии аторвастатином 20 мг/сут (6 мес) по сравнению с плацебо [43]. В группе терапии аторвастатином отмечалась значительная регрессия объема атером в СА с 58,4±25,6 до 47,8±23,5%. Еще одна работа Т. Nakamura продемонстрировала влияние терапии питавастатином 4 мг/сут на каротидный атеросклероз (n=33) по сравнению с плацебо (n=32) у лиц с острым коронарным синдромом. В группе терапии питавастатином отмечено уменьшение эхогенности с -18,7±3,3 до -12,7±2,3 дБ ($p<0,001$); в группе плацебо: с -19,0±3,5 до -16,9±3,2 дБ ($p<0,01$) за 1 мес [44]. Таким образом, в этой работе показана возможность стабилизации «мягких» атером в СА уже через 1 мес на фоне приема питавастатина (4 мг/сут).

Линейные измерения параметров АСБ (величина ТИМ, высота бляшки, процент стеноза в СА) позволяют выявить достоверные изменения в атероме только при длительном наблюдении, в то время как трехмерные параметры (объем АСБ, объем стенки) позволяют увидеть изменения в более короткие сроки при меньшем количестве наблюдений. Для того чтобы выявить достоверные изменения в АСБ за короткий промежуток времени, целесообразно назначать интенсивную терапию статинами (аторвастатин 80 мг/сут или розувастатин 40 мг/сут) у лиц с более выраженным каротидным атеросклерозом.

Таким образом, к моменту начала исследования «ФРЕГАТ» было достаточно данных о возможности стабилизации/регрессии атеросклероза в СА при длительности лечения от 12 до 24 мес. Вместе с тем в мировой научной литературе недостаточно данных о возможной регрессии каротидного атеросклероза в более короткие сроки (менее 12 мес). Это явилось обоснованием для проведения рандомизированного исследования «ФРЕГАТ» на базе лаборатории клинической липидологии ФГБУ РКНПК. В исследовании «ФРЕГАТ» проверяется следующая гипотеза: может ли

Предварительные данные исходной клинико-демографической характеристики пациентов по группам			
Показатель	Группа А n=40 Мертенил®, 40 мг/сут	Группа Б n=36 Стандартная терапия статинами	Достоверность
Возраст, лет	60,6±4,9	61,2±4,65	н/д
Индекс массы тела, кг/м ²	28,3±3,19	27,9±4,14	н/д
Мужской пол	35 (87,5%)	30 (83,3%)	н/д
Число пациентов, перенесших ИМ	32 (80%)	34 (94,4%)	н/д
Число пациентов, перенесших инсульт	1 (2,5%)	1 (2,7%)	н/д
Число пациентов, перенесших операцию по реваскуляризации сосудов (АКШ, ТБКА, стентирование и др.)	38 (95%)	34 (94,4%)	н/д
Число пациентов с АГ	38 (95%)	35 (97,2%)	н/д
Среднее систолическое АД, мм рт. ст.	130,5±13,6	130,2±14,1	н/д
Среднее диастолическое АД, мм рт. ст.	78,2±8,2	76,8±7,4	н/д
ОХС, ммоль/л	5,81±0,95	6,11±1,4	н/д
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,03±0,88	4,24±1,1	н/д
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,19±0,28	1,0±0,36	н/д
ТГ, ммоль/л	1,85±0,63	1,73±0,36	н/д
АпоА-1, мг/дл	137,5±21,8	142,6±18,3	н/д
АпоВ, мг/дл	108,1±23,1	101,9±24,1	н/д
АЛАТ, Ед/л	26,2±10,6	24,9±11,1	н/д
АСАТ, Ед/л	22,6±5,51	23,8±6,1	н/д
КК, Ед/л	134,2±100,2	142,0±104,1	н/д
Глюкоза, ммоль/л	6,35±0,79	6,28±0,82	н/д
Креатинин, мкмоль/л	72,5±8,93	74,5±7,06	н/д

Примечание. АЛАТ – аланинаминотрансфераза, АСАТ – аспартатаминотрансфераза, КК – креатинкиназа, н/д – недостоверно.

интенсивная терапия розувастатином привести к замедлению прогрессирования атеросклероза по данным современного метода трехмерного УЗИ СА. Недостаточное количество данных по краткосрочной регрессии, а также новый метод 3D-УЗИ позволили нам сформулировать основные задачи исследования «ФРЕГАТ» для проверки этой гипотезы.

Внедрение в клиническую практику новой технологии визуализации сосудов (3D-УЗИ) позволило осуществить контроль за изменением объема АСБ с целью оценки эффективности гипохлипидемической терапии [44, 45]. При этом было доказано, что определение объема атеромы является более информативным и точным методом по сравнению с простым измерением ТИМ и определением степени стеноза [47].

В 2012–2013 гг. в лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов отдела новых методов диагностики в ФГБУ РКНПК был внедрен и стандартизирован метод трехмерного УЗИ СА [48]. Эта методика в автоматическом режиме явилась основным инструментальным методом для проверки главной гипотезы исследования – возможной регрессии/стабилизации АСБ в СА за короткий период терапии статинами (12 нед).

К настоящему времени (начало марта 2014 г.) в исследование включены 76 пациентов в двух группах (основная и контрольная) очень высокого сердечно-сосудистого риска с дислипидемией. Набор больных в исследование «ФРЕГАТ» закончен в феврале 2014 г. Большинство пациентов – это мужчины (87,5%), перенесшие ИМ (80%), 2,5% больных перенесли ишемический инсульт. Большинство пациентов имели в анамнезе аортокоронарное шунтирование (АКШ), транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику – ТБКА (95%), у 95% выявлена контролируемая артериальная гипертензия – АГ (см. таблицу).

Исходные средние уровни ОХС составили 5,81±0,95 ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,03±0,88 ммоль/л. У 40 пациентов из основной группы на фоне терапии Мертенилом 40 мг/сут (розувастатином компании «Геден Рихтер») уровень ХС ЛПНП снизился на 45% от исходных значений за 3 мес, что свидетельствует о высокой липидснижающей эффективности Мертенила.

Приведенные данные согласуются с результатами исследования «40×40», полученными в лаборатории клинической липидологии ФГБУ РКНПК в 2013 г. Тогда у пациентов очень высокого риска перевод с текущей терапии статинами на интенсивное лечение розувастатином 40 мг/сут (Мертенил®) способствовал дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 35%. В результате почти треть больных достигла целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л [49]. В исследовании «40×40» получены данные о высокой гипохлипидемической эффективности, переносимости и безопасности Мертенила в дозе 40 мг/сут у разных категорий пациентов. Препарат Мертенил® на сегодняшний день является самым изученным биоэквивалентным розувастатином в России. Опыт применения препарата Мертенил® в исследованиях, к которых участвовали более 6500 больных с дислипидемией и разными сопутствующими заболеваниями, позволил добиться значительного снижения ОХС, ХС ЛПНП и ТГ при минимуме побочных явлений [50–54].

В ходе исследования с помощью 3D-УЗИ у 58 пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска был измерен объем 89 атером, из них к моменту написания статьи доступны данные по конечным точкам у 38 больных (65 атером). Согласно исходным данным, средние значения суммарного объема АСБ у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого

риска составили 156,5 мм³. По предварительным данным, в группе терапии Мертенилом 40 мг/сут отмечалось снижение суммарного объема АСБ на 0,026% от исходного значения за 3 мес терапии. Окончательные данные исследования «ФРЕГАТ» ожидаются к концу 2015 г.

На рисунке представлено оригинальное изображение 3D-УЗИ конкретного участника исследования. Левая часть рисунка представляет вид артерии с наличием атеромы, объем которой равен 56 мм³ до терапии Мертенилом 40 мг/сут, а правая часть – эту же самую артерию с атеромой через 3 мес, объем атеромы уменьшился до 46 мм³ (на 0,17%), при неизменном проценте стеноза артерии (27%).

Заключение

Рандомизированные клинические исследования со статинами, проведенные за последние 20 лет, продемонстрировали высокую эффективность в снижении уровня липидов и улучшения прогноза (уменьшение общей и сердечно-сосудистой смертности). Наряду с исследованиями, где изучались «твердые» конечные точки, большую роль играют исследования с использованием инструментальных методов (дуплексное сканирование, МРТ и т.д.).

В этой статье обсуждались результаты ранних и «классических» регрессионных исследований со статинами, в которых была показана возможность замедления прогрессирования атеросклероза в СА. Метаанализ регрессионных исследований A.Noyses и соавт. 2014 г. показал возможность достижения регрессии атеросклероза за 19,7 мес терапии статинами.

В соответствии с международными и российскими рекомендациями пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска в большинстве случаев требуется агрессивная терапия статинами в высоких дозах. В последние годы был получен положительный опыт по изучению эффективности и безопасности Мертенила 40 мг/сут. Российский и международный опыт свидетельствует о хорошей переносимости, безопасности и эффективности лечения розувастатином, включая высокие дозы. В лаборатории клинической липидологии ФГБУ РКНПК проводится первое рандомизированное исследование «ФРЕГАТ», в котором будет проверена гипотеза о возможности регрессии атеросклероза в СА на фоне терапии розувастатином 40 мг/сут за 12 нед. Результаты этого исследования представляют большой научный и практический интерес. Накопление и распространение такого опыта среди российских врачей может способствовать улучшению качества лечения статинами в нашей стране и служить надежным инструментом в снижении сердечно-сосудистой смертности в РФ.

Литература/References

1. Шальнова СА, Деев АД. Тенденции смертности в России в начале XXI в. (по данным официальной статистики). *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2011; 10 (6): 5–10. / *Sbal'nova SA, Deev AD. Tendentsii smertnosti v Rossii v nachale XXI v. (po dannym ofitsial'noi statistiki). Kardiiovask. terapiia i profilaktika*. 2011; 10 (6): 5–10. [in Russian]
2. *Демографический ежегодник России. 2010.* / *Demograficheskii ezhegodnik Rossii. 2010.* [in Russian]
3. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis 2011*; p. 217.SS1–S44
4. *Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Российские рекомендации (V пересмотр). Атеросклероз и дислипидемии*. 2012; 4 (9). / *Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza: Rossiiskie rekomendatsii (V peresmotr). Ateroskleroz i dislipidemii*. 2012; 4 (9).

pidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza: Rossiiskie rekomendatsii (V peresmotr). Ateroskleroz i dislipidemii. 2012; 4 (9). [in Russian]

5. *Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения липидного спектра у пациентов с дислипидемиями, получающих статины в реальной клинической практике в РФ (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2012; 4: 1–10. / *Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutunov G.P. i dr. Sokhraniaviesia narusheniia lipidnogo spektra u patsientov s dislipidemiiami, poluchaiushchikh statiny v real'noi klinicheskoi praktike v RF (rossiiskaia chast' issledovaniia DYSIS). Kardiiovask. terapiia i profilaktika*. 2012; 4: 1–10. [in Russian]
6. *Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. Stroke* 2004; 35: 2902–9.
7. *Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по лечению дислипидемии. Пациент. фармакотерапия в кардиологии*. 2012 (Прил. 1). / *Rekomendatsii Evropeiskogo obschestva kardiologov i Evropeiskogo obschestva ateroskleroza po lecheniiu dislipidemii. Ratsion. farmakoterapiia v kardiologii*. 2012 (Pril. 1). [in Russian]
8. *Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. 5-й пересмотр*. М., 2012. / *Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii. 5-i peresmotr*. М., 2012. [in Russian]
9. *Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной гипертензией (Российский согласительный документ). Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов*. М., 2012. / *Natsional'nye rekomendatsii po vedeniiu patsientov s sosudistoi arterial'noi gipertenziei (Rossiiskii soglasitel'nyi dokument). Rossiiskoe obschestvo angiologov i sosudistykh khirurgov, Assotsiatsiia serdechno-sosudistykh khirurgov*. М., 2012. [in Russian]
10. *Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. Eur Heart J* 1999; 1 (Suppl. 1): 19–26.
11. *Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
12. *Nordestgaard BG, Grønboldt ML, Sillesen H et al. Echolucent rupture-prone plaques. Curr Opin Lipidol* 2003; 14 (5): 505–12.
13. *Puato M, Zambon A, Faggini E et al. Statin treatment and carotid plaque composition. Review of clinical studies. Curr Vasc Pharmacol* 2012.
14. *Hodis HN, Mack WJ, La Bree L et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized, controlled clinical trial. Ann Intern Med* 1996; 24: 548–56.
15. *Kroon AA, Asten van WJ, Stalenboef AFH. Effects of apberesis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolaemic patients with coronary artery disease. Ann Intern Med* 1996; 125: 945–54.
16. *Amtzenius AC, Kromboud D, Barth JD et al. Diet, lipoproteins and the progression of coronary atherosclerosis. The Leiden Intervention. Trial N Engl J Med* 1985; 312 (13): 805–11.
17. *Brown G, Albers JJ, Fisher LD et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. N Engl J Med* 1990; 323: 1289–98.
18. *Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation* 2014; 129 (25 Suppl. 2): S1–45.
19. *Furberg CD, Adams Jr HP, Applegate WB et al. For the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) research group.*

- Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90: 1679e87.
20. Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study (CAIUS). *Am J Med* 1996; 101: 627e34.
 21. De Groot E, Zwinderman AH, van der Steen AF et al. Variance components analysis of carotid and femoral intima-media thickness measurements. REGRESS Study Group. Interuniversity Cardiology Institute of The Netherlands, Utrecht, The Netherlands. Regression growth evaluation statin study. *Ultrasound Med Biol* 1998; 24: 825e32.
 22. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G et al. Effects of lowering average of below average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group. *Circulation* 1998; 97: 1784e90.
 23. Taylor AJ, Kent SM, Flaberty PJ et al. ARBITER: arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima-medial thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055e60.
 24. De Sauwage N, De Groot E, Zwinderman AH et al. Regression of carotid and femoral artery intima-media thickness in familial hypercholesterolemia: treatment with simvastatin. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1837e41.
 25. Smilde TJ, van WS, Wollersheim H et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577e81.
 26. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344e53.
 27. Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J* 2008; 155 (584): e1-8.
 28. Miyauchi K, Takaya N, Hirose T et al. Rationale and design of the carotid plaque in human for all evaluations with aggressive rosuvastatin therapy (CHALLENGER trial): evaluation by magnetic resonance imaging. *Circ J* 2009; 73 (1): 111-5.
 29. Saam T, Kerwin WS, Chu B et al. Sample size calculation for clinical trials using magnetic resonance imaging for the quantitative assessment of carotid atherosclerosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005; 7: 799-808.
 30. Takaya N, Yuan C, Chu B et al. Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques: a high resolution magnetic resonance imaging study. *Circulation* 2005; 111: 2768-75.
 31. Saam T, Yuan C, Chu B et al. Predictors of carotid atherosclerotic plaque progression as measured by noninvasive magnetic resonance imaging. *Atherosclerosis* 2007; 194: e34-42.
 32. Corti R, Fayad ZA, Fuster V et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001; 104: 249e52.
 33. Corti R, Fuster V, Fayad ZA et al. Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 106e12.
 34. Adam M, Noyes, Paul D, Thompson. A systematic review of the time course of atherosclerotic plaque Regression. *Atherosclerosis* 2014; 234 (1): 75-84.
 35. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92: 1758e64.
 36. Takahashi T, Ishii N, Itai K et al. HMG-CoA reductase inhibitors suppress the development and progression of carotid artery intimal medial thickening in hypercholesterolemic type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 149e53.
 37. Yu CM, Zhang Q, Lam L et al. Comparison of intensive and low-dose atorvastatin therapy in the reduction of carotid intimal-medial thickness in patients with coronary heart disease. *Heart* 2007; 93: 933e9.
 38. Crouse JR, Byington RP, Bond MG. Pravastatin, lipids, and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol* 1995; 75: 455e9.
 39. Beisbuizen ED, van de Ree MA, Jukema JW et al. Two-year statin therapy does not alter the progression of intima-media thickness in patients with type 2 diabetes without manifest cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004; 12: 2887e92.
 40. Bots ML, Visseren FL, Evans GW et al. Torcetrapib and carotid intima-media thickness in mixed dyslipidaemia (RADIANCE 2 study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007; 370: 153e60.
 41. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356: 1620e30.
 42. Ainsworth CD, Blake CC, Tamayo A et al. 3D Ultrasound Measurement of Change in Carotid Plaque Volume: A Tool for Rapid Evaluation of New Therapies. *Stroke* 2005; 36: 1904-9.
 43. Kiyofumi Y, Shinichi Y, Masanori K et al. Effects of Atorvastatin on Carotid Atherosclerotic Plaques: A Randomized Trial for Quantitative Tissue Characterization of Carotid Atherosclerotic Plaques with Integrated Backscatter Ultrasound. *Cerebrovasc Dis* 2009; 28: 417-24.
 44. Nakamura T, Obata JE, Kitta Y, Takano H et al. Rapid stabilization of vulnerable carotid plaque within 1 month of pitavastatin treatment in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51 (4): 365-71.
 45. Schminke U, Motsch L, Griewing B et al. Three-dimensional power-mode ultrasound for quantification of the progression of carotid artery atherosclerosis. *J Neurol* 2000; 247: 106-11.
 46. Steinke W, Hennerici M. Three-dimensional ultrasound imaging of carotid artery plaques. *J Card Tech* 1989; 8: 15-22.
 47. Schminke UL, Motsch L, Hilker L, Kessler C. Three-dimensional ultrasound observation of carotid artery plaque ulceration. *Stroke* 2000; 31: 1651-5.
 48. Кошурникова МВ, Балахонова ТВ, Карпов ЮА. Возможности ультразвуковой трехмерной визуализации при изучении размеров и структуры атеросклеротической бляшки. Атеросклероз и дислипидемии. 2013; 4: 31-9. / Koshurnikova MV, Balakhonova TV, Karpov YuA. Vozmozhnosti ultrazvukovoi trekhmernoii vizualizatsii pri izuchenii razmerov i struktury ateroskleroticheskoi blyashki. Ateroskleroz i dislipidemii. 2013; 4: 31-9. [in Russian]
 49. Зубарева МЮ, Рожкова ТА, Амелиюшкина ВА и др. Эффективность, безопасность и переносимость терапии розувастатином 40 мг/сут у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска с первичной гиперхолестеринемией (результаты 24-недельного исследования «40x40»). Фарматека. 2013; 7: 63-8. / Zubareva M.Yu., Rozhkova TA, Ameliushkina VA. i dr. Effektivnost', bezopasnost' i perenosimost' terapii rozuvastatinom 40 mg/sut u bol'nykh ochen' vysokogo serdechno-sosudistogo riska s pervichnoi giperkholesterinemiei (rezultaty 24-nedel'nogo issledovaniia «40x40»). Farmateka. 2013; 7: 63-8. [in Russian]
 50. Kekes E, Csaszar A. Testing the anti-lipid properties of rosuvastatin – a non-interventional, observational clinical study (TIGER). *Cardiol Hungarica* 2012; 42 (2): 61-7.
 51. Гиляревский С.Р., Орлов ВА, Кузьмина И.М. и др. Гиполипидемические эффекты применения интенсивных режимов приема статинов при лечении больных с острым коронарным синдромом: подходы к выбору препарата и его дозы. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2012; 4: 36-41. / Giliarevskii S.R., Orlov VA, Kuz'mina I.M. i dr. Gipolipidemicheskie efekty primeneniia intenzivnykh rezhimov priema statinov pri lechenii bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom: podkhody k vyboru preparata i ego dozy. Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya. 2012; 4: 36-41.

micheskie efekty primeneniia intensivnykh rezhimov priema statinov pri lechenii bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom: podkbody k vyboru preparata i ego dozy. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2012; 4: 36–41. [in Russian]

52. Драпкина О.М., Палаткина Л.О., Зятенкова Е.В. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов. *Врач. 2012; 9: 5–8.* / *Drapkina O.M., Palatkina L.O., Ziatenkova E.V. Pleiotropic effects of statins. Vliianie na zhestkost' сосудов. Vrach. 2012; 9: 5–8. [in Russian]*
53. Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Шахрай Н.Б. и др. Влияние розувастатина на липидный обмен, микроциркуляцию и показатели центральной гемодинамики у больных с острым коронарным синдромом. *Consilium Medicum. 2011; 13 (5):*

3–10. / *Zadionchenko V.S., Shekhan G.G., Shakhrai N.B. i dr. Vliianie rozuvastatina na lipidnyi obmen, mikrotsirkulatsiu i pokazateli tsentral'noi gemodinamiki u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom. Consilium Medicum. 2011; 13 (5): 3–10. [in Russian]*

54. Каминный А.И., Шувалова Ю.А., Шишова Т.А., Каминная В.И., Тутунов В.С., Соболева Д.И., Кухарчук В.В. Эффективность и безопасность терапии розувастатином. Результаты 8-недельного исследования «От 5 до 40». *Фарматека 2014; 13: 40.* / *Kaminnyy A.I., Shivalova Yu.A., Shisova T.A., Kaminnaya V.I., Tutunov V.S., Soboleva D.I., Kubarchuk V.V. Efficacy and safety of rosuvasatin «From 5 to 40». The results of the 8-week study. Farmateka 2014; 13: 40. [in Russian]*

Сведения об авторах

Лугинова Зоя Григорьевна – аспирантка лаб. клинической липидологии отд. проблем атеросклероза ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: luginovazoya@gmail.com

Кошурникова Марина Викторовна – канд. мед. наук, лаборант-исследователь лаб. ультразвуковых методов исследования сосудов отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Соловьева Елена Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клинической липидологии отд. проблем атеросклероза ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Балахонова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. ультразвуковых методов исследования сосудов отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Сусеков Андрей Владимирович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., рук. лаб. клинической липидологии отд. проблем атеросклероза ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

— * —

Фенотипические проявления мутаций гена рецептора липопротеидов низкой плотности у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в Карелии

В.А.Корнева^{✉1}, Т.Ю.Богословская², Т.Ю.Кузнецова¹, М.Ю.Мандельштам^{2,3}, В.Б.Васильев^{2,3}

¹ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет. 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33;

²ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург. 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12;

³ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – наследственная дислипидемия, в основе которой лежат мутации в гене рецептора липопротеидов низкой плотности. Однако отмечается клиническая вариабельность проявлений этого заболевания, затрудняющая оценку индивидуального риска.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением в течение 10 лет находились 109 пациентов с СГХС, у 17 выявлена мутация рецептора липопротеидов низкой плотности. Диагноз СГХС устанавливали по критериям британского руководства Simon Broom. Для поиска мутаций в гене рецептора липопротеидов низкой плотности проводили автоматизированный флуоресцентный SSCP-анализ экзонов гена, анализ полиморфизма длины рестриционных фрагментов и прямое секвенирование ДНК на гелевом секвенаторе ALFExpress-2 (Amersham Biosciences) с использованием программы ALFwin Sequence Analyzer.

Результаты. Нами проанализированы 5 клинических случаев у больных с генетически подтвержденным диагнозом СГХС. Показана широкая фенотипическая вариабельность СГХС: возможность раннего дебюта ишемической болезни сердца, тропность к поражению коронарного бассейна у одних пациентов и церебрального – у других, возможность длительного бессимптомного течения заболевания.

Заключение. Отсутствие клинических проявлений атеросклероза и широкая фенотипическая вариабельность при СГХС требуют проведения целевых скринингов на СГХС, по крайней мере среди больных с ишемической болезнью сердца, с целью своевременных и адекватных профилактических мероприятий, особенно в тех случаях, где установлена мутация гена рецептора липопротеидов низкой плотности.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, мутация рецептора липопротеидов низкой плотности, ишемическая болезнь сердца.

✉ vikorneva@mail.ru

Phenotype receptor gene mutations in low-density lipoprotein in patients with familial hypercholesterolemia in Karelia

V.A.Korneva^{✉1}, T.Yu.Bogoslvsokaya², T.Yu.Kuznetsova¹, M.Yu.Mandelstam^{2,3}, V.B.Vasilev^{2,3}

¹Petrozavodsk State University. 185910, Russian Federation, Republika Kareliia, Petrozavodsk, pr. Lenina, d. 33;

²Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg. 197376, Russian Federation, St. Peterburg, ul. akad. Pavlova, d. 12;

³Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, St. Peterburg, Universitetskaia nab., d. 7/9

Familial hypercholesterolemia (FHC) – hereditary dyslipidemia, which is based on mutations in the gene for low-density lipoprotein receptor.

However, there is variability in the clinical manifestations of the disease difficult to assess individual risk.

Materials and methods. Under our supervision for 10 years were 109 patients with FHC, 17 mutation in the receptor density lipoprotein. FHC diagnosis established by the criteria of the British leadership Simon Broom. To search for mutations in low-density lipoprotein receptor was performed automated fluorescent SSCP-analysis of exons of the gene analysis of restriction fragment length polymorphism and the direct sequencing of DNA on a gel sequencer ALFExpress-2 (Amersham Biosciences) using the program ALFwin Sequence Analyzer.

The Results. We analyzed five clinical cases of patients with genetically confirmed diagnosis of FHC. Shows a wide phenotypic variability FHC: the possibility of early debut of coronary heart disease, coronary tropism for the pool some patients and cerebral – others, the possibility of a long asymptomatic disease.

Conclusion. The absence of clinical manifestations of atherosclerosis and wide phenotypic variability at FHC require targeted screening for FHC, at least among patients with coronary heart disease in order to timely and adequate preventive measures, especially in cases where the mutation is set low density lipoprotein receptor.

Key words: familial hypercholesterolemia, a mutation of low density lipoprotein receptor, ischemic heart disease.

✉ vikorneva@mail.ru

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) – наследственная дислипидемия, в основе которой лежат му-

тации в гене рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [1–3]. Коронарная смерть у больных с гетерозиготной СГХС в возрасте 20–40 лет наблюда-

ется (при отсутствии адекватной гиполипидемической терапии) приблизительно в 100 раз чаще, чем в общей популяции [4].

В ряде работ показана большая вариабельность клинической экспрессии ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с СГХС, затрудняющая определение индивидуального риска, своевременную диагностику заболевания, выбор оптимальной терапии. Различия в течении ИБС могут быть обусловлены классическими факторами риска ИБС, а также генетическими факторами, такими как тип мутации в гене рецептора ЛПНП и наличием ряда полиморфизмов в других генах, влияющих на прогрессирование атеросклероза [5–11].

Материалы и методы

На базе кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВПО ПетрГУ в течение 10 лет под наблюдением находились 109 пациентов с СГХС, у 17 человек выявлена мутация рецептора ЛПНП. Клиническое обследование включало: оценку показателей липидного спектра, глюкозы, гормонов щитовидной железы, электрокардиографию (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), эхокардиографию, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, нагрузочные тесты. Большинство обследованных были по национальности русские, проживали в Петрозаводске и Республике Карелия. Диагноз СГХС устанавливали по критериям британского руководства Simon Vroom [12]. Средний возраст обследованных $48 \pm 2,3$ года, 37% пациентов были моложе 40 лет. В группе пациентов 61 (31,3%) мужчина – средний возраст $52,7 \pm 2,8$ года, женщин – $43,1 \pm 1,7$ года. Для поиска мутаций в гене рецептора ЛПНП проводили автоматизированный флуоресцентный SSCP-анализ экзона гена, анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов и прямое секвенирование ДНК на гелевом секвенаторе AL-Express-2 (Amersham Biosciences) с использованием программы ALFwin Sequence Analyzer.

Протокол исследования был одобрен Комитетом по медицинской этике при Минздравсоцразвития Республики Карелия и ФГБОУ ВПО ПетрГУ.

Результаты

Проведено сопоставление клинических и генетических факторов у пациентов с клинически достоверным диагнозом СГХС. Для демонстрации разнообразия фенотипических проявлений СГХС приводим 5 клинических случаев из нашей практики.

Клинический случай 1: раннее и тяжелое течение инфаркта миокарда (ИМ). Пациентка Л., 29 лет, курительщик, индекс массы тела – 27 кг/м^2 . В кардиологическом отделении по поводу ИБС, острого Q циркулярно-верхушечного ИМ, желудочковой тахикардии, нарушения проведения по типу синоатриальной блокады 2-й степени, ранней постинфарктной стенокардии. По данным коронарографии: ствол левой коронарной артерии короткий, эксцентрический стеноз до 50%. Передняя нисходящая артерия: стеноз 1-го сегмента 70%, окклюзия 2-го сегмента. Огибающая артерия: рассыпной тип, бифуркационный стеноз до 50%, дистальный стеноз огибающей артерии 80%. Правая коронарная артерия (ПКА): стеноз в проксимальном сегменте (в устье до 90%, в среднем сегменте 90%), протяженный. Выполнено стентирование ПКА в среднем отделе. При обследовании исключены: антифосфолипидный синдром, тромбофилия, вторичная дислипидемия. Липидный спектр: общий холестерин

(ОХС) – 9 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) – 1,3 ммоль/л, ЛПНП – 6,37 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 0,76 ммоль/л.

Впервые диагностировано нарушение толерантности к глюкозе (гликемия 6,5 ммоль/л). Показатель толщины интима–медиа (ТИМ) сонных артерий – 0,8 мм. При осмотре: выявлена липоидная дуга роговицы. Наследственность: мать перенесла ИМ в возрасте 37 лет, умерла от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в 46 лет; отца не помнит; у сестры в возрасте 26 лет при осмотре выявлена липоидная дуга роговицы, ОХС – 8,8–9,8 ммоль/л, ТГ – 1,4 ммоль/л, ЛПВП – 2,2 ммоль/л, ЛПНП – 5,95 ммоль/л, клинической картины ИБС нет; у сына 7 лет: липоидной дуги роговицы, ксантом, ксантелазм век не выявлено, ОХС – 3 ммоль/л, ТГ – 0,65 ммоль/л, ЛПВП – 0,8 ммоль/л, ЛПНП – 2,2 ммоль/л.

Таким образом, у пробанда установлено раннее развитие атеросклероза в виде многососудистого коронарного и развития ремоделирования сонных артерий с увеличением ТИМ до 0,8 мм на фоне выраженной дислипидемии иотягощенной наследственности. Данные генетического обследования: мутация в экзоне 9-го гена рецептора ЛПНП с.1194 C>T [«молчащая» замена р. (Pе398=), не приводящая к клиническим проявлениям] и мутация в экзоне 11, представляющая делецию 8 нуклеотидов и одновременную инсерцию одного нуклеотида T: с.1686_1693delinsT. Эта перестройка по правилам номенклатуры мутаций должна быть обозначена как р. (Trp562Cysfs*5). На основании нуклеотидной последовательности предсказано, что мутация приводит к замене триптофана в 562-м положении последовательности белка на цистеин, сдвигу рамки считывания и обрыву цепи через 5 кодонов от места аминокислотной замены. Это связано с тем, что делеция вызывает изменение кодирующей последовательности мРНК рецептора ЛПНП на число нуклеотидов, не кратное 3 и приводит таким образом к сдвигу рамки считывания. Такая же мутация выявлена и у сестры пробанда.

Клинический случай 2: отсутствие проявлений ИБС при СГХС. Пациентка М., 55 лет, жалоб не предъявляет, при обследовании в поликлинике выявлено: ОХС – 11,3–12 ммоль/л, ЛПНП – 7,8 ммоль/л, ЛПВП – 1,3 ммоль/л, ТГ – 1,97 ммоль/л. При осмотре: ксантелазмы век, липоидная дуга роговицы, ксантомы сухожилий II и III пальцев кисти. Наследственность: отец умер от ОНМК в 60 лет, сестра умерла от ОНМК в 50 лет. Не курит, артериальной гипертензии (АГ) нет. Данных о вторичной дислипидемии нет. По ХМЭКГ и стресстесту ишемических изменений нет, эхокардиоскопия без патологии. Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий: слева ТИМ – 1,2 мм, диффузно утолщение, справа ТИМ – 1,3 мм, диффузно утолщена.

Наблюдалась у ревматолога по поводу тендосиновиита сухожилий сгибателей и разгибателей II и III пальцев обеих кистей. Обследованы дети: сын 30 лет, ОХС – 4,98 ммоль/л, ТГ – 1,12 ммоль/л, ЛПВП – 1,63 ммоль/л, ЛПНП – 2,84 ммоль/л, при осмотре липоидной дуги роговицы, ксантом, ксантелазм не выявлено, данные по поводу ИБС отсутствуют. Дочь 25 лет: ОХС – 10,25 ммоль/л, ТГ – 1,26 мг/дл, ЛПНП – 8,2 ммоль/л, ЛПВП – 1,97 ммоль/л, при осмотре липоидная дуга роговицы, клинической картины ИБС нет.

Таким образом, клинически (дислипидемия, липоидная дуга роговицы, ксантелазмы век и сухожильные ксантомы, данные липидного спектра дочери) была диагностирована СГХС. Генетическое обследование: однонуклеотидная делеция в 15-м экзоне гена рецептора ЛПНП, с.2191delG. Эта делеция приводит к

изменению кодирующей последовательности мРНК рецептора ЛПНП на число нуклеотидов, не кратное 3. Таким образом, происходит сдвиг рамки считывания при трансляции, что приводит к преждевременной терминации трансляции. Предсказано, что эта мутация, которую по правилам номенклатуры следует обозначить р. (Val731Serfs*6), приводит к образованию рецептора без трансмембранного и цитоплазматического доменов. Таким образом, получается белок, не способный связывать и интернализировать свои лиганды: АпоВ- и АпоЕ-содержащие липопротеиды. Такая же мутация выявлена и у дочери пробанда.

Клинический случай 3: отсутствие мутации гена ЛПНП при наличии клинических проявлений СГХС. Пациент Б., 69 лет, госпитализирован по поводу ИБС острого повторного неQ-нижнего ИМ, гипертоническая болезнь III стадии, риск 4, облитерирующий атеросклероз аорты и ее ветвей, хроническая артериальная недостаточность II стадии. Липидный спектр: ОХС – 9,7 ммоль/л, ЛПНП – 6,44 ммоль/л, ТГ – 2,89 ммоль/л, ЛПВП – 1,07 ммоль/л. Данных о вторичной дислипидемии нет. Длительная АГ с максимальными подъемами артериального давления до 200/100 мм рт. ст. Злостный курильщик. О повышении уровня ОХС знает в течение 2 лет. ИБС в течение 20 лет, дважды ИМ. Наследственность неизвестна. У дочери 44 лет: проявлений ИБС нет, ОХС – 7,8 ммоль/л, ЛПНП – 5,6 ммоль/л, ТГ – 0,69 ммоль/л, ЛПВП – 1,7 ммоль/л, ксантелазмы век. При осмотре: ксантелазмы век, липоидная дуга роговицы. По данным коронарографии выявлены стенозы передней нисходящей артерии до 60%, бифуркации, устья огибающей артерии – 90%, ПКА – 80%, задней межжелудочковой ветви – до 70%.

Таким образом, клинически диагностирована СГХС. Проведенный генетический тест ни у пробанда, ни у дочери мутации гена рецептора ЛПНП не выявил. Этот пример показывает, что даже при наличии выраженной клинической симптоматики СГХС не всегда удается выявить мутацию рецептора ЛПНП.

Клинический случай 4: клинические проявления атеросклероза при наличии мутации рецептора ЛПНП, которая функционально не охарактеризована и по своей биологической сути, предположительно, является «молчащей». Пациент П., 33 года, в кардиологическом отделении по поводу острого трансмурального распространенного переднего ИМ, постинфарктной стенокардии, желудочковой экстрасистолии. АГ отрицает. Курит. Толерантность к физическим нагрузкам ранее высокая. Индекс массы тела 35,5 кг/м². ОХС – 9,9 ммоль/л, ХС ЛПНП – 7,6 ммоль/л, ТГ – 2 ммоль/л, ХС – ЛПВП 0,6 ммоль/л. При осмотре ксантом, ксантелазм, липоидной дуги роговицы нет. Данных о вторичной дислипидемии нет. Дочь 4 лет: ОХС – 7,8 ммоль/л, ЛПНП – 5,9 ммоль/л, ТГ – 1,1 ммоль/л. Сын 11 лет: ОХС – 5,6 ммоль/л, ЛПНП – 4 ммоль/л, ТГ – 2 ммоль/л. Отец погиб в молодом возрасте, мать не обследована.

По данным генетического анализа выявлены 2 мутации рецептора ЛПНП: в 13-м экзоне – гетерозиготная трансверсия с.1936 С>А, называемая также р. (Leu646Ile), и в 9-м экзоне найдена замена с.1340 С>G, иначе р. (Ser447Cys), описываемые нами впервые. Компьютерные алгоритмы, определяющие потенциальную «вредоносность» этих мутаций, дают противоречивые предсказания. Мы предполагаем, что мутация р. (Leu646Ile) действительно не является значимой для развития заболевания, поскольку она приводит в белковой последовательности к замене аминокислотного остатка лейцина на сходный оста-

ток изолейцина. Однако мутация с.1340 С>G, иначе р. (Ser447Cys), приводит к образованию нового остатка цистеина, способного образовывать дополнительные дисульфидные связи в домене, гомологичном предшественнику эпидермального фактора роста и, возможно, влияет на функциональность белка. За неимением прямого теста для установления активности рецептора ЛПНП у пробанда, а также неполноты семейного анамнеза мы можем лишь предполагать определенное функциональное значение этих мутаций. Идентификация мутации с.1340 С>G, или р. (Ser447Cys) у дочери пробанда с выраженной ГХС согласуется с нашим предположением о вероятном «разрушительном» влиянии этой мутации на функцию рецептора. Кроме того, следует обратить внимание на другие факторы риска: низкий уровень ЛПВП, курение, ожирение.

У обоих детей пробанда выявлена мутация с.1920 С>Т, иначе, р. (Asn640=), которая является «молчащей» заменой, ранее описанной в Испании [13, 14].

Клинический случай 5: классическое течение заболевания при впервые выявленной мутации. Больная Г., 57 лет. В 52 года перенесла первый трансмуральный распространенный передний ИМ, осложненный аневризмой, через 2 года – повторный субэндокардиальный ИМ. Повышение ОХС (максимально до 11 ммоль/л) впервые было выявлено в возрасте 47 лет. Мать страдала ИБС с 50 лет, имелось указание на развитие ИБС в молодом возрасте у отца матери. При осмотре – ксантомы ахилловых сухожилий, ксантелазмы век. Липидный спектр: ОХС – 10,68 ммоль/л, ТГ – 1,19, ЛПВП – 1,5 ммоль/л, ЛПНП – 8,17 ммоль/л. Триплексное сканирование брахиоцефальных артерий: стеноз внутренней сонной артерии справа – 50%, слева – 60%. Клинически был установлен диагноз СГХС [2].

Сын 29 лет: ОХС – 8,04 ммоль/л, ТГ – 1,57 ммоль/л, ЛПВП – 1,65 ммоль/л, ЛПНП – 5,67 ммоль/л. Дочь 37 лет: показатели в пределах нормы, ксантом, ксантелазм, липоидной дуги роговицы нет. Клинических, инструментальных данных о наличии ИБС у детей не выявлено.

При генетическом обследовании пациентки и ее сына выявлена мутация с.192del10/ins8, иначе р. (Ser65Glyfs*64). На основании анализа ДНК предсказано возникновение стоп-кодона в 4-м экзоне гена рецептора и образование нефункционального укороченного белка. В этом белке отсутствуют большая часть лигандсвязывающего домена и последующие домены, и, очевидно, подобная мутация может быть причиной развития СГХС. Анализ ДНК показал, что сын унаследовал мутантный аллель гена, тогда как дочь здорова. Таким образом, мы можем рассматривать описанную нами новую мутацию как вероятную причину развития СГХС у пробанда-матери и ее сына.

Обсуждение

Клинические проявления при СГХС возможны в молодом возрасте – вероятность ИМ в возрасте моложе 30 лет у женщин с СГХС составляет менее 1%, у мужчин – 5% [6]. Среди наблюдаемых нами пациентов (клинический случай 1) – единственный случай дебюта ИБС с ИМ в возрасте моложе 30 лет. Следует отметить, что у пациентки присутствовали другие факторы риска атеросклероза: отягощенная наследственность, курение, избыточная масса тела, нарушение толерантности к глюкозе.

Несмотря на то что обе мутации, выявленные в 1 и 2-м клиническом случае, приводили к сдвигу рамки

считывания, проявлялись выраженной дислипидемией, клиническая картина была различной. В первом случае ИМ развился в возрасте 29 лет, что является редкой ситуацией даже для пациенток с гетерозиготной СГХС. Во втором случае – в возрасте 55 лет не было выявлено ИБС. Интересно, что у сестры первой пациентки ни в возрасте 26 лет, ни через 3 года после диагностики СГХС признаков ИБС выявлено не было. Кроме того, необходимо отметить, что у одних пациентов с СГХС имеется склонность к развитию коронарного атеросклероза (клинический случай 1, ранний ИМ), у других – церебрального атеросклероза (клинический случай 2). С чем связана такая избирательность клинических проявлений, до сих пор неизвестно. По данным многих авторов, в этом случае большую роль играет анализ наследственной предрасположенности [3, 7, 10, 11].

Следует помнить, что у части пациентов с СГХС выявить мутацию рецептора ЛПНП не удастся (клинический случай 3). Отрицательный результат генетического теста не исключает СГХС – у 20% пациентов с клинически определенной СГХС мутации не обнаруживаются, несмотря на тщательный поиск с использованием современных методов [5].

В то же время показано, что у ряда пациентов с «молчащими» мутациями, не являющимися по своей биологической сути манифестными, при наличии дополнительных факторов риска может наблюдаться ранний дебют атеросклероза (клинический случай 4). В случае классического течения СГХС (клинический случай 5), подтвержденного генетическим обследованием, обязательно обследование родственников, оно позволяет установить СГХС в молодом возрасте и проводить раннюю активную профилактику [1, 2, 5].

Отсутствие клинических проявлений атеросклероза и широкая фенотипическая вариабельность при СГХС требуют проведения целевых скринингов на СГХС, по крайней мере среди больных ИБС, с целью своевременных и адекватных профилактических мероприятий, особенно в тех случаях, где установлена мутация гена рецептора ЛПНП. В первую очередь это касается молодых родственников пробанда, у которых заболевание может быть диагностировано на ранних доклинических стадиях, когда своевременные профилактические мероприятия могут существенно замедлить его прогрессирование.

Работа выполнена в рамках реализации мероприятий Программы стратегического развития ФГБОУ ВПО ПетрГУ и грантов РФФИ 10-04-00563 и 13-04-00902.

Литература/References

1. Константинов В.О. Доклинический атеросклероз (диагностика и лечение). СПб: Инкарт, 2006. / Konstantinov V.O. *Doklinicheskii ateroskleroz (diagnostika i lechenie)*. SPb: Inkart, 2006. [in Russian]
2. Кухарчук В.В., Мальшиев П.П., Мешков А.Н. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. *Кардиология*. 2009; 49 (1): 76–83. /

3. Kukharchuk VV, Malyshev PP, Meshkov AN. *Semeinaia giperholesterinemii: sovremennye aspekty diagnostiki, profilaktiki i terapii*. *Kardiologiya*. 2009; 49 (1): 76–83. [in Russian]
4. Липовецкий В.М. Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга. СПб: Эко-Вектор, 2012. / Lipovetskii V.M. *Dislipidemii, ateroskleroz i ikh sviaz' s ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa i mozga*. SPb: Eko-Vektor, 2012. [in Russian]
5. Marks D, Thorogood M, Andrew H et al. A review on the diagnosis, natural history and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2003; 168: 1–14.
6. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM et al. Familial hypercholesterolemia: screen, diagnosis and treatment in child and adults: clinical guideline made by expert group specialized in familial hypercholesterolemia from National USA lipid association. *Atherosclerosis Dyslipidemia* 2012; 1: 4–11.
7. Мальшиев П.П., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю. и др. Развитие ишемической болезни сердца при гетерозиготной форме семейной гиперхолестеринемии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006; 5: 5–13. / Malyshev PP, Rozhkova TA, Solov'eva EYu. i dr. *Razvitie ishemicheskoi bolezn'i serdtsa pri geterozigotnoi forme semeinoi giperholesterinemii*. *Kardiovaskuliarnaiia terapiia i profilaktika*. 2006; 5: 5–13. [in Russian]
8. Мальшиев П.П., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю. и др. Фенотипические особенности гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии. *Терапевт. архив*. 2007; 9: 34–8. / Malyshev PP, Rozhkova TA, Solov'eva EYu. i dr. *Fenotipicheskie osobennosti geterozigotnoi formy semeinoi giperholesterinemii*. *Terapevt. arkhiv*. 2007; 9: 34–8. [in Russian]
9. Рожкова Т.А., Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю. и др. Эффективность и переносимость статинов у больных с первичными гиперлипидемиями в амбулаторной клинической практике. *Кардиология*. 2005; 9: 32–4. / Rozhkova TA, Susekov AV, Solov'eva EYu. i dr. *Effektivnost' i perenosimost' statinov u bol'nykh s pervichnymi giperlipidemiiami v ambulatornoi klinicheskoi praktike*. *Kardiologiya*. 2005; 9: 32–4. [in Russian]
10. De Sawage Nolting PR, Defesche JC, Buirma RJ et al. Prevalence and significance of cardiovascular risk factors in a large cohort of patients with familial hypercholesterolemia. *J Intern Med* 2003; 253: 161–8.
11. Jansen ACM, van Aalst-Coben ES, Tanck MW, Trip MD et al. The Contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: data in 2400 patients. *J Intern Med* 2004; 256: 482–90.
12. Jansen AC, van Wissen S, Defesche JC, Kastelein JJ. Phenotypic variability in familial hypercholesterolaemia: an update. *Curr Opin Lipidol* 2002; 13: 165–71.
13. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis* 1999; 142: 105–12.
14. Widbalm K, Dirisamer A, Lindemayr A, Kostner G. Diagnosis of families with familial hypercholesterolaemia and/or Apo B-100 defect by means of DNA analysis of LDL-receptor gene mutations. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30 (2): 239–47.
15. Mozas P, Cenarro A, Civeira F et al. Mutation analysis in 36 unrelated Spanish subjects with familial hypercholesterolemia: identification of 3 novel mutations in the LDL receptor gene. *Hum. Mutat* 2000; 15 (5): 483–4.

Сведения об авторах

Корнева Виктория Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии, инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВПО ПетрГУ. E-mail: vikkorneva@mail.ru

Богословская Татьяна Юрьевна – канд. биол. наук, науч. сотр. отд. молекулярной генетики ФГБНУ ИЭМ. E-mail: ktu17@yandex.ru

Кузнецова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, зав. каф. факультетской терапии, инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВПО ПетрГУ. E-mail: eme@karelia.ru

Мандельштам Михаил Юрьевич – д-р биол. наук, рук. лаб. биохимической генетики, отд. молекулярной генетики ФГБНУ ИЭМ, проф. каф. биохимии биолого-почвенного фак-та ФГБОУ ВПО СПбГУ. E-mail: michail@MM13666.spb.edu

Васильев Вадим Борисович – д-р мед. наук, рук. отд. молекулярной генетики ФГБНУ ИЭМ, проф. каф. фундаментальной медицины и медицинских технологий стоматологического фак-та ФГБОУ ВПО СПбГУ. E-mail: vadim@biokemis.ru

Миеломная болезнь с секрецией иммуноглобулина А и гиперхолестеринемия: клиническое наблюдение и обзор литературы

Ю.А.Ливандовский, О.В.Рыбина✉

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Миеломная болезнь с секрецией моноклонального иммуноглобулина (Ig) А – вариант классической множественной миеломы, встречающийся у каждого пятого больного. Часто этот тип заболевания ассоциируется с нарушениями липидного обмена в виде гиперхолестеринемии, резистентной к гиполипидемической терапии.

В настоящей статье приводится описание клинического наблюдения пациента Б., 72 лет, у которого заболевание дебютировало с высоких цифр скорости оседания эритроцитов и гиперхолестеринемии. По данным иммунохимического исследования сыворотки крови определена моноклональная секреция IgA. Был поставлен диагноз: множественная миелома Ak, стадия IA, диффузно-очаговая форма. Гиперлипидемия. После трех курсов химиотерапии был достигнут положительный эффект: значительно снизился уровень IgA, показатели липидного обмена вернулись к нормальным значениям.

Ключевые слова: миеломная болезнь, моноклональная секреция иммуноглобулина А, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия.

✉ Fishka 321@rambler.ru

Multiple myeloma with monoclonal immunoglobulin A exhibiting and hypercholesterolemia: case report and literature review

U.A.Livandovskii, O.B.Rybina✉

Moscow State Medical Stomatological University named by A.I.Evdokimova. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaya, d. 20, str. 1

Multiple myeloma with monoclonal immunoglobulin (Ig) A exhibiting is a type of the classic multiple myeloma, occurring every fifth patient. This type of disorder is associated with hypercholesterolemia that is refractory to the conventional therapy with anti-hyperlipidemic agents.

This article presents a case of a patient B., 72 years old, whose disease debuted with high numbers of ESR and hypercholesterolemia. Ig Ak was identified by immunochemical analysis. Patient was diagnosed as having stage IA IgAk type multiple myeloma, diffuse lobular shape, with hyperlipidemia. Positive effect sustained after three courses of chemotherapy: level of IgA eventually subsided, and lipid metabolism returned to normal values.

Key words: multiple myeloma, monoclonal immunoglobulin A secretion, hypercholesterolemia, hyperlipidemia.

✉ Fishka 321@rambler.ru

Введение

Миеломная болезнь (множественная миелома – ММ) – опухолевое заболевание системы крови, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией неопластических плазматических клеток в костном мозге, значительным поражением костей, что сопровождается оссалгиями и патологическими переломами [1]. Данная болезнь обусловлена наличием хромосомных aberrаций и патологией стромы костного мозга. Известно, что предшественником ММ считается моноклональная гаммапатия неустановленной этиологии – бессимптомная пролиферация плазматических клеток. ММ возникает на уровне пре-В-клеточных стадий, однако трансформированные клетки сохраняют способность к дальнейшей дифференцировке до плазматических клеток, секретирующих моноклональный белок (М-протеин), определяющийся в крови и/или моче [2, 3].

Клинически при ММ выделяют следующие синдромы:

- 1) остеодеструктивный;
- 2) синдром белковой патологии;

- 3) синдром костномозговой недостаточности;
- 4) синдром вторичного иммунодефицита [4].

Имеются и многие другие клинические проявления данного заболевания, такие как анемия, гиперкальциемия, повышенная чувствительность к инфекциям, почечная недостаточность у части больных, криоглобулинемия и нарушение коагуляции, синдром гипервязкости, связанные с циркуляцией М-протеина [5].

В диагностике ММ ведущую роль играют обнаружение моноклонального иммуноглобулина (Ig) или свободных легких цепей в крови и/или моче, выявление 10% и более плазматических клеток в костномозговом пунктате либо плазмноклеточная инфильтрация вне костного мозга, наличие остеолитических очагов поражения скелета или распространенный остеопороз [3, 4].

У большинства пациентов с ММ уровень общего холестерина (ОХС) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) значительно ниже, в то время как липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицериды (ТГ) остаются в пределах нормы. Гиполи-

пидемия в этих случаях связана с повышенным использованием ЛПНП и ОХС клетками миеломы [6, 7].

Однако описаны варианты ММ с секрецией IgA, ассоциированной с гиперлипидемией, рефрактерной к гиполипидемической терапии и диете с низким содержанием жиров [5, 6, 8, 9].

Миеломная болезнь, секретирующая М-протеин, представленный IgA, составляет в среднем 21% от общего числа миелом [3].

Тяжелая гиперлипидемия с повышенной концентрацией в плазме холестерина и ТГ бывает первичной, вследствие нарушений в генетическом коде, и вторичной – как проявление других видов патологии [2, 10].

Стойкое повышение уровня липидных фракций у пациентов с ММ – редкое осложнение, которое оценивается как аутоиммунная гиперлипидемия [9, 11].

Концепция аутоиммунной гиперлипидемии, первоначально предложенная Beaumont и соавт. [9], объясняет это явление. Согласно ей повышение уровня липидов в плазме крови происходит за счет ингибирования их катаболизма, повышенного захвата иммунных комплексов липопротеин–антитело макрофагами и усиленного синтеза и секреции липопротеинов. Гиперлипидемия может также возникать вследствие циркуляции в плазме повышенного количества Ig, которые связывают гепарин, таким образом блокируя активацию липопротеинлипазы.

В настоящей работе на примере собственного наблюдения за пациентом отражены особенности гиперлипидемии, связанной с секретирующей IgA ММ.

Клинический случай

Больной Б., 72 лет, в июне 2009 г. при обследовании в поликлинике по месту жительства отметил у себя в клиническом анализе крови изолированное повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 30 мм/ч. В течение 4 лет регистрировались цифры СОЭ до 60 мм/ч. В то же время в биохимическом анализе крови было отмечено повышение уровня ОХС – 9,55 ммоль/л, ТГ – 4,89 ммоль/л, ЛПНП – 7,2 ммоль/л. Пациенту была назначена диета с пониженным содержанием животных жиров и гиполипидемическая терапия розувастатином (Крестор). Терапевтического эффекта не наблюдалось.

Из анамнеза: длительное время страдает гипертонической болезнью II стадии, 2-й степени, риск 3.

С сентября 2013 г. стал отмечать боли при ходьбе в области тазобедренных суставов и поясничного отдела позвоночника. В ноябре 2013 г. присоединились боли в области шеи и ребер справа, усилились боли в костях, появившиеся ранее. Больной обратился в поликлинику по месту жительства, где при обследовании, помимо болевого синдрома, выявлены В-симптомы (больной похудел за полгода на 7 кг, потливость, слабость).

При объективном осмотре: состояние средней степени тяжести, выраженный грудной кифоз. В клиническом анализе крови: гемоглобин – 123 г/л, эритроциты – $4,03 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 195×10^9 /л, лейкоциты – $6,8 \times 10^9$ /л, лимфоциты – 47%, СОЭ – 91 мм/л, остальные показатели крови в пределах нормы. В биохимическом анализе крови уровень ОХС – 12,91 ммоль/л (норма 3,3–5,5 ммоль/л), ТГ – 6,59 ммоль/л (норма 0,4–2,1 ммоль/л), ЛПНП – 8,4 ммоль/л (норма <3,9 ммоль/л); также выявлено повышенное количество общего белка – до 87 г/л. При повторном исследовании липидного профиля все показатели оставались в пределах прежних

значений. К гиполипидемической терапии Крестором был добавлен эзетимиб (Эзетрол), положительного эффекта от которого также не наблюдалось.

Пациенту были проведены рентгеновская компьютерная томография (РКТ) органов грудной и брюшной полости; рентгенография тазобедренных суставов. Заключение РКТ-исследования: на фоне остеопороза во всех видимых костях определяются очаги разрежения костной ткани, размерами 6–10 мм. В телах отдельных поясничных позвонков очаги выходят за контур как по их верхней, так и по задней поверхности, где отмечается прерывание коркового слоя. Задний отрезок I ребра справа разрушен, замещен мягкотканым компонентом, размерами 50×45 мм. Боковой отрезок VI ребра незначительно вздут, имеются признаки нарушения его целостности на ограниченном протяжении.

Заключение рентгенографического исследования: очаги остеодеструкции в головках и верхней трети бедренных костей.

Исходя из клинических данных, показателей гемограммы, РКТ-исследования и рентгенографии, было заподозрено заболевание системы крови (лимфо-пролиферативное заболевание). Было проведено иммунохимическое исследование крови, морфологическое исследование стерильного пунктата и трепанобиоптата костного мозга.

Выявлены моноклональная секреция Аκ (19,1 г/л); вторичная гипогаммаглобулинемия; белок Бенс-Джонса не выявлен.

В миелограмме количество плазматических клеток составило 41,2%, с омоложенными и молодыми ядрами, отмечено угнетение показателей красного ростка кроветворения (нормобласты: полихроматофильные – 3,2%, оксифильные – 4,8%).

Заключение морфологического исследования трепанобиоптата костного мозга: интестигициально разрозненно и в виде крупных скоплений присутствуют зрелые плазматические клетки, рассеяны зрелые лимфоидные клетки. В костном мозге морфологическая картина ММ.

На основании полученных данных установлен диагноз: ММ Аκ, стадия IA (по Dure-Salmon), I стадия (по ISS), диффузно-очаговая форма. Гиперлипидемия.

Для исключения наследственно детерминированной этиологии гиперлипидемии сыну пациента было проведено лабораторное исследование, в результате которого повышения липидных фракций выявлено не было.

Больному был проведен первый курс химиотерапии по программе VCD.

После первого курса химиотерапии по данным иммунохимии было отмечено значительное снижение уровня моноклонального протеина Аκ – до 10,5 г/л. В биохимическом анализе крови наблюдалась тенденция к нормализации липидного обмена: ОХС – 8,97 ммоль/л, ТГ – 5,16 ммоль/л, ЛПНП – 6,9 ммоль/л. После следующих двух курсов по программе VCD уровень моноклональной секреции протеина Аκ у пациента составил 6,3 г/л, ОХС – 4,5 ммоль/л, ТГ – 1,85 ммоль/л, ЛПНП – 3,71 ммоль/л.

Обсуждение

Подобные случаи гиперлипидемии, ассоциированной с IgA-секретирующей миеломной болезнью, были описаны ранее. E.Liberopoulos и соавт. [6] представили в литературе случай пациента с тяжелой гиперлипидемией (ОХС – 387 мг/дл, ЛПВП – 93 мг/дл, ЛПВП – 259 мг/дл, ТГ были повышены незначительно).

но – 177 мг/дл), рефрактерного к гиполипидемической терапии, у которого был диагностирован IgA-секретирующий тип ММ.

Аналогичный случай пациента с ММ, секретирующей IgA, и тяжелой гиперлипидемией, резистентной к гиполипидемической терапии, описали K.Fukudome и соавт. [5]. И в том и в другом случае повышение уровня липидов явилось следствием миеломы, так как на фоне проводимой химиотерапии отмечалась нормализация липидного спектра.

Предполагают [8], что М-протеин, циркулирующий в сыворотке пациента, играет важную роль в развитии гиперлипидемии. Механизмом развития гиперлипидемии при IgA-секретирующей миеломной болезни считается высокий аффинитет М-протеина к рецепторам липопротеинов либо непосредственно к липопротеинам, в результате чего снижается рецептор-опосредованный клиренс хиломикронов, липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП) и ЛПНП. Выявлено [5, 9], что Fab-фрагмент, отделяясь от моноклонального IgA, имеет сродство к ЛПНП in vitro.

При исследовании двух мужчин [6] с IgA-секретирующей ММ и гиперлипидемией обнаружено значительное уменьшение скорости катаболизма ЛППП, а также снижение трансформации ЛППП в ЛПНП по сравнению с испытуемыми, у которых данных заболевания не было (группа контроля). Изучение in vitro плазмы крови у пациентов с гиперлипидемией: ЛПНП не взаимодействовали с соответствующими рецепторами лимфоцитов. При этом у одного из испытуемых моноклональный Ig образовывал комплекс с ЛПНП и ЛППП. Таким образом, гиперлипидемия, связанная с нарушением катаболизма ЛППП, – следствие образования комплексов липопротеин – Ig.

Возможно, комплексы липопротеин – моноклональный Ig, образующиеся при данном заболевании, считаются одним из главных этиологических факторов нарушения обмена липидов [8].

В нашем случае уровень моноклонального IgA снизился более чем в 3 раза после трех курсов химиотерапии по сравнению с его концентрацией в крови до лечения. Также концентрация ОХС, ТГ и ЛПНП в сыворотке крови вернулась к нормальным значениям. Таким образом, именно терапия миеломной болезни посредством химиопрепаратов у нашего пациента привела к нормализации липидного обмена, в то время как эффекта от стандартной гиполипидемической терапии достичь не удалось. Эти факторы указывают на непосредственную связь между гиперхолестеринемией, резистентной к соответствующему лечению, и IgA-секретирующей миеломной болезнью.

Эти результаты указывают на участие моноклонального IgA, производимого клетками миеломы, в нарушении обмена липидов в конкретном случае.

Было определено [11], что при образовании иммунного комплекса IgA непосредственно взаимодействует с аполипопротеином В или Е, входящими в состав липопротеинов. Установлено [12], что степень сродства Ig с образованием стабильных комплексов снижается в следующем порядке: ЛПОНП, ЛППП и

ЛПНП. В отличие от аполипопротеинов В и Е, связь между IgA и аполипопротеином С очень слабая. Природа этого сродства до конца не изучена [9]. Тесная взаимосвязь между IgA и уровнем липидов предполагает роль моноклонального Ig в развитии гиперлипидемии в этих случаях [5].

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что миеломная болезнь с секрецией IgA – злокачественная плазмоклеточная опухоль, для которой характерна стойкая гиперлипидемия, резистентная к гиполипидемической терапии. При этом высокие значения всех фракций липопротеинов и ТГ, вероятнее всего, обусловлены основным заболеванием, так как нормализация липидного профиля наступала только после нескольких курсов химиотерапии. Все описанные случаи подтверждают причинно-следственную связь между ММ и гиперлипидемией, а не наличие двух независимых сопутствующих заболеваний.

Литература/References

1. VanderWall K, Daniels-Wells TR, Penicbet M, Lichtenstein A. Iron in multiple myeloma. *Crit Rev Oncog* 2013; 18 (5): 449–61.
2. Bablis N, Lazarus H. Multiple myeloma-associated AL amyloidosis: is a distinctive therapeutic approach warranted? *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 7–15.
3. Chou T. Multiple myeloma: recent progress in diagnosis and treatment. *J Clin Exp Hematop* 2012; 52 (3): 149–59.
4. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (патогенез, клиника, диагностика, дифференциальный диагноз). Ч. 1. *Клин. онкогематология*. 2013; 3: 237–57. / Bessmeltsev S.S. *Mnozhestvennaya mieloma (patogenez, klinika, diagnostika, differentsial'nyi diagnoz)*. Ch. 1. *Klin. onkogematologia*. 2013; 3: 237–57. [in Russian]
5. Fukudome K, Kato J, Obasbi T et al. Hyperlipidemia associated with multiple myeloma. *Int Med* 1996; 35 (4): 337–40.
6. Liberopoulos E, Florentin M, Siamopoulos K, Elisaf M. A patient with new-onset hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2009; 3 (2): 143–5.
7. Yavasoglu I, Tombuloglu M, Kadikoylu G et al. Cholesterol levels in patients with multiple myeloma. *Ann Hematol* 2008; 87 (3): 223–8.
8. Burnside N, Alberta L, Robinson-Bostom L, Bostom A. Type III hyperlipoproteinemia with xanthomas and multiple myeloma. *Am Acad Dermatol* 2005; 53 (5 Suppl. 1): S281–4.
9. Kilgore L, Patterson B, Parenti D, Fisher W. Immune complex hyperlipidemia induced by an apolipoprotein-reactive immunoglobulin A paraprotein from a patient with multiple myeloma. Characterization of this immunoglobulin. *J Clin Invest* 1985; 76 (1): 225–32.
10. Ming E. IgA type multiple myeloma associated with severe mixed type hyperlipidemia: one case report and literature review [J]. *Leuk Lymphoma* 2007; 16 (5): 341–3.
11. Nozaki S, Ito Y, Nakagawa T et al. Autoimmune hyperlipidemia with inhibitory monoclonal antibodies against low density lipoprotein binding to fibroblasts in a case with multiple myeloma. *Int Med* 1997; 36 (12): 920–5.
12. Shea E, Coben M. Immunologic detection and measurement of glycosylated apolipoprotein B with site specific monoclonal antibodies. *J Immunol Methods* 1993; 162 (1): 85–95.

Сведения об авторах

Ливановский Юрий Алексеевич – доц. каф. терапии и семейной медицины ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Рыбина Ольга Валерьевна – студент 6-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова.
 E-mail: Fishka 321@rambler.ru

Результаты клинического исследования PLATO и место тикагрелора в лечении острого коронарного синдрома

А.Д.Эрлих✉

ГКБ №29 им. Н.Э.Баумана ДЗ г. Москвы. 111020, Москва, Россия, Госпитальная пл., д. 2;
ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России. 119435, Россия, Москва,
ул. Малая Пироговская, д. 1а

В статье приводится анализ результатов крупного международного рандомизированного клинического исследования PLATO, в котором изучался новый антиагрегант тикагрелор в сравнении с клопидогрелом в дополнение к ацетилсалициловой кислоте у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Материал содержит описание дизайна исследования, основных результатов, касающихся эффективности и безопасности тикагрелора. Кроме того, в материале представлены те части современных клинических руководств, в которых описывается место тикагрелора в лечении ОКС и которые были изменены по результатам исследования PLATO.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, тикагрелор, клопидогрел, PLATO.

✉ alexeyerlikh@gmail.com

Results of clinical studies PLATO and place of ticagrelor in the treatment of acute coronary syndrome

A.D.Erlih✉

29 Bauman City Clinical Hospital. 111020, Russian Federation, Moscow, Gospital'naya pl., d. 2;
Institute of Physico-Chemical Medicine of Russia. 119435, Russian Federation, Moscow, ul. Malaya Pirogovskaya, d. 1a

This article provides an analysis of the results of a large international randomized clinical trial PLATO, in which to learn a new antiplatelet ticagrelor compared with clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndrome (ACS). Material contains a description of the study design, the main results concerning the efficacy and safety of ticagrelor. In addition, the material presented those parts of modern clinical practice guidelines, which describes the location of ticagrelor in the treatment of ACS and which are modified according to a PLATO study.

Key words: acute coronary syndrome, ticagrelor, clopidogrel, PLATO.

✉ alexeyerlikh@gmail.com

Учитывая механизм развития патологических изменений, ведущих к развитию обострения коронарной болезни сердца [1], ключевой компонент лечения заключается в воздействии на агрегацию и адгезию тромбоцитов. Современные требования к лечению острого коронарного синдрома (ОКС) с подъемом сегмента ST (ОКСпST) и без подъема (ОКСбпST) требуют в самые ранние сроки после начала заболевания начать комплексное воздействие на тромбоциты одновременно двумя препаратами с разным механизмом действия – так называемая двойная антитромбоцитарная терапия. Одним из них обязательно должна быть ацетилсалициловая кислота (АСК). До недавнего времени руководства по лечению ОКС было установлено, что в качестве второго компонента двойной антитромбоцитарной терапии должен использоваться препарат из группы тиенопиридинов клопидогрел.

Однако появление новых препаратов, а главное, четких доказательств к их применению заставило международные научные медицинские сообщества пересмотреть требования к лечению пациентов с ОКС.

Тикагрелор и его особенности

Ингибируя, как и тиенопиридины, P2Y12-рецепторы тромбоцитов, тикагрелор является препаратом другой группы – производное циклопентилтриазолопиримидина. Наиболее принципиальное отличие тикагрелора от других подобных препаратов состоит в

том, что он обладает обратимым действием на рецепторы тромбоцитов. Во время взаимодействия с рецепторами тромбоцитов тикагрелор подавляет агрегацию, а после отсоединения препарата от рецепторов функция тромбоцитов полностью восстанавливается. При этом подавление агрегации прямо зависит от концентрации тикагрелора в плазме, и двукратный режим приема позволяет поддерживать в плазме стойкую стабильную концентрацию препарата.

Другое важное отличие тикагрелора от тиенопиридинов – препарат является активным соединением, непосредственно представляя собой действующее вещество, а не пролекарство. В отличие от тиенопиридинов, которые после всасывания должны активироваться в печени до активного метаболита, тикагрелор напрямую связывается с P2Y12-рецепторами тромбоцитов. Вследствие этого антиагрегантное действие тикагрелора начинается в течение 2 ч, а пик концентрации в крови достигается через 2–3 ч после приема [2].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании ONSET/OFFSET, в котором 123 пациента со стабильной коронарной болезнью сердца в дополнение к АСК получали либо тикагрелор, либо клопидогрел, либо плацебо, было показано, что тикагрелор начинал ингибировать агрегацию тромбоцитов раньше клопидогрела и действие его было более выраженным, начиная с первых часов после приема. Более активное подавление агрегации тром-

боцитов тикагрелором по сравнению с клопидогрелом продолжалось и в последующие часы и дни после начала лечения [3].

Все перечисленные особенности тикагрелора стали основанием для оценки его возможностей влиять на исходы у пациентов с ОКС в крупном исследовании с жесткими конечными точками. Таким исследованием стало PLATO (Study of Platelet Inhibition And Patient Outcomes). Основные материалы, касающиеся результатов этого исследования, представлены в статье L.Wallentin и соавт. [4].

Исследование PLATO

Дизайн и критерии включения

По своему дизайну PLATO – рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, в которое включали пациентов с ОКСпST, если им было запланировано проведение первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), а также пациенты с ОКСбпST, госпитализированные в течение 24 ч от начала симптомов.

Критериями включения в исследование для пациентов с ОКСбпST было наличие как минимум двух из следующих трех признаков: смещение сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ), указывающее на ишемию миокарда, повышение уровня биомаркеров некроза миокарда; и один из следующих факторов риска: возраст 60 лет и старше, инфаркт миокарда (ИМ) или коронарное шунтирование в прошлом, известный коронарный стеноз 50% и более как минимум в двух артериях, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в прошлом, сахарный диабет, заболевания периферических артерий или снижение почечной функции ниже 60 мл/мин/1,73 м².

Таким образом, в PLATO включались пациенты с ОКСбпST, имеющие признаки высокого риска развития ишемических осложнений.

Для включения в исследование пациентов с ОКСпST требовалось наличие двух следующих критериев: сохраняющиеся подъемы сегмента ST 0,1 мВ и более как минимум в двух смежных отведениях или новая блокада левой ножки пучка Гиса, а также намерение выполнить первичное ЧКВ. В исследование не включались пациенты, имеющие противопоказания к приему клопидогрела, выполнение фибринолитической терапии в ближайшие 24 ч до госпитализации, необходимость в приеме пероральных антикоагулянтов, высокий риск брадикардии, а также сопутствующую терапию препаратами, влияющими на цитохром P-450 3A.

Пациенты, включенные в исследование PLATO, были рандомизированы к приему тикагрелора или клопидогрела. Пациентам, рандомизированным к приему клопидогрела и не получавшим его в последние 5 дней, препарат был назначен в нагрузочной дозе 300 мг, а затем по 75 мг 1 раз в сутки (остальные продолжали его получать без нагрузочной дозы – 75 мг/сут). Пациенты, которым после рандомизации выполнялось ЧКВ, получили дополнительно еще 300 мг клопидогрела. Пациенты, рандомизированные к приему тикагрелора, получили его в нагрузочной дозе 180 мг и продолжили принимать в дозе 90 мг каждые 12 ч. В группу тикагрелора попадали также и те пациенты, кто ранее получал клопидогрел, а также те, кто получил его нагрузочную дозу до рандомизации.

Всем пациентам в исследовании была также назначена АСК в нагрузочной дозе (преимущественно 325 мг), и ее прием был продолжен в поддерживающей дозе 75–100 мг/сут.

Прием исследуемых препаратов был запланирован на последующие после рандомизации 12 мес, но не менее 6 мес.

В качестве первичных конечных точек в исследовании PLATO использовались такие события, как смерть от сосудистых причин, ИМ, а также инсульт.

В качестве основных «событий безопасности» оценивались крупные кровотечения (жизнеугрожающие, фатальные, внутричерепные, вызвавшие тампонаду сердца, гиповолемический шок или тяжелую гипотонию, требующие хирургического лечения, переливания 4 доз и более крови, со снижением гемоглобина на 50 г/л или более).

Характеристики пациентов

С октября 2006 по июль 2008 г. в 862 центрах из 43 стран, где проводилось исследование PLATO, в него были включены 18 624 пациента. В группу клопидогрела был рандомизирован 9291 пациент, а в группу тикагрелора – 9333. Сравнение основных клинических и анамнестических характеристик этих групп не выявило между ними статистически значимых различий. Так, например, средний возраст в 2 группах составлял 62 года, доля пациентов с диабетом в анамнезе была 25,1% в группе клопидогрела и 24,9% – тикагрелора, доля пациентов с ранее перенесенным ИМ – 20,7 и 20,4% соответственно, а доля пациентов со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ – 37,8 и 37,5% соответственно.

Кроме того, группы не различались между собой по частоте использования разных медикаментов, а также по частоте выполнения инвазивных коронарных процедур.

Преждевременное прекращение приема одного из исследуемых препаратов несколько более часто отмечалось среди пациентов, принимавших тикагрелор, по сравнению с пациентами, получавшими клопидогрел, – 23,4% против 21,5%. Медиана общей длительности приема изучаемых препаратов в исследовании PLATO составила 277 дней (1–3-й квартили – 179–365 дней).

Эффективность

В отношении сравнения эффективности двух препаратов надо отметить, что через 12 мес лечения частота наступления неблагоприятных событий, относящихся к первичной конечной точке, была статистически значимо меньше в группе пациентов, принимавших тикагрелор, по сравнению с теми, кто лечился клопидогрелом: 9,8% против 11,7% (отношение рисков – ОР 0,84, 95% доверительный интервал – ДИ 0,77–0,92; $p < 0,001$).

Таким образом, использование тикагрелора в сочетании с АСК в исследовании PLATO было связано с абсолютным снижением риска наступления первичной конечной точки на 1,9% и 16% относительным снижением риска по сравнению с использованием клопидогрела. Рассчитанное число пациентов, которых надо пролечить тикагрелором, а не клопидогрелом, чтобы в течение 1 года предотвратить одно неблагоприятное событие, составило 54 (рис. 1).

Важно, что преимущество тикагрелора перед клопидогрелом в отношении предотвращения первичной конечной точки наблюдалось уже через 30 дней после начала ОКС. Частота наступления неблагоприятных событий была 4,8% в группе тикагрелора и 5,4% – клопидогрела (ОР 0,88, 95% ДИ 0,77–1,00; $p = 0,045$).

Частота наступления большинства вторичных конечных точек через 12 мес лечения также была

Вторичные конечные точки эффективности у пациентов, принимавших тикагрелор и клопидогрел.				
	Группа тикагрелора (n=9333), %	Группа клопидогрела (n=9291), %	ОР (95% ДИ)	p
Смерть от всех причин + ИМ + инсульт	10,2	12,3	0,84 (0,77–0,92)	<0,001
Смерть от сосудистых причин + ИМ + инсульт + тяжелая рецидивирующая ишемия + рецидивирующая ишемия + ТИА + артериальный тромбоз	14,6	16,7	0,88 (0,81–0,95)	<0,001
ИМ	5,8	6,9	0,84 (0,75–0,95)	0,005
Смерть от сосудистых причин	4,0	5,1	0,79 (0,69–0,91)	0,001
Инсульт	1,5	1,3	1,17 (0,91–1,52)	0,22
Смерть от любых причин	4,5	5,9	0,78 (0,69–0,89)	<0,001

значимо меньше среди пациентов, получавших тикагрелор (см. таблицу).

В подгруппе пациентов, которым была запланирована инвазивная стратегия лечения, частота первичной конечной точки также была статистически значимо меньшей среди тех, кто принимал тикагрелор, по сравнению с клопидогрелом: 8,9% против 10,6% ($p=0,003$). Использование тикагрелора было также связано с достоверно меньшей частотой развития тромбоза стента у пациентов, подвергнутых коронарному стентированию: 1,3% против 1,9% ($p=0,009$).

С приемом тикагрелора была связана и меньшая частота вторичных конечных точек у пациентов с запланированной инвазивной стратегией: частота развития ИМ (5,3% против 6,6%, ОР 0,80, 95% ДИ 0,69–0,92; $p=0,0023$), частота смерти от сосудистых причин (3,4% против 4,3%, ОР 0,82, 95% ДИ 0,68–0,98; $p=0,025$). Частота инсультов у пациентов этой подгруппы достоверно не различалась.

Среди пациентов, которым изначально была запланирована консервативная стратегия лечения, наблюдалась сходная тенденция: частота первичной конечной точки (сосудистая смерть + ИМ + инсульт) в группе тикагрелора была достоверно меньшей по сравнению с группой клопидогрела: 12,0% против 14,3% (ОР 0,85, 95% ДИ 0,73–1,00; $p=0,045$).

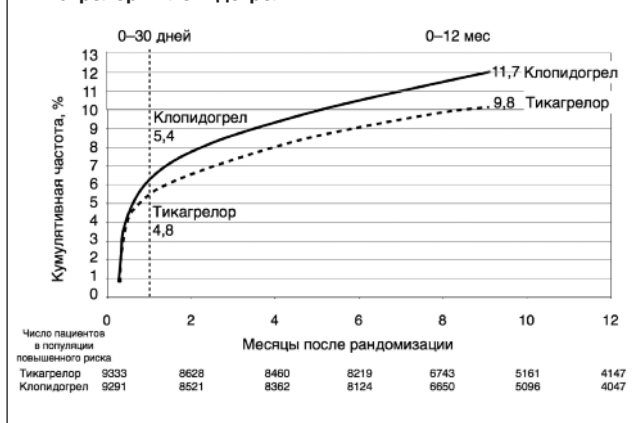
В этой подгруппе среди пациентов, получавших тикагрелор, также отмечались меньшая частота сосудистой смерти (5,5% против 7,2%, ОР 0,76, 95% ДИ 0,61–0,96; $p=0,019$) и смерти от любой причины (6,1% против 8,2%, ОР 0,75, 95% ДИ 0,61–0,93; $p=0,01$).

В подгруппе 3143 пациентов, у которых была запланирована консервативная стратегия лечения, прием тикагрелора по сравнению с клопидогрелом был связан с меньшей частотой развития первичной конечной точки: 12,0% против 14,3%, ОР 0,85, 95% ДИ 0,73–1,00; $p=0,01$. По частоте развития крупных кровотечений пациенты, принимавшие тикагрелор и клопидогрел, значимо не различались [5].

Среди подгруппы пациентов с ОКСбпST (59% всех включенных пациентов) частота первичной конечной точки была достоверно меньшей в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела: 10,0% против 12,3%, ОР 0,83, 95% ДИ 0,74–0,93; $p=0,0013$ [6].

В подгруппе пациентов с ОКСпST частота первичной конечной точки среди пациентов, получавших тикагрелор и клопидогрел, достоверно не различалась: 10,8% против 9,4%, ОР 0,87, 95% ДИ 0,75–1,01; $p=0,07$. При этом прием тикагрелора был связан с меньшей частотой таких вторичных конечных точек, как развитие ИМ (ОР 0,80; $p=0,03$), смерти от любой причины (ОР 0,82; $p=0,05$) и тромбоза стента (ОР 0,66; $p=0,03$), но с большей частотой развития инсульта (1,7% против 1,0%, ОР 1,63, 95% ДИ 1,07–2,48; $p=0,02$) [7].

Рис. 1. Частота первичной конечной точки (сосудистая смерть + ИМ + инсульт) у пациентов, принимавших тикагрелор и клопидогрел.



Безопасность

В ходе исследования между группами тикагрелора и клопидогрела не было выявлено статистически значимого различия по частоте развития крупных кровотечений: 11,6% в группе тикагрелора и 11,2% – клопидогрела ($p=0,43$).

Не было также выявлено значимых различий между группами по частоте крупных кровотечений по критериям TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction (7,9% в группе тикагрелора и 7,7% – клопидогрела; $p=0,57$) и по частоте фатальных или требующих жизне спасающего лечения кровотечений (5,8% в 2 группах; $p=0,7$). Группы тикагрелора и клопидогрела также не различались по частоте крупных кровотечений, связанных с коронарным шунтированием, и по частоте кровотечений, требовавших переливания крови.

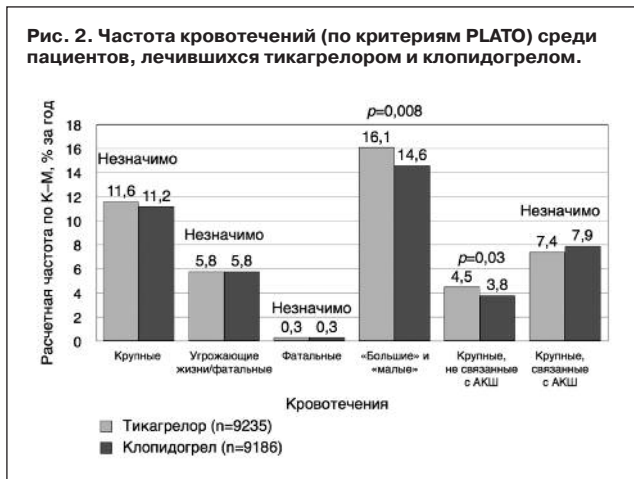
При этом в группе тикагрелора отмечалась достоверно большая частота крупных кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием (4,5% против 3,8%; $p=0,03$), а также большая частота фатальных внутричерепных кровотечений (0,1% против 0,01%; $p=0,02$). Однако в группе клопидогрела была меньшая частота других типов фатальных кровотечений (0,1% против 0,3%; $p=0,04$); рис. 2.

Другие неблагоприятные события

С приемом тикагрелора в большей степени, чем клопидогрела, было связано развитие одышки (13,8% против 7,8%, ОР 1,84, 95% ДИ 1,68–2,02; $p<0,001$), а также большей была частота отмены исследуемого препарата из-за одышки (0,9% против 0,1%, ОР 6,12, 95% ДИ 3,41–11,01; $p<0,001$).

По результатам холтеровского мониторирования выявлено статистически значимое различие между группами по частоте желудочковых пауз 3 с и более в

Рис. 2. Частота кровотечений (по критериям PLATO) среди пациентов, лечившихся тикагрелором и клопидогрелом.



1-ю неделю после начала лечения: в группе тикагрелора 5,8%, а клопидогрела – 3,6% ($p=0,01$). При повторном мониторинговании через 30 дней различий между группами по этому показателю не было (2,1% против 1,7%; $p=0,52$).

В группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом отмечались достоверно более высокие значения мочевой кислоты и креатинина. Однако через 1 мес после окончания лечения значения мочевой кислоты и креатинина между пациентами, принимавшими тикагрелор и клопидогрел, достоверно не различались.

Анализ подгрупп

Среди всех пациентов, включенных в исследование PLATO, 15% ($n=2787$) составили группу пациентов пожилого возраста – 75 лет и старше. Среди этих пожилых пациентов частота наступления первичной конечной точки в группах тикагрелора и клопидогрела достоверно не различалась. Вместе с тем среди пациентов 75 лет и старше не наблюдалось также и различий между группами разного лечения по частоте развития крупных кровотечений (ОР 1,04, 95% ДИ 0,94–1,15) [8].

Отдельный анализ исследования PLATO был посвящен пациентам с инсультом или ТИА в прошлом. Актуальность такого анализа подчеркивалась тем, что в исследовании TRITON-TIMI-38, схожем по дизайну с PLATO, другой ингибитор P2Y12-рецепторов – прасутрел оказался опаснее клопидогрела у пациентов, перенесших в прошлом инсульт или ТИА [9]. В исследовании PLATO были включены 6,2% пациентов, перенесших в прошлом инсульт или ТИА ($n=1152$). В этой подгруппе пациентов частота первичной конечной точки статистически значимо не различалась среди тех, кто получал тикагрелор или клопидогрел (19,0% против 20,8%, ОР 0,87, 95% ДИ 0,66–1,13; $p=0,84$). Вместе с тем частота смертельных исходов от любой причины среди пациентов с инсультом или ТИА в прошлом была достоверно меньшей среди пациентов, лечившихся тикагрелором (7,9% против 13,0%, ОР 0,62, 95% ДИ 0,42–0,91; $p=0,001$) [10].

Среди подгруппы пациентов исследования PLATO со сниженной функцией почек (клиренс креатинина – КК, измеренный по формуле Кокрофта–Голта ниже 60 мл/мин) прием тикагрелора ассоциировался со статистически значимым относительным снижением частоты наступления первичной конечной точки на 23% по сравнению с клопидогрелом. При этом у пациентов с сохраненной функцией почек

тикагрелор демонстрировал лишь 10% статистически незначимое снижение ОР. Преимущество тикагрелора над клопидогрелом особенно ярко проявилось у пациентов со сниженной функцией почек в отношении сокращения случаев смерти от любой причины: 4% снижение абсолютного риска и 28% – ОР. Таким образом, у пациентов с КК<60 мл/мин для предотвращения одного случая смерти надо в течение 1 года пролечить тикагрелором вместо клопидогрела 25 пациентов (для пациентов с КК≥60 мл/мин это значение составляет 200) [11].

Важно отметить, что для другого ингибитора P2Y12-рецепторов – прасутрела преимущество над клопидогрелом в исследовании TRITON-TIMI-38 было статистически значимым только для пациентов с сохраненной функцией почек (с КК≥60 мл/мин) [9]. В исследовании CURE, где клопидогрел в дополнение к АСК у пациентов с ОКСбпST сравнивался с плацебо, его преимущество перед плацебо также было более выражено при сохраненной функции почек, а среди пациентов с КК<64 мл/мин преимущество клопидогрела перед плацебо оказывалось статистически незначимым [12].

Обсуждение

Изучая клиническое исследование PLATO, можно сказать, что, хотя оно было и единственным исследованием, в котором ингибитор P2Y12-рецепторов тикагрелор изучался у пациентов с ОКС, его дизайн, а также полученные результаты позволяют довольно оптимистично смотреть на перспективы использования тикагрелора в широкой клинической практике.

Во-первых, PLATO было достаточно крупным исследованием, и включение в него более 18 тыс. пациентов позволило не только выявить статистически значимые различия по первичной конечной точке, но и провести важный анализ безопасности, и достаточно показательный анализ подгрупп.

Во-вторых, важным преимуществом исследования PLATO стало то, что в него включали пациентов с любым типом ОКС, что в последующем позволило значительно расширить показания для применения тикагрелора. Пожалуй, только для пациентов с ОКСпST, которые не подвергались ЧКВ (получили лечение фибринолитиком или вовсе остались без реперфузионной терапии), а также для пациентов, нуждающихся в пероральных антикоагулянтах, использование тикагрелора может быть не разрешено.

Анализируя полученные результаты, важно отметить, что исследование PLATO косвенно подтвердило предположение о том, что более мощное воздействие на агрегацию тромбоцитов, возможно, связано с лучшими исходами. Тикагрелор по своим фармакологическим особенностям является препаратом, который подавляет агрегацию тромбоцитов раньше и сильнее клопидогрела и, как следствие, демонстрирует возможность снижать частоту наступления комбинированной конечной точки (сосудистая смерть + ИМ + инсульт), и его использование ассоциировалось со снижением частоты сосудистой смерти, а также смерти от любых причин.

Несомненно, важными находками исследования PLATO являются вопросы безопасности использования тикагрелора. Как казалось, более мощное подавление агрегации тромбоцитов может стать причиной увеличения частоты геморрагических осложнений. Но эти предположения на практике

оказались не столь очевидными. Хотя прием тикагрелора был связан с достоверным увеличением числа крупных кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием, а также суммы всех малых и крупных кровотечений, частота всех крупных кровотечений, а главное, угрожающих жизни и фатальных кровотечений не различалась между пациентами, принимавшими тикагрелор и клопидогрел. Таким образом, с учетом выражено лучших показателей эффективности относительно нехудшие показатели безопасности делают тикагрелор, по результатам исследования PLATO, препаратом с предпочтительным профилем эффективности/безопасности.

По результатам исследования PLATO довольно важным аспектом, на который надо обратить внимание, является результат анализа подгрупп у пациентов с исходно запланированной консервативной стратегией. Согласно протоколу это были пациенты с ОКСбпST. Преимущество тикагрелора над клопидогрелом у этой группы пациентов особенно актуально для его практического использования в нашей стране, так как в России по-прежнему частота выполнения инвазивных коронарных вмешательств при ОКСбпST относительно невелика.

Место тикагрелора в современных клинических руководствах

Результаты исследования PLATO после их опубликования стали основанием для пересмотра существующих на то время клинических руководств по лечению ОКС.

Так, в выпущенном Европейским кардиологическим обществом в 2011 г. клиническом руководстве по лечению пациентов с ОКСбпST тикагрелор впервые включен в число препаратов, которые нужно добавлять к АСК в качестве компонента двойной антитромбоцитарной терапии [13]. В тексте этого документа говорится, что к АСК так быстро, как только возможно, должен быть добавлен ингибитор P2Y12-рецепторов на срок не менее 12 мес (класс IA). Этим препаратом должен быть тикагрелор (180 мг нагрузочно, а затем 90 мг 2 раза в сутки), который рекомендован всем пациентам с умеренным и высоким риском ишемических событий (например, повышенный уровень тропонина), несмотря на выбранную стратегию лечения, включая пациентов, ранее получавших клопидогрел, – который должен быть отменен при приеме тикагрелора (класс IB). В качестве антитромбоцитарного препарата к АСК может быть добавлен тикагрелор, но только тем пациентам, кому планируется ЧКВ и без высокого риска кровотечений и противопоказаний (класс IB). Клопидогрел также может быть использован в дополнение к АСК у всех пациентов, которые не могут получать тикагрелор или прасугрел (класс IA).

В 2012 г. Европейское кардиологическое общество выпустило руководство по лечению пациентов с ИмпST [14]. В нем указывается, что пациенты, которые лечатся с использованием ЧКВ в дополнение к АСК, должны получить прасугрел, если ранее не получали клопидогрел, не имели инсульта/ТИА в прошлом и моложе 75 лет (класс IB), или тикагрелор 180 мг нагрузочно и далее 90 мг 2 раза в сутки (класс IB). Если же прасугрел или тикагрелор недоступны, в дополнение к АСК пациент должен получить 600 мг клопидогрела и далее 75 мг/сут (класс IC). Для тех пациентов с ИмпST, которые получили

фибринолизис или остались без реперфузии, клопидогрел является единственным препаратом, который надо добавить к АСК.

В 2014 г. Американская ассоциация сердца и Американская коллегия кардиологов выпустили текст руководств по лечению ОКСбпST [15], в которых рекомендуется в дополнение к АСК назначить ингибитор P2Y12-рецепторов независимо от выбранной стратегии лечения: клопидогрел 300 или 600 мг нагрузочно, а затем 75 мг/сут или тикагрелор 180 мг нагрузочно, а затем 90 мг/сут 2 раза в день (класс IB). При этом указывается, что при любой стратегии лечения тикагрелор является более предпочтительным препаратом, чем клопидогрел (класс IIaB).

Таким образом, результаты клинического исследования PLATO стали веским основанием для того, чтобы ингибитор P2Y12-рецепторов тромбоцитов на сегодняшний день стал одним из предпочтительных препаратов в качестве компонента двойной антитромбоцитарной терапии для самого широкого круга пациентов с ОКС.

Литература/References

1. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365–72.
2. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006; 27: 1038–47.
3. Gubler PA, Bliden KP, Butler K et al. Randomized Double-Blind Assessment of the ONSET and OFFSET of the Antiplatelet Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Artery Disease. The ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009; 120: 2577–85.
4. Wallentin L, Backer RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.
5. James SK, Roe MT, Cannon CP et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *BMJ* 2011; 342: d3527.
6. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehu16.
7. Steg PG, James S, Harrington RA et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Intended for Reperfusion With Primary Percutaneous Coronary Intervention A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Subgroup Analysis. *Circulation* 2010; 122: 2131–41.
8. Husted S, James S, Becker RC et al. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5 (5): 680–8.
9. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus Clopidogrel in patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
10. James SK, Storey RF, Kburmi NS et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2012; 125 (23): 2914–21.
11. James S, Budaj A, Aylward P et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trials. *Circulation* 2010; 122: 1056–67.

12. Keltai M, Tonelli M, Mann JF et al. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14: 312–8.
13. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
14. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ebs215;
15. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes <http://content.onlinejacc.org/on/10/12/2014>.

Сведения об авторе

Эрлих Алексей Дмитриевич – д-р мед. наук, зав. отд-нием кардиореанимации ГКБ №29 им. Н.Э.Баумана, ст. науч. сотр. лаб. клинической кардиологии ФГБУН НИИ ФХМ. E-mail: alexeyerlikh@gmail.com

* —————

Стратегия и тактика неотложной терапии фибрилляции предсердий: современный взгляд на проблему

Ю.А.Бунин[✉]

ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Фибрилляция предсердий (ФП) – самая распространенная тахикардия, выявляемость которой в общей популяции составляет 1,0–2,0%. Она является причиной 20% всех инсультов, ассоциируясь с увеличением смертности и риска развития хронической сердечной недостаточности. Пароксизмы ФП нередко сопровождаются ухудшением состояния больного, гемодинамической нестабильностью, что требует оказания неотложной медицинской помощи.

В статье представлены современный взгляд на стратегию и тактику купирования приступов ФП, показания для фармакологической кардиоверсии и электроимпульсной терапии. За основу изложенного материала взяты международные рекомендации по ведению больных с ФП, а также данные ряда современных контролируемых исследований и собственный клинический опыт лечения аритмий. Вместе с тем в статье разбираются некоторые дискуссионные вопросы неотложной терапии ФП и высказывается точка зрения автора на результаты ряда исследований в этой области аритмологии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, неотложная терапия, электрическая кардиоверсия, электроимпульсная терапия, фармакологическая кардиоверсия, антиаритмические препараты.

✉ yabunin@rol.ru

Strategy and tactics of emergency treatment of atrial fibrillation: a modern approach to the problem

Yu.A.Bunin[✉]

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

Atrial fibrillation (AF) is the most common tachyarrhythmic detection which in the general population is 1.0–2.0%. It is the cause of 20% of all strokes, associated with an increase in mortality and the risk of chronic heart failure. Paroxysms are often accompanied by deterioration of the patient's hemodynamic instability, requiring emergency medical care.

The article presents a modern view on strategy and tactics of AF indication for pharmacological cardioversion and cardioversion. As the basis of the material made by the international guidelines on the management of patients with atrial fibrillation, as well as data from a number of modern-controlled studies and own clinical experience treating arrhythmias.

However, the article dealt with some of the controversial issues of emergency treatment of AF and expresses the point of view of the author on a number of studies in this area of arrhythmology.

Key words: atrial fibrillation, emergency treatment, electrical cardioversion, cardioversion, pharmacological cardioversion, antiarrhythmic drugs.

✉ yabunin@rol.ru

В отличие от профилактической антиаритмической терапии купирование нарушений ритма сердца является более консервативной процедурой, которая с годами в меньшей степени подвергается сколько-нибудь значимым изменениям. В основе стратегии неотложной терапии фибрилляции предсердий (ФП) лежит выбор метода кардиоверсии: электрическая кардиоверсия – электроимпульсная терапия (ЭИТ) или фармакологическая кардиоверсия (ФКВ). Выбор стратегии кардиоверсии определяется в основном тяжестью течения и продолжительностью тахикардии с учетом технических возможностей ее проведения. В то же время целесообразно купировать непрерывно рецидивирующие пароксизмы ФП, а также пароксизмы ФП (при отсутствии неотложных показаний) у больных с высоким риском их рецидива. Кроме того, не требуют кардиоверсии непродолжительные асимптомные (малосимптомные) приступы ФП.

Тактика купирования ФП заключается в выборе метода ЭИТ (наружная или трансвенная эндокардиальная), антиаритмического препарата и способа его применения (парентерально или перорально).

Использование того или иного антиаритмика определяется его эффективностью и безопасностью при ФП, которые в свою очередь зависят от ряда факторов: основное и сопутствующее заболевание, наличие или отсутствие хронической сердечной недостаточности (ХСН), синдром слабости синусового узла, дополнительные пути предсердно-желудочкового проведения, нарушения внутрижелудочковой проводимости, гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), обострение ишемической болезни сердца (ИБС) и др. Как правило, купирование тахикардии проводится одним препаратом. В дальнейшем при его неэффективности надо использовать ЭИТ. Несмотря на то, что у большинства больных пароксизмы ФП прекращаются спонтанно в течение первых часов или суток после развития, некоторым из них необходима ФКВ или ЭИТ. ФКВ ФП менее эффективна, чем ЭИТ, но в отличие от последней более проста в проведении, так как не требует анестезии. Во время и после ФКВ необходим врачебный контроль и ЭКГ-мониторирование для выявления проаритмических эффектов антиаритмического препарата, нарушений функции синусово-

Таблица 1. Антиаритмические препараты для купирования ФП

Препарат	Доза и способ введения	Основные побочные эффекты
Амиодарон	В/в введение 5 мг/кг за 60 мин, затем продолжительное в/в введение 50 мг/ч (до 2,0 г/сут)	Гипотензия, брадикардия, удлинение интервала QT, тахикардия «пируэт» (редко), флебит
Ибутилид*	В/в введение 1 мг за 10 мин; при необходимости – повторное в/в введение 1 мг (масса тела менее 60 кг – доза 0,01 мг/кг)	Удлинение интервала QT, тахикардия «пируэт», гипотензия, брадикардия
Пропафенон*#	В/в введение 2 мг/кг за 10 мин или перорально однократно 450–600 мг	Гипотензия, расширение комплекса QRS, ТП с быстрым АВ-проведением
Флекаинид*#	В/в введение 2 мг/кг за 10 мин или перорально однократно 200–300 мг	Гипотензия, расширение комплекса QRS, ТП с быстрым АВ-проведением
Новокаиамид* [∅]	В/в инфузия 1,0–1,5 г (до 15 мг/кг) со скоростью 30–50 мг/мин	Гипотензия, удлинение интервала QT, «улучшение» АВ-проведения с возрастанием ЧСС
Вернакалант**	В/в введение 3 мг/кг за 10 мин; при необходимости – повторное в/в введение через 15 мин (2 мг/кг за 10 мин)	Гипотензия, удлинение интервала QT

*Сердечная недостаточность или ФВ<40% – не применять. **Сердечная недостаточность III, IV ФК, систолическое АД<100 мм рт. ст., ОКС раньше 30 дней – не применять. #Нестабильная стенокардия, ИМ – противопоказаны (ИБС – использовать с осторожностью или не применять). [∅]Не рекомендован ESC (2010 г.) при ФП без синдрома WPW, эффективность меньше, чем у других препаратов.

го узла атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости.

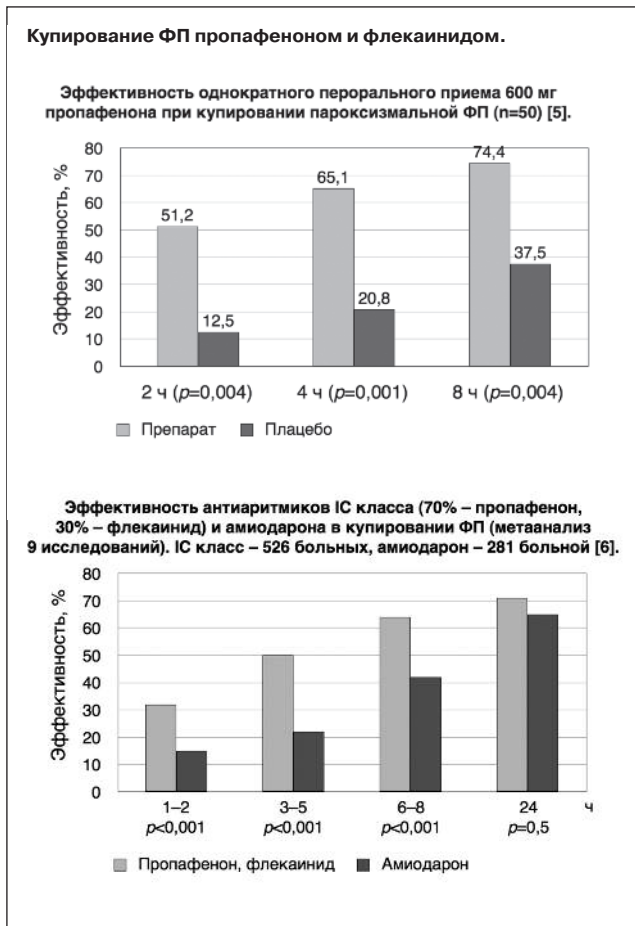
Антиаритмические препараты, используемые для ФКВ ФП, представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, для восстановления синусового ритма у больных с ФП применяются антиаритмики IA, IC и III классов. Эффективность антиаритмических препаратов выше в случае раннего их назначения после развития пароксизма аритмии. ФКВ малоэффективна при продолжительности приступа ФП, превышающей 7 дней.

Для быстрого купирования пароксизма ФП предпочтение надо отдать внутривенному (в/в) введению антиаритмиков IC класса (пропафенон, флекаинид). Однако их использование противопоказано у больных с систолической дисфункцией ЛЖ (ХСН или фракция выброса – ФВ ЛЖ<40%) и при остром коронарном синдроме (ОКС). В ряде плацебо-контролируемых исследований доказаны их высокая купирующая эффективность и хорошая переносимость как при в/в, так и пероральном применении [1–3]. В/в введение пропафенона приводит к восстановлению синусового ритма у 60–79% больных в течение 30–90 мин, а при пероральном приеме – 56–83% больных через 2–6 ч [1, 3, 4]. Эффективность в/в введения пропафенона и флекаинида в купировании ФП существенно и статистически значимо выше эф-

фективности амиодарона в первые часы их применения (см. рисунок). Когда используются антиаритмические препараты IA и IC классов у больных с ФП/трепетанием предсердий (ТП), протекающих с высокой частотой, необходимо предварительно ухудшить проведение в атриовентрикулярном – АВ-узле (β-адреноблокаторы – β-АБ, верапамил, дилтиазем, сердечные гликозиды), потому что они могут значительно увеличить частоту сокращений желудочков. Это правило распространяется и на пероральное применение пропафенона и флекаинида.

Для перорального купирования однократно принимается 600 мг пропафенона (больным с массой тела меньше 60 кг и пожилым пациентам рекомендуется 450 мг препарата) или 300 мг флекаинида. Этот подход к купированию нарушений ритма сердца однократным пероральным приемом антиаритмика («pill-in-the-rocket» – «таблетка в кармане») предназначен в основном для довольно редких нетяжелых, но затяжных приступов ФП.

По нашим данным, при продолжительности ФП меньше 2 сут восстановить синусовый ритм однократным приемом 600 мг пропафенона удастся у 74,4% больных, в среднем в течение 2,3±1,9 ч, а в группе плацебо он восстановился только у 37,5% больных (период наблюдения – 8 ч); см. рисунок [5]. Однократный пероральный прием 450–600 мг пропафе-



нона в подавляющем большинстве случаев переносится хорошо. Однако первый прием препарата с целью купирования ФП рекомендуется проводить в присутствии врача, а в дальнейшем, если не выявлено побочных эффектов, больной может делать это самостоятельно.

Управление по контролю за использованием пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration) одобрило амиодарон для в/в применения в 1995 г. сначала только при жизнеопасных желудочковых аритмиях (желудочковая тахикардия – ЖТ/фибрилляция желудочков). В дальнейшем он стал широко назначаться больным с наджелудочковыми тахикардиями. Метаанализ основных шести плацебо-контролируемых исследований по кардиоверсии амиодароном ФП показал, что достоверное различие в частоте восстановления синусового ритма между в/в введениями амиодарона и плацебо наступает не раньше, чем через 6–8 ч ($p=0,02$) [6]. В связи с этим становится ясным, что амиодарон не является основным препаратом для неотложной терапии ФП, потому что в большинстве случаев не происходит быстрого купирования тахикардии при его в/в введении (исключение – больные с ХСН и ОКС, при которых другие антиаритмики противопоказаны). Осложнения при в/в введении амиодарона отмечаются нечасто: на первом месте стоит артериальная гипотензия, реже развивается брадикардия и крайне редко – полиморфная ЖТ (ПМЖТ) *torsades de pointes*. При наблюдении в течение 24 ч эффективность амиодарона превосходит эффективность плацебо на 30–45% [1]. Его можно применять у больных с ХСН и ИБС, включая нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда (ИМ).

Схема купирования ФП в/в введением амиодарона, рекомендуемая в США, отличается от используемой в Европе (она аналогична схеме для купирования ЖТ): в/в введение 150 мг за 10 мин, затем продолжение в/в введения со скоростью 1 мг/мин в течение 6 ч, при необходимости в/в введение амиодарона проводится со скоростью 0,5 мг/мин в течение оставшихся 18 ч первых суток (или до окончания пароксизма аритмии, если оно произошло раньше) [2]. Когда в/в введение амиодарона продолжается больше 24 ч, скорость его введения целесообразно уменьшить до 0,25 мг/мин [2]. Кроме того, в отличие от Европейского общества кардиологов (ESC) [1], эксперты Американской ассоциации сердца (АНА), Американского колледжа кардиологии (ACC), Общества ритма сердца (HRS) – АНА/ACC/HRS [2] не рекомендуют в/в купирование амиодароном ФП/ТП у больных с синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта (синдром WPW), считая его таким же опасным, как дигоксин, аденозин и верапамил с дилтиаземом из-за возможности значительного возрастания частоты желудочковых сокращений (класс III: опасно, уровень доказательства С).

Эффективность новокаинамида в купировании ФП низкая – выше плацебо, но меньше, чем у всех других препаратов, указанных в табл. 1. В Европе и США его применение считается оправданным и целесообразным только для фармакологической кардиоверсии ФП/ТП у больных с синдромом WPW (купирует или урежает частоту сердечных сокращений – ЧСС). Еще раз хотим отметить, что быстрое в/в введение новокаинамида недопустимо из-за развития артериальной гипотензии и риска появления опасных проаритмических эффектов. Препарат должен вводиться в/в капельно со скоростью 30–50 мг/мин (см. табл. 1). Новокаинамид противопоказан при систолической ХСН и/или ФВ<40%.

Два антиаритмических препарата, рекомендованных ESC [1] для купирования ФП, не зарегистрированы в России – ибутилид и вернакалант. Ибутилид является препаратом III класса, блокирующим калиевые каналы и влияющим также на натриевый ток. Он угнетает автоматизм синусового узла, достоверно удлиняет интервал QT, но практически не изменяет атриовентрикулярную и внутрисердечную проводимость. Эффективность ибутилида в купировании ФП составляет 40–60%. Его эффективность выше при купировании ТП – 70–80% [1, 7]. Восстановление синусового ритма происходит через 30–90 мин после в/в введения препарата. Так как при в/в введении ибутилида в 1–2% случаев возникает устойчивая ПМЖТ, требующая ЭИТ, его применение ограничено специализированными кардиологическими отделениями, имеющими палаты или блоки интенсивной терапии, и проводится при постоянном мониторинге ЭКГ до нормализации удлинённого интервала QT (приблизительно в течение 4 ч).

В Европе и США одним из показаний к его назначению является купирование ФП у больных с синдромом WPW [1, 2]. Однако если в рекомендациях ESC [1] его применение при ФП ограничено IIb классом показаний (табл. 2), что представляется нам совершенно справедливым из-за высокого риска развития ПМЖТ, то эксперты АНА/ACC/HRS [2] предлагают назначать ибутилид более широко (I класс показаний). Вернакалант восстанавливает синусовый ритм при ФП продолжительностью менее 48 ч в 58% случаев. Его эффективность в кардиоверсии ФП, продолжающейся более 7 сут, как и у большинства других антиаритмиков, низкая (около 12%). Купирование ФП

Таблица 2. Рекомендации по фармакологической кардиоверсии [1]

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательства
В/в введение пропafenона или flecaïnида рекомендуется для кардиоверсии недавно возникшей ФП у больных без структурных поражений миокарда	I	A
В/в введение амиодарона рекомендуется для кардиоверсии недавно возникшей ФП у больных со структурным поражением миокарда	I	A
Однократный пероральный прием больших доз пропafenона или flecaïnида («pill-in-the-pocket») может быть рекомендован некоторым больным без структурных поражений миокарда для купирования недавно возникшей ФП (при условии, что в безопасности его применения сначала должен удостовериться врач)	IIa	B
В/в введение ибутилида может быть с целью купирования недавно возникшей ФП у больных со структурным поражением миокарда, но без выраженной артериальной гипотензии и удлинённого интервала QT (необходимо 4-часовое мониторирование ЭКГ, так как возможно развитие проаритмий – ПМЖТ torsade de points)	IIb	A
Дигоксин (уровень доказательства A), верапамил, соталол, метопролол (уровень доказательства B), другие β-АБ и аймалин (уровень доказательства C) не эффективны для конверсии ФП в синусовый ритм и потому не рекомендуются	III	A, B, C

вернакалантом в первые 1,5 ч происходит достоверно чаще, чем при в/в введении амиодарона (51,7 и 5,7% соответственно, $p < 0,0001$) [8]. Он противопоказан больным с систолическим артериальным давлением (АД) < 100 мм рт. ст., аортальным стенозом, ХСН III–IV функционального класса (ФК), ОКС в течение 30 дней и при удлинении интервала QT.

Фармакологическая кардиоверсия ФП в/в соталола неэффективна (сравнима с действием плацебо) [9]. Из табл. 2 видно, что дигоксин, β-АБ, верапамил и аймалин также не эффективны в купировании ФП. Не оправдались надежды на целесообразность применения разного рода метаболических препаратов в лечении ФП.

Если выбрана стратегия контроля ритма у больных с гипертиреозом и ФП, то перед ФКВ или ЭИТ необходимо нормализовать функцию щитовидной железы, так как в противном случае аритмия не купируется или быстро рецидивирует после восстановления синусового ритма.

Предпринимая любые терапевтические вмешательства у беременных, необходимо прежде всего оценить риск развития побочных эффектов как у матери, так и плода. Основными антиаритмиками, рекомендуемыми ESC для купирования ФП у беременных, не имеющих органического поражения сердца, являются flecaïnид и пропafenон [10]. Можно использовать с этой целью в/в введение новокаиномида. Однако, как мы отмечали, он малоэффективен при ФП. Амиодарон не рекомендуется для купирования и профилактической терапии ФП/ТП у беременных из-за выраженной фетотоксичности. В исключительных случаях он может применяться при тяжелом течении аритмии и неэффективности или невозможности использования других антиаритмических препаратов, а также ЭИТ (безопасна для плода).

У больных с пороками клапанов сердца часто регистрируется ФП. Она является довольно ранним проявлением поражения митрального клапана. Наличие пароксизмальной или персистентной форм ФП может быть показанием для проведения чрескожного или хирургического вмешательства на митральном клапане. ФП развивается и на поздних стадиях аортального порока. Наиболее приемлемой стратегией фармакотерапии для больных с поражением клапанов сердца является частота–контроль (урежение ЧСС и профилактика тромбозов), так как длительное удержание восстановленного у них синусового ритма маловероятно. Для профилактики тромбозов им должен назначаться варфарин, а не новые оральные антикоагулянты.

Если пароксизм ФП приводит к гемодинамической нестабильности, проявляющейся острой сердечной недостаточностью (сердечная астма, отек легких), выраженной симптомной артериальной гипотензией или тяжелыми ангинозными болями, показана экстренная ЭИТ. Проведение ФКВ, а не ЭИТ у данных больных (при наличии условий для ее выполнения) надо рассматривать как ошибочное действие. Начальная энергия разряда монофазного тока при ЭИТ ФП составляет 200 Дж [11]. По крайней мере 3-часовое электрокардиографическое наблюдение и контроль за гемодинамикой требуются после ЭИТ [1]. При проведении ЭИТ у больных с имплантированным электрокардиостимулятором (ЭКС) или кардиовертером-дефибриллятором (КД) электроды должны находиться не менее чем на 8 см от них (рекомендуется переднезаднее расположение электродов), а функционирование имплантированных ЭКС и КД необходимо тщательно проверить после процедуры.

Нанесение разряда при ЭИТ должно быть синхронизировано с собственной электрической активностью сердца. Предпочтение надо отдавать приборам с бифазным разрядом, потому что их эффективность выше, чем при монофазном разряде [12]. ЭИТ противопоказана больным с дигиталисной интоксикацией и гипокалиемией. Повторная ЭИТ не рекомендуется в тех случаях, когда после предыдущего восстановления синусового ритма быстро рецидивировала ФП, несмотря на проведение профилактической антиаритмической терапии. P.Ricard и соавт. [13] считают, что проведение ЭИТ при ФП нецелесообразно или противопоказано в следующих случаях:

- 1) гипертиреоз;
- 2) дигиталисная интоксикация;
- 3) острые инфекционные заболевания;
- 4) гипокалиемия;
- 5) декомпенсированная ХСН (исключение – неотложные состояния);
- 6) противопоказания к общей анестезии;
- 7) пароксизмальная ФП с очень частыми рецидивами аритмии;
- 8) прогнозируемая продолжительность жизни больного менее 1 года (асимптомная или малосимптомная ФП).

К этому можно добавить приступы ФП с высоким риском их рецидива: синдром слабости синусового узла, особенно при отсутствии имплантированного ЭКС; значительное увеличение камер сердца; рефрактерность к профилактической антиаритмической терапии в анамнезе. У всех перечисленных больных оптимальной тактикой лечения может быть частота–контроль.

Успех ЭИТ зависит не только от мощности разряда, формы тока, но и от позиции электродов и сопротивления грудной клетки. Электроды должны плотно прижиматься к грудной клетке, а разряд надо наносить в момент выдоха. Данные некоторых исследований (G. Botto и соавт.) [14] указывают на то, что при переднезаднем расположении электродов (правая подключичная область и область под левой лопаткой) эффективность ЭИТ ФП выше, чем при переднебоковой их позиции (правая подключичная область и область по среднеподмышечной линии на уровне верхушки сердца). Наш клинический опыт позволяет поддержать эту точку зрения. Мультифакторный анализ показал, что независимыми предикторами успешного восстановления и удержания синусового ритма являются: не очень выраженная продолжительность ФП (по крайней мере не более 1 года), небольшие размеры левого предсердия (диаметр в пределах 5 см), отсутствие кардиомегалии, молодой возраст [1].

Когда пароксизм ФП продолжается более 48 ч или время начала его неизвестно, а возможности проведения транспищеводной эхокардиографии (ТПЭхоКГ) перед восстановлением синусового ритма нет, необходимо назначение оральные антикоагулянтов (ОАК) в течение 3 нед до и по крайней мере 4 нед после электрической кардиоверсии или ФКВ, независимо от наличия или отсутствия факторов риска тромбоземболических осложнений по шкале CHA2DS2-VASC. По мнению экспертов ESC [1], больные, имеющие хотя бы один из этих факторов риска (исключение – женский пол), должны принимать ОАК после кардиоверсии неопределенно долго (пожизненно). В качестве антитромботической терапии в рекомендациях АНА/ACC/HRS [2] предлагаются варфарин (поддержание международного нормализованного отношения на уровне 2,0–3,0) или новые ОАК – дабигатран, апиксабан, ривароксабан. Однако необходимо отметить, что на момент написания данной статьи только дабигатран и ривароксабан имели клинические доказательства успешного (не уступающего варфарину) применения при проведении ЭИТ и ФКВ. Обязательного 3-недельного применения ОАК перед кардиоверсией можно избежать, если с помощью ТПЭхоКГ не выявлено внутрисердечных тромбов (более чем в 90% случаев они локализируются в ушке левого предсердия).

У больных с продолжительностью пароксизма ФП < 48 ч кардиоверсия может быть выполнена быстро под прикрытием в/в инфузии нефракционированного гепарина (НФГ) или подкожного введения гепарина с низким молекулярным весом (НМГ) [1]. При наличии факторов риска развития ишемического инсульта и системных тромбоэмболий в дальнейшем больным рекомендуется пожизненное применение ОАК. Учитывая быстрое начало действия новых

ОАК (в течение 2–4 ч) [15], назначение этих препаратов в данной клинической ситуации возможно до или сразу после кардиоверсии без пролонгации введения НФГ или НМГ [2]. В случаях осложненного течения ФП неотложная ЭИТ, естественно, не откладывается до достижения терапевтической гипокоагуляции, даже если продолжительность аритмии более 48 ч. ЭИТ проводится на фоне в/в инфузии НФГ или подкожного введения НМГ с дальнейшим назначением ОАК как минимум на 4 нед.

Литература/References

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.
2. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2014/04/10/CIR>.
3. Constantini O, Stambler B. Approach to the patients with atrial fibrillation. In Gans LI, Braunwald E (eds). *Management of cardiac arrhythmias*. Humana Press 2004; p. 75–96.
4. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 542–7.
5. Bunin Yu, Anfalova L. Efficacy of propafenone as single oral loading dose in pharmacology converting recent-onset atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace* 2005; 7 (Suppl. 1): 121–2.
6. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H. Amiodarone versus placebo and class IC drugs cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC* 2003; 41: 255–61.
7. Rbo RW, Callans DJ. The management of atrial flutter. In Gans LI, Braunwald E. (eds). *Management of cardiac arrhythmias*. Humana Press 2004; p. 163–82.
8. Camm AJ, Capucci A, Hohnloser S et al. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernacalant to amiodarone in recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 4: 134–9.
9. Sung RJ, Tan HL, Karagounis L et al. Intravenous sotalol for the termination of supraventricular tachycardia and atrial fibrillation and flutter. *Am Heart J* 1995; 129: 739–48.
10. ESC guidelines 2011 on management of cardiovascular disease during pregnancy. Doi: 10.1093/eurheartj/ehr218.
11. American heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2005; 112: IV1–211.
12. Niebauer MJ, Brewer JE, Chung MK et al. Comparison of the rectangular biphasic waveform with monophasic damped sine waveform for external cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1495–9.
13. Ricard P, Vaici K, Rinaldi JP et al. Cardioversion of atrial fibrillation: how and when? *Eur Heart J* 2003; 5 (Suppl. H): H40–H44.
14. Botto GL, Politi A, Bonini W et al. External cardioversion of atrial fibrillation: role of paddle position on technical efficacy and energy requirements. *Heart* 1999; 82: 726–30.
15. European heart rhythm association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625–51.

Сведения об авторе

Бунин Ю.А. – д-р мед. наук, проф. ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: yabunin@rol.ru

Блокатор рецепторов к ангиотензину II олмесартан в прерывании сердечно-сосудистого континуума: сосудо- и кардиопротективные, антиатеросклеротические и метаболические плейотропные эффекты (часть 2)

М.Г.Бубнова[✉]

ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101000, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

В статье представлен обзор плейотропной активности и клинической эффективности одного из представителей класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II – олмесартана медоксомила. Проанализирован широкий спектр установленных в экспериментальных и клинических исследованиях вазо-, кардиопротективных, антиатерогенных, противовоспалительных и других эффектов олмесартана медоксомила. Приведены клинические исследования, изучающие антиатеросклеротическое воздействие данного препарата.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, олмесартан медоксомил, атеросклероз.

✉ mbubnova@gnicpm.ru

Blocker, angiotensin II receptor olmesartan to interrupt cardiovascular continuum: vessels- and cardioprotective, anti-atherosclerotic and metabolic pleiotropic effects (part 2)

M.G.Bubnova[✉]

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

The article provides an overview of pleiotropic activity and clinical efficacy of one of the representatives of the class of angiotensin receptor blockers II – olmesartan medoxomil. Analyzed is a wide range of established in experimental and clinical studies and vasoconstriction, cardioprotective, anti-atherogenic, anti-inflammatory and other effects of olmesartan medoxomil. Given clinical studies evaluating anti-atherosclerotic effects of this drug.

Key words: arterial hypertension, olmesartan medoxomil, atherosclerosis.

✉ mbubnova@gnicpm.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина смертности населения во всем мире. Лидирующие позиции среди ССЗ занимают заболевания, обусловленные атеротромбозом. В первую очередь, это ишемическая болезнь сердца с ее осложнениями – внезапной сердечной смертью, инфарктом миокарда (ИМ), нестабильной стенокардией и цереброваскулярной патологией, проявляющейся развитием транзиторной ишемической атаки и мозгового инсульта.

В соответствии с концепцией сердечно-сосудистого континуума, предложенной V.Dzau и E.Braunwald в 1991 г., артериальная гипертензия (АГ) относится к фактору, инициирующему цепь патофизиологических изменений, которые приводят к атеротромботическим заболеваниям, метаболическому синдрому, сахарному диабету (СД), сердечной недостаточности (СН), хронической болезни почек [1]. С ростом уровня артериального давления (АД) также повышается (до 40%) риск общей смертности.

АГ и ремоделирование сосудистого русла

Формирование АГ сопряжено со структурно-функциональными нарушениями во всех отделах сосуди-

стого русла – от микроциркуляции до крупных сосудов, включая аорту. Ремоделирование сосудистой стенки в условиях длительного повышения уровня АД рассматривается как компенсаторно-приспособительная реакция.

Наиболее распространенная (и самая ранняя) **форма поражения органов-мишеней (ПОМ) при АГ** (уже на стадии предгипертензии) – **это структурная перестройка резистивных сосудов** (сосудов сопротивления) **малого калибра** (диаметр просвета менее 300 мкм) и артериол (диаметр просвета менее 100 мкм) в пре- и посткапиллярной области, функцией которых является обеспечение постоянного и адекватного кровоснабжения органов и тканей [2–4]. Известно, что резистивные сосуды мелкого калибра – ключевой элемент в контроле АД, поэтому их ремоделирование играет важную роль в повышении общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).

При АГ процесс ремоделирования сосудов (микро-сосудов) начинается как адаптационный ответ на увеличенную гемодинамическую нагрузку с развития сосудистой дисфункции и эуτροφического ремоделирования (структурной перестройки клеток сосу-

Тип ремоделирования	Основные характеристики
Гипертрофия стенок	<ul style="list-style-type: none"> • Гипертрофия мышечного и субэндотелиального слоев сосудистой стенки • Увеличение отношения толщина стенки/просвет сосуда
Дилатация и общее увеличение сосуда с формированием аневризмы	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение организации клеточного и неклеточного компонентов стенки сосуда • Увеличение внутреннего диаметра сосуда • Увеличение наружного диаметра сосуда • Уменьшение отношения толщина стенки/просвет сосуда
Рарефикация (разрежение) сосудистой сети	<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение толщины стенки сосуда • Уменьшение внутреннего диаметра сосуда • Уменьшение наружного диаметра сосуда • Полное анатомическое закрытие сосуда

дистой стенки без увеличения количества материала в ней). При сохранении повышенного уровня АД стенка микрососудов вовлекается в процессы гипертрофии, сопровождающиеся утолщением меди сосуда, уменьшением его просвета и увеличением отношения толщина стенки/просвет сосуда [5]. При этом может происходить рарефикация (обеднение, разрежение) капиллярного русла, т.е. уменьшение количества функционирующих капилляров вследствие полного закрытия их просвета за счет сокращения прекапиллярных сфинктеров. Следует заметить, что микрососудистая рарефикация при АГ происходит во многих тканях и вносит определенный вклад в увеличение сопротивления микроциркуляторного русла, предшествуя началу развития стойкой АГ. Основные варианты ремоделирования сосудистого русла представлены в табл. 1.

Структурная перестройка на уровне микрососудистого русла сопровождается также функциональными нарушениями: локальным спазмом артериол в ответ на вазоконстрикторные стимулы, повышенной сосудистой реактивностью, застоем в венулах и снижением интенсивности кровотока в обменных сосудах. В таких условиях нарушается вазодилатационный резерв, когда в малых резистивных артериолах при максимальной дилатации (отсутствии сосудистого тонуса) вместо благоприятного увеличения кровотока, напротив, происходит рост резистентности сосудов.

Важно понимать, что структурно-функциональные изменения малых резистивных сосудов при АГ ассоциируются с развитием ПОМ, рассматриваются в качестве сильного предиктора будущих сердечно-сосудистых событий у пациентов с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) и связываются с развитием ишемической болезни сердца, СН, транзиторной ишемической атаки и почечной недостаточности [6, 7]. Доказано, что перестройка структуры резистивных артерий малого калибра при АГ отражает морфологические изменения (увеличение содержания коллагена в меди и уменьшение количества эластина), происходящие в крупных сосудах, включая коронарные артерии (КА) [8]. **Поражение крупных артерий при АГ – важный и независимый фактор риска (ФР) развития ССЗ и смертности от них.**

Структурные изменения малых резистивных артерий напрямую связаны с поражением (ремоделированием) сердца. У больных АГ определяется линейная связь между отношением толщина медиа стенки/просвет сосуда подкожных резистивных артерий и индексом массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) или относительной толщиной стенки ЛЖ. Конечными этапами ремоделирования сердца при АГ рассматривают синтез коллагена фибробластами, изменение внутримиекардиальных арте-

риол, накопление коллагена в адвентиции и интерстиции КА, некроз миофибрилл, образование соединительной ткани и развитие фиброза миокарда ЛЖ.

Среди факторов, содействующих структурным и функциональным изменениям малых резистивных сосудов уже на ранних стадиях АГ, выделяют активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [9, 10]. Ангиотензин (АТ) II – один из основных стимуляторов клеточной гипертрофии. Показано, что более заметные изменения геометрии ЛЖ при АГ встречаются у пациентов с активацией РААС [11].

В этой связи предотвращение либо регресс (обратное развитие) сосудистого ремоделирования (гипертрофии) и дисфункции микрососудов – одно из условий эффективной профилактики ПОМ при АГ.

АГ и атеросклероз

Среди возможных механизмов атеросклеротического воздействия АГ можно выделить: увеличение проницаемости и усиление адгезивности внутренней поверхности сосудистой стенки (эндотелиоцитов) вследствие оксидативного стресса и воспалительных процессов под действием АТ II. Такие патологические процессы в сосудистой стенке сопровождаются развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) с нарушением эндотелийзависимой вазорелаксации, накоплением в субэндотелиальном пространстве окисленных форм липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), миграцией гладкомышечных клеток (ГМК), что в конечном итоге формирует атеросклеротическую бляшку (АБ) [12–14].

Прямыми эффектами влияния повышенного АД на атерогенез являются рост напряжения сосудистой стенки и возникновение турбулентных потоков, приводящих к ЭД. Наиболее значительные изменения кровотока наблюдаются в точках разветвления сосудистого дерева (бифуркациях), что делает эти области наиболее уязвимыми для образования АБ. Здоровый эндотелий обеспечивает высвобождение и сбала- нсированное действие разнонаправленных (противо- или атеротромбогенных, вазодилатационных или вазоконстрикторных) факторов и тем самым контролирует тонус сосудов, предотвращает проатерогенные процессы окисления, адгезию моноцитов и накопление окисленных форм ЛПНП в субэндотелиальном пространстве [15]. ЭД в микроциркуляторном русле при АГ вносит свой вклад в функциональные расстройства резистивных артерий и сопровождается увеличением выработки вазоконстрикторных веществ, нарушением биодоступности оксида азота (NO), развитием окислительного стресса, повышением экспрессии молекул адгезии, синтеза факторов роста и активацией свертывающей системы.

Увеличение капиллярного давления при АГ стимулирует образование свободных радикалов (в особен-

ности супероксидного аниона), оказывающих прямое цитотоксическое влияние на эндотелиальную клетку, и активирует миграцию ГМК. Предполагается, что именно действие свободных радикалов, вызывающих снижение биодоступности NO, – основная причина развития ЭД у больных АГ. При этом развитие ЭД при АГ есть генерализованный процесс, последствия которого значимы как с позиции повышения сосудистого сопротивления и ПОМ, так и с точки зрения развития атеротромбоза.

Утолщение артериальной стенки или стеноз артерий из-за их поражения атеросклерозом – причина появления ишемии органов и тканей, кровоснабжаемых пораженным сосудом. В атерогенез при АГ вовлекаются любые артерии: коронарные, сонные и периферические [16]. АГ относится к числу факторов, способных дестабилизировать АБ. Внезапный разрыв (надрыв) АБ в КА при коронарной болезни сердца (КБС) может привести к развитию ИМ, сонных артерий – к мозговому инсульту и периферических артерий верхних и нижних конечностей при синдроме перемежающейся хромоты к некротическим осложнениям [17, 18].

С целью предупреждения появления атеротромботических осложнений при АГ важно выявлять атеросклероз на субклиническом этапе. Увеличение толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ) сегодня рассматривается как субклиническая форма атерогенеза. В настоящее время установлена тесная положительная корреляция между ТКИМ сонных артерий и АГ, а также между ТКИМ и степенью гипертрофии ЛЖ. Кроме того, утолщение ТКИМ ассоциируется с более высоким риском развития ИМ и цереброваскулярных осложнений.

Воспаление при АГ. Повышенные цифры АД стимулируют провоспалительный ответ. При АГ эндотелиальное воспаление предшествует заметным изменениям в артериальной стенке. Признаки локального неспецифического воспалительного процесса прослеживаются с самых ранних стадий поражения стенки сосуда. Так, у здоровых женщин была установлена связь высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) с будущим развитием АГ. Доказательства этого положения подтверждены результатами других исследований у женщин и мужчин.

Асептический воспалительный ответ при АГ с усилением экспрессии циркулирующих молекул адгезии – сосудистых молекул клеточной адгезии-1 (VCAM-1) и молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) развивается в ответ на оксидативный стресс. На поврежденной поверхности эндотелия происходит адгезия моноцитов с их последующей инфильтрацией интимы и превращением в макрофаги, которые взаимодействуют с молекулами адгезии и продуцируют факторы роста, воспалительные цитокины, хемоаттрактанты [19]. Накопление эфиров холестерина (ХС) в макрофагах приводит к их трансформации в пенные клетки – основной морфологический маркер атерогенеза. Миграция ГМК из меди и интимы и их пролиферация сопровождаются продукцией коллагена, что ведет к разрушению соединительнотканых элементов и образованию АБ [15].

Роль РААС в ремоделировании сосудов и развитии атеросклероза. В норме РААС обеспечивает стабильность гемодинамики путем регуляции водно-солевого обмена, а также за счет прямых и непрямых сосудистых эффектов. В то же время избыточная активация РААС стимулирует структурные изменения в сосудах разного диаметра (микро- и макрососудах),

Рис. 1. Эффекты влияния АТ II на патогенетические механизмы атерогенеза.



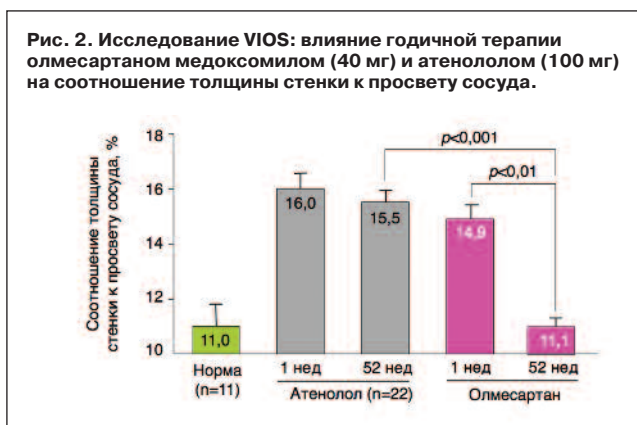
приводит к воспалительному ответу сосудов, способствует развитию атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [20].

Активированная РААС и в первую очередь ее составляющие АТ II и рецепторы АТ 1-го типа (АТ₁-рецепторы) вовлекаются в развитие атеросклероза на всех этапах формирования атеромы и в процессы ее дестабилизации [21, 22]. Связывание АТ II с АТ₁-рецепторами вызывает задержку натрия и жидкости в организме, вазоконстрикцию через снижение биодоступности NO и стимулирование продукции эндотелина-1 (ЭТ-1); активирует образование свободных радикалов; оказывает митогенное и пролиферативное действие на эндотелиоциты и ГМК [23, 24]. Также известно, что находящиеся в очаге сосудистого повреждения воспалительные клетки могут синтезировать АТ II, что по принципу положительной обратной связи поддерживает асептическое воспаление в стенке сосуда. Ряд известных механизмов атерогенеза, в основе которых лежит связывание АТ II с АТ₁-рецепторами, представлен на рис. 1. Установлена связь АТ II не только с сосудистой дисфункцией, но и ПОМ, в том числе с гипертрофией миокарда и почечной патологией [25–27].

Результаты экспериментальных опытов на животных и клинические исследования подтверждают, что патогенетическая терапия, направленная на подавление РААС и начатая на ранней стадии сосудистых изменений при АГ, способна предотвращать или замедлять ремоделирование сосудов. Данные O.N.Mathiasen и соавт. продемонстрировали, что нормализация структуры резистивных артерий предплечья на фоне антигипертензивных препаратов (АГП) в первую очередь зависит от вазопротективного эффекта препарата, а не от его гипотензивной активности [28].

АГП, повышающие содержание NO, уменьшающие выраженность оксидативного стресса и подавляющие опосредованное РААС воспаление, способны замедлять прогрессирование атеросклероза [23, 29]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что блокаторы рецепторов к АТ II (БРА) могут заметно улучшать эндотелиальную функцию, подавлять агрегационную активность тромбоцитов, снижать уровни маркеров воспаления за счет антагонизма по отношению к АТ₁-рецепторам и тем самым быть потенциально полезными в лечении пациентов с АГ на разных этапах формирования атеросклероза [30].

Рис. 2. Исследование VIOS: влияние годичной терапии олмесартаном медоксомилом (40 мг) и ателололом (100 мг) на соотношение толщины стенки к просвету сосуда.



Олмесартан медоксомил: нормализация (обратное развитие) сосудистых изменений при АГ

В целом ряде клинических исследований было продемонстрировано, что представитель БРА – олмесартан медоксомил эффективно снижает уровни АД и обладает безопасным профилем переносимости, сходным с таковым для плацебо [31]. Эффективность олмесартана медоксомила была отмечена для разных клинических групп пациентов в зависимости от возраста, пола, выраженности АГ, при СД, метаболическом синдроме, почечной патологии и т.д. [32, 33].

Результаты экспериментальных и клинических исследований указывают на наличие у олмесартана медоксомила благоприятных сосудистых эффектов. Так, на моделях животных (крыс), страдающих ожирением и инсулинорезистентностью (ИР), показана эффективность 10-недельной терапии олмесартаном медоксомилом в предупреждении развития периваскулярного коронарного фиброза (в артериолах и малых артериях) через уменьшение отложения коллагена и подавление экспрессии маркеров кардиального фиброза [34].

Применение олмесартана медоксомила в дозах значительно ниже гипотензивных, оказывало положительное влияние на когнитивную функцию мышей с моделью болезни Альцгеймера, способствуя улучшению пространственного обучения и существенно уменьшению цереброваскулярной дисфункции за счет уменьшения отложения амилоида в головном мозге (причины деменции).

В клинических исследованиях терапия олмесартаном медоксомилом ассоциируется с выраженными протективными эффектами, нормализацией или обратным развитием сосудистых изменений у пациентов с АГ на всех этапах сердечно-сосудистого континуума, т.е. отсутствием явного поражения сосудов и стадии ПОМ к длительно существующей хронической патологии и ее осложнениям. Это может быть следствием уменьшения воспаления и окислительного стресса (снижения активности пероксидазы в стенке сосудов) за счет ингибирования эффектов АТ II под действием олмесартана. Важным моментом является позитивное воздействие олмесартана на функциональную активность эндотелия. В исследовании M.Naya и соавт. олмесартан медоксомил (в дозе 20–40 мг), но не амлодипин (в дозе 5–10 мг) в течение 12 нед улучшал эндотелийзависимую дилатацию КА у пациентов с АГ при одинаковом снижении уровня АД [34].

Эффекты олмесартана медоксомила (в дозе 20–40 мг) в сравнении с ателололом (50–100 мг) на сосудистое ремоделирование подкожных резистивных артерий

глутеальных биоптатов (по данным миографического исследования) у пациентов с АГ I стадии (n=100) и нормотоников изучались в рандомизированном клиническом исследовании VIOS (Vascular Improvement with Olmesartan medoxomil Study) [36]. С целью достижения целевых уровней АД пациентам дополнительно могли назначаться гидрохлоротиазид (ГХТ), амлодипин либо гидралазин. Через год приема 40 мг олмесартана медоксомила достоверно уменьшалось отношение толщина стенки/просвет сосуда (с 14,9 до 11,1%, $p < 0,01$) против отсутствия таковых изменений на фоне 100 мг ателолола (отношение толщина стенки/просвет сосуда исходно 16,0% и после терапии – 15,5%, $p > 0,05$) (рис. 2). Следует отметить, что после терапии олмесартаном величина отношения толщина стенки/диаметр сосуда (11,1%) приблизилась к значению этого показателя у нормотензивных лиц (11%).

Под влиянием терапии олмесартаном также наблюдалось благоприятное уменьшение (на 22,3%; $p < 0,05$) индекса аугментации, оцененного с помощью системы анализа пульсовой волны SphygmoCor Px и рассматриваемого в качестве показателя сосудистой податливости (эластичности), против отсутствия динамики этого показателя при терапии ателололом.

Итак, терапия олмесартаном медоксомилом у больных АГ сопровождалась обратным развитием гипертрофии стенок малых резистивных сосудов с достижением показателей, сходных с таковыми у нормотензивных лиц. Важно подчеркнуть, что этот положительный эффект на фоне БРА не зависел от степени падения уровня АД и принимаемых сопутствующих АП.

Ранняя блокада эффектов АТ II, предотвращающая обратное ремоделирование гипертрофированных стенок резистивных артерий и/или приводящая к нему, способствует более эффективной профилактике ССО у пациентов с АГ [37].

Олмесартан медоксомил: антиатеросклеротическое влияние, роль плейотропных эффектов

АТ II обладает выраженной вазоконстрикторной активностью и имеет широкий спектр негативных клеточных эффектов на функцию эндотелия, окисление ЛПНП, активацию и адгезию моноцитов, миграцию и пролиферацию ГМК, что вызывает структурные изменения сосудистой стенки и вовлекается в процесс атерогенеза на всех его стадиях. Показано, что у человека в области атероматозных бляшек в коронарных или иных артериях отмечается достоверное усиление экспрессии АТ II и ангиотензинпревращающего фермента.

Экспериментальные исследования показали, что блокада проатеросклеротических эффектов АТ II посредством БРА может содействовать вазопротективным, антиагрегационным и противовоспалительным эффектам, которые могут быть полезными при лечении больных с атеросклеротическим заболеванием. Следует отметить, что антиатерогенное действие БРА не зависит от их гипотензивного эффекта.

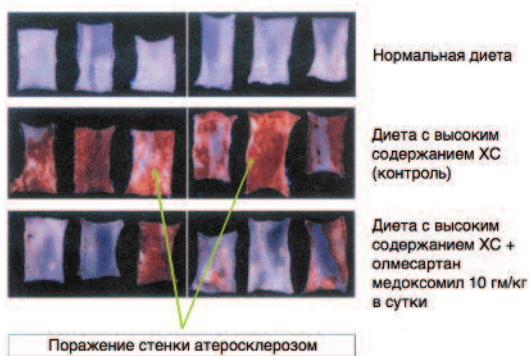
Результаты экспериментальных опытов in vitro и in vivo (на животных) дали основание предполагать, что олмесартан медоксомил обладает антиатерогенным влиянием: предотвращает сосудистое ремоделирование из-за миграции ГМК, замедляет рост АБ, вызывает атерогенез на стадии липидной полоски, подавляет образование суперокислительных анионов и уменьшает их воздействие на стенки аорты [38].

Таблица 2. Клинические исследования влияния олмесартана медоксомила на замедление прогрессирования атеросклероза и/или улучшение функции эндотелия

Название исследования	Дизайн (продолжительность)	Вмешательство	Пациенты (n)	Конечные точки	Результаты
OLIVUS [41]	П, Р (14 мес)	Олмесартан 10–20 или 40 мг vs плацебо (по потребности + β-адреноблокаторы, АК, диуретики, нитраты)	КБС, стабильная стенокардия (n=247)	Морфологические характеристики сосудов (диаметр просвета сосуда, объем атеромы, объем сосуда, PAV, TAV) – оценка при ВСУЗИ	Выраженное улучшение показателей TAV и PAV на фоне олмесартана vs плацебо (p<0,05)
EUTOPIA [42]	П, ДС, Р (12 нед)	Олмесартан vs плацебо (по потребности + ГХТ 12,5/25 мг, правастатин 20 мг с 6-й нед)	АГ и микровоспаление (n=211)	Уровни маркеров воспаления (вЧСРБ, ФНО-α, ИЛ-6, ICAM-1, MCP)	Достоверное снижение уровней маркеров воспаления
MORE [43]	П, Р (2 года)	Олмесартан 20–40 мг vs атенолол 50–100 мг	АГ, высокий ССР, увеличение ТКИМ и атеромы в сонных артериях (n=165)	Показатели ТКИМ и объема атеромы в общей сонной артерии по УЗИ	1. Динамика ТКИМ и объема атеромы на олмесартане = на атенололе 2. Более выраженное снижение объема атеромы на олмесартане у пациентов с исходным объемом атеромы ≥33,7 мкл (p=0,023 vs атенолол)
VIOS [35]	П, Р (1 год)	Олмесартан 20–40 мг vs атенолол 50–100 мг (по потребности + ГХТ, амлодипин или гидралазин)	АГ I стадии (n=49), группа контроля без АГ (n=11)	Отношение толщины сосудистой стенки к диаметру просвета резистивных сосудов малого калибра (по данным миографии)	Достоверное снижение отношения толщины сосудистой стенки к диаметру просвета сосуда на олмесартане (с 14,9 до 11,1%; p<0,01) vs отсутствие динамики на атенололе

Примечание. П – проспективное, Р – рандомизированное, ДС – двойное слепое, УЗИ – ультразвуковое исследование.

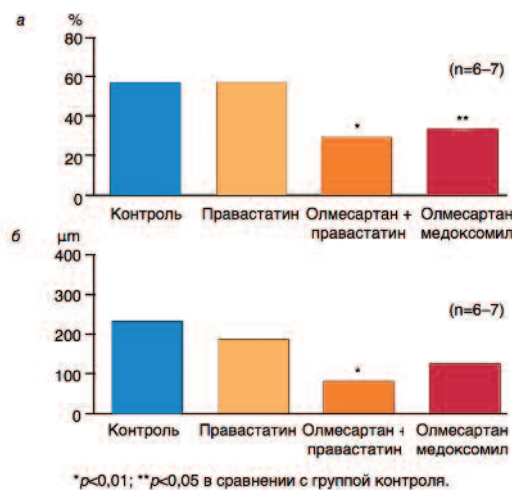
Рис. 3. Влияние терапии олмесартаном медоксомилом (в дозе 10 мг/кг в день) на уменьшение отложения липидов в грудном отделе аорты у обезьян с экспериментальным атеросклерозом (на фоне потребления пищи, богатой ХС, в течение 6 мес).



У обезьян *symopolgus* с гиперхолестеринемией (ГХС), индуцированной 6-месячной диетой с высоким содержанием ХС, терапия олмесартаном медоксомилом (в дозе 10 мг/кг в день) приводила к замедлению отложения липидов в грудной аорте животных с уменьшением площади атеросклеротического поражения на 25% (p<0,05 против группы контроля; рис. 3) [39]. В то же время в контрольной группе (на диете, богатой ХС) отмечалось увеличение площади поражения грудной аорты на 72%.

В другом исследовании олмесартан медоксомил (в дозе 1 мг/кг) и его сочетание с правастатином (в дозе 50 мг/кг) у кроликов Watanabe (экспериментальная модель атеросклероза) в течение 32 нед достоверно уменьшало площадь поражения аорты атеросклерозом и толщину интимы (без достоверной корреляции этих изменений с уровнем ХС крови; рис. 4). Антиатеросклеротическое действие олмесартана

Рис. 4. Влияние олмесартана медоксомила (1 мг/кг) и его комбинации с правастатином (50 мг/кг) в течение 32 нед на площадь поверхности атеросклеротического поражения аорты (а) и толщину интимы (б) у кроликов Watanabe с гиперлипидемией.

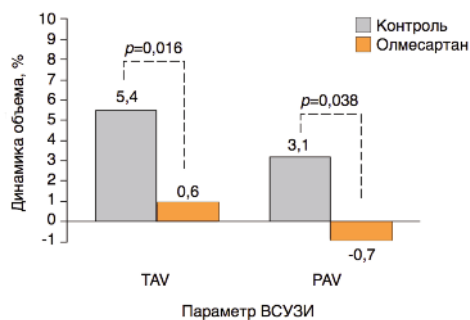


медоксомила подтвердилось серией экспериментальных исследований на моделях животных [40, 41].

Известно, что диета, богатая ХС, стимулирует повышение концентрации ренина и АТ II в крови, в то же время применение БРА (олмесартана) способно нивелировать эти негативные влияния ГХС-диеты. Кроме того, олмесартан медоксомил достоверно снижал уровень факторов роста, цитокинов и адгезивных молекул (ICAM-1) на фоне улучшения функции эндотелия сосуда, что играет важную роль в предупреждении развития атеросклероза.

Значимая антиатеросклеротическая активность (уменьшение объема больших АБ и ТКИМ сонных

Рис. 5. Исследование OLIVUS: динамика исходных параметров ВСУЗИ через 14 мес наблюдения у больных со стабильной стенокардией.



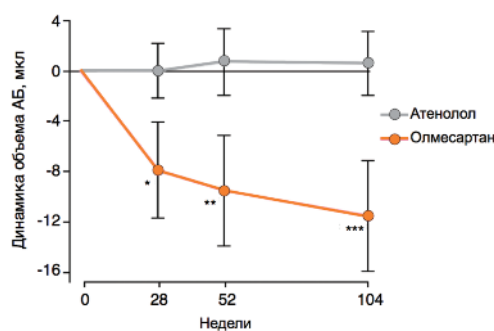
артерий, улучшение эндотелиальной функции КА и значительное уменьшение сопротивления в них) олмесартана медоксомила подтвердилась в крупных клинических исследованиях (табл. 2).

В исследовании OLIVUS (Impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by IntraVascular UltraSound) у больных со стабильной стенокардией оценивалось влияние олмесартана медоксомила (в дозах 10, 20 или 40 мг) против плацебо на атеросклеротические процессы в КА при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании (ВСУЗИ) по параметрам динамики просвета сосуда, объема АБ пораженного сегмента (PAV) и общего объема атеромы (TAV) [42]. Через 14 мес терапии олмесартаном отмечалось достоверное снижение показателей TAV (0,6% против 5,4% плацебо; $p < 0,05$) и PAV (-0,7% против 3,1% плацебо; $p < 0,05$), что указывало на способность олмесартана медоксомила замедлять прогрессирование коронарного атеросклероза у пациентов со стабильной стенокардией независимо от снижения уровней АД (рис. 5).

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании MORE (Multicenter Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation) сравнивали влияние 2-летней терапии олмесартаном медоксомилом (в дозе 20–40 мг/сут) и ателололом (в дозе 50–100 мг/сут) на ТКИМ и объем АБ общих сонных артерий у 165 пациентов с АГ (в возрасте 35–75 лет) и высоким ССР посредством неинвазивного 2- и 3-мерного (2D, 3D) УЗИ [44]. При недостижении контроля АД (<140/90 мм рт. ст.) после титрования доз изучаемых препаратов дополнительно назначался ГХТ (в дозе 12,5–25 мг).

Как олмесартан медоксомил, так и терапия ателололом приводили к сопоставимому позитивному снижению ТКИМ общей сонной артерии к 104-й неделе на -0,090±0,015 мм и на -0,082±0,014 мм (соответственно $p < 0,0001$ для обоих сравнений с исходными уровнями). Следует заметить, что снижение ТКИМ на лечении зависело от исходного показателя: оно составляло на терапии олмесартаном -0,126 мм ($p < 0,0001$) при ТКИМ ≥ 0,93 мм (≥ медианы) против -0,046 мм ($p = 0,011$) при ТКИМ < 0,93 мм, а на терапии ателололом соответственно -0,109 мм ($p < 0,0001$) против -0,055 мм ($p = 0,001$). Достоверное снижение ТКИМ на лечении обоими препаратами наблюдалось начиная с 28-й недели. Не имелось различий и в динамике объема АБ между двумя группами: к 104-й неделе среднее изменение объема АБ достигало -4,4±2,3 мкл на терапии олмесартаном и +0,1±1,5 мкл на фоне ателолола ($p > 0,05$).

Рис. 6. Исследование MORE: изменение объема более крупных бляшек (≥33,7 мкл – медиана) в сонных артериях на фоне терапии олмесартаном медоксомилом (n=36) и ателололом (n=41).



* $p = 0,044$ против исходного и 0,083 против ателолола; ** $p = 0,036$ против исходного и 0,032 против ателолола; *** $p = 0,014$ против исходного и 0,023 против ателолола.

Однако по данным post hoc-анализа у пациентов с исходно большими значениями (≥ медианы) объема АБ (≥33,7 мкл) на терапии олмесартаном медоксомилом этот показатель достоверно снизился (-11,5±4,4 мкл; $p = 0,014$) против терапии ателололом (0,6±2,5 мкл; $p > 0,05$) с достижением статистического различия между группами ($p = 0,023$) при сопоставимости степени снижения АД (на -24,6/-15,2 мм рт. ст. и на -21,5/-13,8 мм рт. ст.; рис. 6).

Полученные в исследованиях данные подтверждают наличие у липофильного олмесартана медоксомила яркого антиатеросклеротического эффекта в отличие, например, от гидрофильного ателолола.

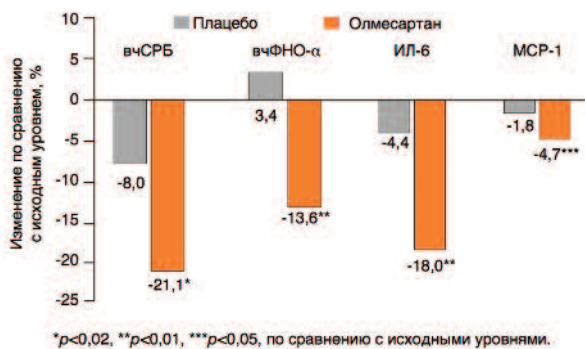
Оксидативный стресс. В качестве одного из механизмов положительного влияния олмесартана медоксомила на оксидативный стресс (выработку супероксидного аниона) рассматривается его предупреждающий эффект в высвобождении ЭТ-1 – мощного вазоконстриктора [45]. Известно, что введение ЭТ-1 достоверно индуцирует повышение АД, увеличивает активность ренина, концентрацию АТ II и продукцию супероксидного аниона.

D.Fliser и соавт. показали достоверное снижение маркера окислительного стресса – уровня изопростаглана 15(S)-8-iso-PGF2a в плазме крови к 21-й недели приема олмесартана в дозе 40 мг у пациентов с СД типа 2 в сравнении с группой плацебо [46].

Противовоспалительные эффекты. Доказано, что АТ II в тканях сосуда оказывает провоспалительное действие, повышая уровни воспалительных цитокинов, ядерный фактор транскрипции NF-κB, влияющий, в свою очередь, на уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6), молекулы адгезии, моноцитарный хемотаксический протеин (MCP-1) и фактор некроза опухоли (ФНО)-α. Экспрессию молекул адгезии и MCP-1 в эндотелиоцитах и снижение продукции NO может стимулировать вЧСРБ – известный маркер воспаления, используемый в качестве предиктора развития ССО [47]. В этой связи наличие у АПГ противовоспалительной активности является одним из важных его преимуществ.

Класс БРА в силу своего механизма действия (блокады рецепторов к АТ II) способен подавлять маркеры воспаления и тем самым благоприятно влиять на предупреждение развития атеросклероза у пациентов с АГ и другими ССЗ. Доказано, что такое воздействия БРА не зависит от снижения АД и рассматривается как их плейотропный эффект. Благоприятное

Рис. 7. Исследование EUTOPIA: динамика факторов воспаления – вЧСРБ, вЧФНО-α, ИЛ-6 и МСР-1 у пациентов с АГ через 6 и 12 нед терапии ольмесартаном медоксомилом (n=100) либо плацебо (n=99).



долгосрочное снижение уровня вЧСРБ и других факторов воспаления на терапии ольмесартаном медоксомилом было продемонстрировано в экспериментальных и клинических исследованиях.

В многоцентровом двойном слепом проспективном клиническом исследовании EUTOPIA (European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis) изучалось противовоспалительное влияние 12-недельной терапии ольмесартана (в дозе 20 мг) у больных АГ (n=199), с любой атеросклеротической патологией, СД типа 2 и сосудистым микровоспалением (концентрация вЧСРБ > 3 мг/л) [43]. Первые 6 нед после рандомизации больные получали ольмесартан или плацебо, в течение последующих 6 нед к терапии обеих групп добавляли правастатин (общая продолжительность исследования 12 нед). При недостаточном контроле уровня АД к терапии добавляли ГХТ. Через 6 нед терапия ольмесартаном приводила к достоверному снижению уровня вЧСРБ (на 15,1%; $p < 0,05$), вЧФНО-α (на 8,9%; $p < 0,02$), ИЛ-6 (на 14,0%; $p < 0,05$) и МСР-1 (на 6,5%; $p < 0,01$) без какой-либо динамики показателей в группе плацебо. Через 12 нед у больных, получавших ольмесартан медоксомил в сочетании с правастатином, регистрировалось дальнейшее снижение маркеров воспаления по сравнению с группой плацебо + правастатин (рис. 7). Добавление к терапии правастатина сопровождалось достоверным снижением концентрации ХС ЛПНП в группе ольмесартана (на 15,1%) и в группе плацебо (на 12,1%).

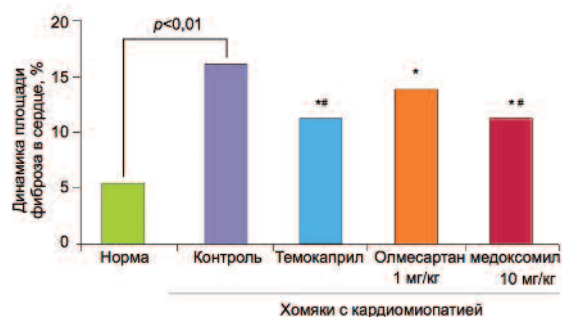
Таким образом, в исследовании EUTOPIA блокада рецепторов к АТ II посредством терапии ольмесартаном медоксомилом у пациентов с АГ уменьшала выраженность сосудистого воспаления в ранние сроки (к 6-й неделе), что отчасти подтверждает наличие у данного препарата благоприятных сердечно-сосудистых плеiotропных эффектов наряду с хорошей антигипертензивной активностью.

В японском клиническом исследовании у пациентов с АГ, страдающих СД типа 2, назначение ольмесартана (в дозе 20 мг/сут) по сравнению с телмесартаном (в дозе 40 мг/сут) вызывало достоверно большее ($p < 0,005$) снижение исходных уровней ИЛ-6 [49].

Ольмесартан медоксомил: кардиопротективные эффекты

Ольмесартан не влияет на частоту сердечных сокращений, в высокой дозе увеличивает сердечный выброс и снижает общее периферическое сопротивление сосудов в дозовой зависимости [50]. У ольмесарта-

Рис. 8. Влияние ольмесартана медоксомила и телмокаприла на площадь фиброза в сердце у хомячков (n=8 в каждой группе) с экспериментальной кардиомиопатией.



Примечание. Телмокаприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; * $p < 0,01$ против нормы; ** $p < 0,01$ против хомячков с кардиомиопатией из группы контроля.

на (на моделях животных) было продемонстрировано кардиопротективное влияние при разной сердечно-сосудистой патологии.

Показано, что терапия ольмесартаном в возрастающей дозе (от 0,3 мг/кг массы в день до 1 мг/кг в день) достоверно уменьшала массу миокарда у крыс со спонтанной АГ. Установлено, что у крыс 4-недельная терапия возрастающими дозами ольмесартана, начатая через 2 нед после аортокавального шунтирования, достоверно ($p < 0,05$) снижала конечное диастолическое давление в ЛЖ и массу миокарда ЛЖ. Подтверждено положительное влияние ольмесартана на предупреждение развития СН на модели крыс с высокой солевой чувствительностью, которых кормили пищей с высоким содержанием NaCl с целью развития диастолической СН [51].

Способность ольмесартана подавлять фиброз и гипертрофию миокарда, ведущих к уменьшению жесткости миокарда и улучшению его расслабления, была продемонстрирована в многочисленных экспериментальных исследованиях [52–54]. Y.Taniyama и соавт. оценивали эффект 8-недельного приема ольмесартана (в дозах 1 и 10 мг/кг в день) на развитие миокардиального фиброза на хомяках с миокардиопатией (рис. 8) [55]. К концу исследования отмечалось заметное снижение площади фиброза (отложения интерстициального коллагена) в сердце на фоне увеличения концентрации фактора роста гепатоцитов (HGF) и экспрессии его генов (HGF предупреждает отложение коллагена).

Среди других возможных механизмов, предупреждающих развитие фиброза в сердце и сосудах, на фоне терапии ольмесартаном называют прямую блокаду трофического действия АТ II, потенцирующее влияние на синтез NO, редуцирующее воздействие на супероксидные анионы и макрофагальную инфильтрацию, подавление экспрессии mRNA трансформирующего фактора роста β_1 (ТФР- β_1), mRNA коллагена III типа и интегрин β_1 (клеточного рецептора, связанного с гипертрофией миоцитов). Следует отметить, что АТ II является ведущим фактором, моделирующим активность и экспрессию гена ТФР- β_1 .

У крыс с экспериментальной моделью ИМ высокие дозы ольмесартана уменьшали смертность [56]. Кардиопротективное и противовоспалительное действие ольмесартана (путем уменьшения продукции цитокинов, и особенно ИЛ-1 β) подтверждено в экспериментах на модели крыс с острым аутоиммунным миокардитом [57].

Олмесартан медоксомил: метаболические эффекты

Влияние разных АГП на метаболизм глюкозы неоднозначно, поэтому гликемические эффекты препаратов постоянно изучаются и мониторируются. Воздействие олмесартана медоксомила на глюкозоинсулиновую чувствительность тканей оценивалось в экспериментальных и клинических исследованиях. В экспериментах на модели крыс с ИР, индуцированной приемом легкоусвояемых углеводов, олмесартан достоверно повышал чувствительность тканей к инсулину [58]. Предполагается, что это происходит через доказанную способность олмесартана уменьшать размеры адипоцитов и содействовать формированию жировых клеток маленьких размеров с хорошей чувствительностью к инсулину. Кроме того, обнаружено, что терапия олмесартаном медоксомилом увеличивает (до нормы) количество мышечных волокон 1-го типа в камбаловидной мышце крыс [59]. Данный тип волокон скелетных мышц богат митохондриями, отличается высокой активностью гликолитических ферментов и способностью поглощать глюкозу из плазмы крови во время физической работы. Олмесартан медоксомил может повышать биодоступность инсулинзависимого переносчика глюкозы транспортера GLUT-4, обеспечивая активного транспорта глюкозы внутрь мышечной клетки.

В японском клиническом исследовании у пациентов с АГ, страдающих СД типа 2, показано влияние олмесартана медоксомила в дозе 20 мг/сут на повышение концентрации адипонектина, снижение уровня глюкозы, инсулина и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) [49]. В другом клиническом исследовании у пациентов (n=52) с хронической болезнью почек прием олмесартана медоксомила в дозе 40 мг через 4 мес достоверно снижал концентрацию глюкозы (на 7,1%; $p < 0,05$), инсулина (на 13,9%; $p < 0,05$), индекс ИР по НОМА (на 21,7%; $p < 0,05$) и HbA_{1c} (9,94%; $p < 0,05$) [60]. В данном исследовании отмечено позитивное снижение уровня вЧСРБ (на 20%; $p < 0,05$) и фибриногена (на 10%; $p < 0,05$).

У крыс с синдромом ИР, моделируемой потреблением пищи, которая богата легкоусвояемыми углеводами, прием олмесартана медоксомила сопровождался достоверным снижением концентрации триглицеридов – ТГ (исходно потребление такой пищи удваивало содержание ТГ) и неэстерифицированных жирных кислот [61]. По-видимому, данный эффект не связан с гипотензивной активностью препарата. В исследовании у крыс линии Zucker (экспериментальная модель СД), страдающих ожирением, показано, что прием ими олмесартана медоксомила в составе пищи заметно уменьшал концентрацию ТГ и неэстерифицированных жирных кислот в крови, содержание ТГ в печени и их секрецию, прежде всего за счет улучшения чувствительности тканей к инсулину на фоне снижения ИР [62]. Имеются сообщения, что олмесартан медоксомил обладает умеренным модулирующим эффектом в отношении активности рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом клеточного ядра (РАПП-γ). Клинически это проявляется снижением гликемии, инсулинемии и гипертриглицеридемии.

Олмесартан медоксомил: влияние на ССР

W.Simons сравнивал эффективность влияния разных БРА (олмесартан медоксомил, лозартан, валсартан и ирбесартан) на сердечно-сосудистые случаи

через 1, 3 и 5 лет [62]. Автор показал, что при 5-летнем приеме олмесартана медоксомила можно избежать на 100 тыс. леченых пациентов 1330 случаев сердечно-сосудистых событий и 131 сердечно-сосудистой смерти при сравнении с терапией лозартаном, 1451 сердечно-сосудистого события и 160 смертей от сердечно-сосудистых причин при сравнении с терапией валсартаном, 473 сердечно-сосудистых событий и 27 смертей от сердечно-сосудистых причин против терапии ирбесартаном.

Заключение

Олмесартан медоксомил является высокоэффективным АГП с широким спектром позитивного действия. Благоприятные клинические эффекты олмесартана медоксомила сопряжены с заметным восстановлением функциональной активности эндотелия, обратным ремоделированием малых артерий, подавлением оксидативного стресса и сосудистого воспаления, кардиопротективным влиянием, улучшением метаболического профиля и дислипидемии вне зависимости от степени снижения уровня АД. В конечном итоге именно эти процессы лежат в основе антиатеросклеротического действия (замедления развития и уменьшения объема АБ) на терапии олмесартаном медоксомилом, доказанного результатами клинических исследований (OLIVUS, EUTOPIA, VIOS и MORE). Такие позитивные характеристики олмесартана медоксомила при хорошей его переносимости расширяют возможности его применения в клинической практике.

Литература/References

1. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121 (4 Pt1): 1244–63.
2. Mulvany MJ, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiol Rev* 1990; 70: 921–71.
3. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; 62: 347–504.
4. Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ et al. Small artery structure in hypertension. Dual processes of remodeling and growth. *Hypertension* 1993; 21: 391–7.
5. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 921–30.
6. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE et al. Prognostic significance of small artery structure in hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2230–5.
7. De Ciuceis C, Porteri E, Rizzoni D et al. Structural alterations of subcutaneous small-resistance arteries may predict major cardiovascular events in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20 (8): 46–52.
8. Rizzoni D, Palombo C, Porteri E et al. Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodeling in hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 625–31.
9. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M et al. Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 785–90.
10. Rizzoni D, Porteri E, Guefi D et al. Cellular hypertrophy in subcutaneous small arteries of patients with renovascular hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 931–5.
11. Muiesan ML, Rizzoni D, Salvetti M et al. Structural changes in small resistance arteries and left ventricular geometry in patients with primary and secondary hypertension. *J Hypertens* 2002; 20: 1439–44.
12. Li JJ, Chen JL. Inflammation may be a bridge connecting hypertension and atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2005; 64 (5): 925–9.

13. Rosenfeld ME. An overview of the evolution of the atherosclerotic plaque: from fatty streak to plaque rupture and thrombosis. *Z Kardiol* 2000; 89 (Suppl. 7): 2–6.
14. Matsubita M, Nishikimi N, Sakurai T, Nimura Y. Relationship between aortic calcification and atherosclerotic disease in patients with abdominal aortic aneurysm. *Int Angiol* 2000; 19 (3): 276–9.
15. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340 (2): 115–26.
16. Kramer CM, Anderson JD. MRI of atherosclerosis: diagnosis and monitoring therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5 (1): 69–80.
17. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97 (12): 1195–206.
18. Wasserman BA. Clinical carotid atherosclerosis. *Neuroimaging Clin N Am* 2002; 12 (3): 403–19.
19. Rizzoni D, Muesan ML, Porteri E et al. Relations between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 985–92.
20. Varagic J, Trask AJ, Jessup JA et al. New angiotensins. *J Mol Med* 2008; 86 (6): 663–71.
21. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369 (9568): 1208–19.
22. Weiss D, Sorescu D, Taylor WR. Angiotensin II and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2001; 87 (8A): 25C–32.
23. 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.
24. Intengan HD, Thibault G, Li JS, Schiffrin EL. Resistance artery mechanics, structure, and extracellular components in spontaneously hypertensive rats: effects of angiotensin receptor antagonism and converting enzyme inhibition. *Circulation* 1999; 100: 2267–75.
25. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000; 101: 1653–9.
26. Schiffrin EL. Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. *Am J Med* 2002; 113: 409–18.
27. Matbassen ON, Buus NH, Larsen ML et al. Small artery structure adapts to vasodilatation rather than to blood pressure during antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2007; 25: 1027–34.
28. Ferrario CM, Strawn WB. Targeting the RAAS for the treatment of atherosclerosis. *Drug Discov Today Ther Strateg* 2005; 2 (3): 221–9.
29. Hammoud RA, Vaccari CS, Nagamia SH, Khan BV. Regulation of the renin-angiotensin system in coronary atherosclerosis: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3 (6): 937–45.
30. Brunner HR. Clinical efficacy and tolerability of olmesartan. *Clin Ther* 2004; 26 (Suppl. A): A28–32.
31. Neutel JM, Kereiakes DJ. An olmesartan medoxomil-based treatment algorithm is effective in achieving 24-hour BP control in patients with type 2 diabetes mellitus, regardless of age, race, sex, or severity of hypertension: subgroup analysis of the BENEFICIARY study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10 (5): 289–303.
32. Oparil S, Pimenta E. Efficacy of an olmesartan medoxomil-based treatment algorithm in patients stratified by age, race, or sex. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010; 12 (1): 3–13.
33. Zaman AK, Fujii S, Goto D et al. Salutary effects of attenuation of angiotensin II on coronary perivascular fibrosis associated with insulin resistance and obesity. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37 (2): 525–35.
34. Naya M, Tsukamoto T, Morita K et al. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (12): 1144–9.
35. Smith RD, Yokoyama H, Averill DB et al. The protective effects of angiotensin II blockade with olmesartan medoxomil on resistance vessel remodeling (The VIOS study): rationale and baseline characteristics. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6: 335–42.
36. Heagerty AM. Predicting hypertension complications from small artery structure. *J Hypertens* 2007; 25: 939–40.
37. Kyotani Y, Zhao J, Tomita S et al. Olmesartan inhibits angiotensin II-induced migration of vascular smooth muscle cells through Src and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Pharmacol Sci* 2010; 113 (2): 161–8.
38. Miyazaki M, Takai S. Anti-atherosclerotic efficacy of Olmesartan. *J Human Hypertens* 2002; 16 (Suppl. 2): S7–S12.
39. Ferrario CM. Use of angiotensin II receptor blockers in animal models of atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2002; 15 (1 pt 2): 9S–13S.
40. Takai S, Jin D, Sakaguchi M et al. The regressive effect of an angiotensin II receptor blocker on formed fatty streaks in monkeys fed a high-cholesterol diet. *J Hypertens* 2005; 23 (10): 1879–86.
41. Hirobata A, Yamamoto K, Miyoshi T et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial. *JACC* 2010; 55 (10): 976–82.
42. Fliser D, Buchholz K, Haller H for the European Trial on Olmesartan and Pravastatin in Inflammation and Atherosclerosis (EU-TOPIA) Investigators. Anti-inflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004; 110: 1103–7.
43. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Scholze J et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 2007; 1 (2): 97–106.
44. Yao L, Kobori H, Rabman M et al. Olmesartan improves endothelin-induced hypertension and oxidative stress in rats. *Hypertens Res* 2004; 27 (7): 493–500.
45. Fliser D, Wagner KK, Loos 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: 1135–40.
46. Blake GJ, Rifai N, Buring JE et al. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003; 108: 2993–9.
47. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363–9.
48. Nakayama S, Wataha 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.
49. Koike H, Sada T, Mizuno M. In vitro and in vivo pharmacology of Olmesartan medoxomil, an angiotensin II type AT1 receptor antagonist. *J Hypertens* 2001; 19 (S1): S3–S14.
50. Yoshida J, Yamamoto K, Mano T et al. AT1 Receptor Blocker Added to ACE Inhibitor Provides Benefits at Advanced Stage of Hypertensive Diastolic Heart Failure. *Hypertension* 2004; 43: 686–91.
51. Jia N, Okamoto H, Sbimizu T et al. A Newly Developed Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist, CS866, Promotes Regression of Cardiac Hypertrophy by Reducing Integrin b1 Expression. *Hypertens Res* 2003; 26: 737–42.
52. Sanada S, Kitakaze M, Node K et al. Differential Subcellular Actions of ACE Inhibitors and AT1 Receptor Antagonists on Cardiac Remodeling Induced by Chronic Inhibition of NO Synthesis in Rats. *Hypertension* 2001; 38: 404–11.
53. Takemoto M, Egashira K, Tomita H et al. Chronic Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Type 1 Receptor Blockade: Effects on Cardiovascular Remodeling in Rats Induced by the Long-term Blockade of Nitric Oxide Synthesis. *Hypertension* 1997; 30: 1621–7.
54. Taniyama Y, Morishita R, Nakagami H et al. Potential Contribution of a Novel Antifibrotic Factor, Hepatocyte Growth Factor, to

- Prevention of Myocardial Fibrosis by Angiotensin II Blockade in Cardiomyopathic Hamsters. Circulation 2000; 102: 246–52.*
55. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB. Upregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 after Myocardial Infarction by Blockade of Angiotensin II Receptors. *Hypertension 2004; 43: 970–6.*
56. Nimata M, Kishimoto C, Yuan Z et al. Beneficial effects of Olmesartan, a novel angiotensin II receptor type 1 antagonist, upon acute autoimmune myocarditis. *Mol Cell Biochem 2004; 259 (1–2): 217–22.*
57. Furubashi M, Ura N, Takizawa H et al. Blockade of the renin–angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity. *J of Hypertension 2004; 22: 1977–82.*
58. Higashiura K, Ura N, Takada T et al. The effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and an angiotensin II receptor antagonist on insulin resistance in fructose-fed rats. *Am J Hypertens 2000; 13 (3): 290–7.*
59. De Vinuesa SG, Goicoechea M, Kanter J et al. Insulin resistance, inflammatory biomarkers, and adipokines in patients with chronic kidney disease: effects of angiotensin II blockade. *J Am Soc Nephrol 2006; 17: S206–12.*
60. Okada K, Hirano T, Ran J, Adachi M. Olmesartan medoxomil, an angiotensin II Receptor blocker ameliorates insulin resistance and decreases triglyceride production in fructosefed rats. *Hypertens Res 2004; 27 (4): 293–9.*
61. Ran J, Hirano T, Adachi M. Angiotensin II type 1 receptor blocker ameliorates Overproduction and accumulation of triglyceride in the liver of Zucker fatty rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 287 (2): E227–32.*
62. Simons WR. Comparative cost effectiveness of angiotensin II receptor blockers in a US managed care setting: Olmesartan medoxomil compared with losartan, valsartan and irbesartan. *Pharmacoeconomics 2003; 21 (1): 61–74.*

Сведения об авторе

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

— * —

Роль антагонистов кальция в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на дилтиазем

Г.А.Барышникова[✉], С.А.Чорбинская, И.И.Степанова
ФГБУ Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ, Москва. 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21

В статье рассматриваются вопросы использования антагонистов кальция (АК) с фокусом на дилтиазем для лечения артериальной гипертензии, стенокардии и нарушений ритма сердца, для вторичной профилактики ишемической болезни сердца, оценивается их кардио-, ангио-, нефропротективное действие, способность предупреждать развитие гипертрофии левого желудочка. Обсуждаются проблемы переносимости и безопасности АК короткого и пролонгированного действия.

Ключевые слова: дилтиазем, дилтиазем пролонгированного действия, антагонисты кальция, недигидропиридиновые антагонисты кальция, артериальная гипертония, стенокардия, инфаркт миокарда.

✉ bargalan@mail.ru

The role of calcium antagonists in the treatment of cardiovascular disease: Focus on diltiazem

G.A.Baryshnikova[✉], S.A.Chorbinskaya, I.I.Stepanova
Teaching and Research Medical Center Office of the President of the Russian Federation, Moscow. 121359, Russia, Moscow, 21 Timoshenko street

The article deals with the use of calcium antagonists (CA) with a focus on diltiazem for the treatment of hypertension, angina pectoris, and cardiac arrhythmias, for secondary prevention of coronary heart disease, to evaluate their cardiac, angiography, nephroprotective effect, the ability to prevent the development of left ventricular hypertrophy. The problems of tolerability and safety of CA in short and prolonged action.

Key words: diltiazem, diltiazem long-acting calcium channel blockers, nedigidropiridinovy antagonists of calcium, hypertension, angina pectoris, myocardial infarction.

✉ bargalan@mail.ru

Антагонисты кальция (АК), появившись около 40 лет назад, в настоящее время широко применяются при артериальной гипертензии – АГ (входят в число основных пяти классов антигипертензивных препаратов – АГП), при ишемической болезни сердца (ИБС), при нарушениях сердечного ритма (верапамил и дилтиазем относятся к IV классу антиаритмических препаратов). АК действуют на медленные кальциевые каналы – КК (каналы L-типа) клеточных мембран, поэтому их еще называют блокаторами медленных КК.

К I поколению АК относятся нифедипин, верапамил и дилтиазем, весьма отличающиеся и по химическому строению, и по местам связывания на КК, а также по тканевой сосудистой специфичности, но которые объединяет конкурентный антагонизм в отношении потенциалзависимых КК клеточных мембран. Появившийся первым верапамил поначалу отнесли к β-адреноблокаторам (β-АБ), но вскоре A.Fleckenstein была установлена способность верапамила селективно блокировать направленный внутрь клетки ток ионов кальция, после чего им и был впервые предложен термин «антагонисты кальция» [1].

Поскольку фармакологические свойства АК в значительной степени зависят от химической структуры, особенностей фармакокинетики, в 1996 г. T.Toyo-Oka и W.Nayler была предложена классификация АК, согласно которой были выделены 3 подгруппы по химическому строению: производные фени-

лалкиламина (верапамил), производные бензотиазепина (дилтиазем) и производные дигидропиридина (нифедипин). Все АК являются артериолярными вазодилататорами, снижающими периферическое сосудистое сопротивление. При этом дигидропиридины главным образом действуют на гладкую мускулатуру сосудов и практически не влияют на миокард и проводящую систему сердца; верапамил оказывает большее влияние на миокард, снижая активность синусового узла и замедляя атриовентрикулярную проводимость, в значительно меньшей степени влияя на гладкую мускулатуру сосудов; дилтиазем занимает промежуточное положение, в большей степени влияя на сосуды и в меньшей степени на миокард – по сравнению с верапамилем, и в большей степени влияя на миокард, но в меньшей степени на сосуды – по сравнению с дигидропиридиновыми АК [2]. Из-за близости фармакологических эффектов в дальнейшем верапамил и дилтиазем объединили термином «недигидропиридиновые АК». Оба препарата снижают сократительную способность миокарда, замедляют предсердно-желудочковую проводимость (благодаря увеличению рефрактерности атриовентрикулярного узла), уменьшают частоту сердечных сокращений (ЧСС). Поэтому верапамил и дилтиазем иногда называют кардиоселективными или пульс-урежающими АК. Как уже было отмечено, дилтиазем по фармакологическим свойствам больше напоминает верапамил, однако его отрицательное ино- и хронот-

Рис. 1. Сравнительная характеристика АК I поколения по фармакологическим эффектам.

	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин
ЧСС	↓↓	↓	↑
AV-проводимость	↓↓	↓	-
Сократимость миокарда	↓↓	↓	↓
Коронарный кровоток	↑	↑↑	↑↑↑
Периферическая вазодилатация	↓↓	↓	↓
Антиаритмическое действие	+	+	-

Примечание. ↓ – снижение, ↑ – увеличение, - – отсутствие эффекта.

ропное действие выражены несколько меньше, а вазодилатирующее действие – несколько больше, чем у верапамила (рис. 1).

АК обладают антиатеросклеротическим действием [3–5], не связанным с влиянием на липидный спектр: уменьшают адгезию моноцитов, замедляют высвобождение фактора роста и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, уменьшают способность макрофагов к захвату эфиров холестерина, снижают поступление ионов кальция в места поражения, оказывают антиоксидантное действие.

Применение АК I поколения ограничивают такие побочные эффекты, как головная боль, покраснение лица, отеки голеней (в результате повышения гидростатического давления в капиллярах), рефлексорная тахикардия (в ответ на вазодилатирующее действие нифедипина), головокружение и запоры при приеме верапамила. Дилтиазем и по переносимости занимает промежуточное положение между ними, реже вызывая побочные эффекты по сравнению с нифедипином и верапамилем. Нередко побочные эффекты были связаны с быстрым развитием сосудорасширяющего действия, сопровождающегося повышением активности симпатoadренальной системы (САС) с повышением уровня в плазме норадреналина и адреналина и развитием, соответственно, спазма сосудов, тахикардии и пр. Оказалось, что короткодействующие АК, особенно нифедипин в высоких дозах, способны увеличивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в том числе инфаркта миокарда – ИМ [6, 7]. Но следует еще раз подчеркнуть, что эти негативные эффекты характерны только для короткодействующих АК, которые были отнесены к АК I поколения. Стали появляться препараты пролонгированного действия, иногда использовались специальные технологии, обеспечивающие их пролонгированный эффект за счет модифицированного высвобождения действующего вещества SR, ER, GITS.

В настоящее время АК разделяют не только по химическому строению, но и на поколения: АК I поколения (короткодействующие: нифедипин, верапамил и дилтиазем), и II и III поколения (пролонгированного действия); рис. 2.

Короткодействующие АК следует применять только при неотложных состояниях, например, для купирования гипертонического криза, и не следует применять длительно при АГ и ИБС, поскольку они способны повысить риск ишемии миокарда в результате повышения активности САС в ответ на быстрое и мощное сосудорасширяющее действие. Напротив, АК пролонгированного действия снижают риск раз-

Рис. 2. Классификация АК (Т.Тоуо-Ока, W.Nayler, 1996).

Химическая структура	I поколение	II поколение		III поколение
		Ia	Ib	
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS* Фелодипин ER Исрадилин SR	Нимодипин Нисолдипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR		
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR		

Примечание. Для лечения АГ и ИБС должны применяться только АК II–III поколений. * SR – Sustained Release; GITS – Gastrointestinal Therapeutic system; ER – Extended Release.

Рис. 3. Преимущественные показания для выбора дигидро- и недигидропиридиновых АК.

Дигидропиридиновые АК	Недигидропиридиновые АК
<ul style="list-style-type: none"> • Изолированная систолическая АГ • ИБС • Гипертрофия левого желудочка • Атеросклероз сонных и коронарных артерий • Беременность 	<ul style="list-style-type: none"> • ИБС • Атеросклероз сонных артерий • Наджелудочковые аритмии

вития ССО и являются препаратами 1-й линии в лечении стабильной стенокардии и АГ [8, 9].

Верапамил и дилтиазем можно применять при стабильной стенокардии и АГ в тех случаях, когда β-АБ больному противопоказаны (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких) или если они вызывают побочные эффекты (выраженная синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, замедление атриовентрикулярной проводимости, общая слабость и пр.). Верапамил и дилтиазем эффективны у больных, перенесших ИМ, но при условии, что у них нет нарушений функции левого желудочка (ЛЖ). Дополнительным показанием к назначению этих АК являются мерцательная аритмия, наджелудочковая тахикардия, гипертрофическая кардиомиопатия.

Артериальная гипертензия. Как известно, все АК обладают антигипертензивным действием благодаря их вазодилатирующему эффекту, в большей степени характерному для дигидропиридинов, а также снижением сердечного выброса (верапамил и дилтиазем). Поскольку фармакологические эффекты дигидро- и недигидропиридиновых АК различны, то и отличаются преимущественные показания для их назначения при АГ (рис. 3).

Те и другие обладают антиишемической активностью, поэтому сопутствующая ИБС нередко диктует выбор именно АК, особенно при наличии противопоказаний к β-АБ. А поскольку ИБС имеет место более чем у 1/2 пациентов, страдающих АГ, очевидно, что врач очень часто останавливает свой выбор именно на АК. Особое внимание клиницистов привлекают АК с отрицательным хронотропным эффектом, поскольку известно, что стойкое повышение ЧСС является независимым фактором риска смертности от ССО [10, 11]. Препаратов, способных снизить ЧСС, в арсенале врача не так уж много: β-АБ и недигидропиридиновые АК, а если учесть немалое число больных, имеющих абсолютные и относительные противопоказания к β-АБ, важность верапамила и

Рис. 4. Сравнительная эффективность при длительном применении у больных АГ дилтиазема пролонгированного действия и комбинации атенолола с ГХТ (по данным исследования NORDIL).

Показатель	Частота событий на 1000 человеко-лет		p
	Атенолол/ГХТ	Дилтиазем	
Неблагоприятные исходы	16,2	16,6	0,97
Фатальный и нефатальный ИМ	6,3	7,4	0,17
Фатальный и нефатальный инсульт	7,9	6,4	0,04
Сердечно-сосудистая смертность	5,2	4,5	0,41
Общая смертность	9,2	9,0	0,99
Развитие застойной СН	2,5	2,1	0,42

дилтиазема в повседневной клинической практике становится очевидной. Кстати, при наличии противопоказаний к β-АБ нужно помнить о возможности одновременного назначения дигидропиридиновых АК и верапамила/дилтиазема, особенно когда требуется ритм-урежающая терапия. Например, допустимо одновременное назначение амлодипина и дилтиазема. При изолированной систолической АГ предпочтительны дигидропиридиновые АК, а вот при наличии наджелудочковых нарушений ритма препаратами выбора могут оказаться скорее ритм-урежающие верапамил или дилтиазем.

Дилтиазем снижает АД как в положении «лежа», так и «стоя», не вызывая постуральной гипотензии [12]. Степень снижения АД при применении дилтиазема коррелирует с его исходным уровнем (у пациентов с нормальным АД отмечается минимальное влияние на АД), что может оказаться важным при назначении дилтиазема больным со стабильной стенокардией без АГ. Дилтиазем сопоставим по антигипертензивной эффективности с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), нифедипином [13, 14]. Не было обнаружено различий в антигипертензивной эффективности дилтиазема у больных пожилого возраста и более молодых пациентов [15].

В исследовании VACS [16] проводилось сравнение эффективности атенолола 25–100 мг/сут, гидрохлортиазида – ГХТ (12,5–50 мг/сут), дилтиазема-ретард (120–360 мг/сут), каптоприла (25–100 мг/сут), клонидина (0,2–0,6 мг/сут) и празозина (4–20 мг/сут) у 1292 мужчин с уровнем диастолического АД (ДАД) 95–109 мм рт. ст. Исследование было плацебо-контролируемым и продолжалось около года. Наиболее эффективным АГП оказался дилтиазем-ретард. Он же оказался самым эффективным у лиц негроидной расы: у негров старше 60 лет его эффективность составила 75,5%. Причем эффективность его зависела от возраста: у мужчин белой расы старше 60 лет дилтиазем был эффективным в 66% случаев, у белых мужчин моложе 60 лет – в 42,5% случаев. Побочные эффекты, потребовавшие исключения больных из исследования, чаще встречались в группе клонидина и празозина (14 и 12% соответственно), реже при терапии атенололом (5%), дилтиаземом-ретард (4%) и ГХТ (3%). Частота побочных эффектов в группе плацебо составила 6%.

В крупном рандомизированном клиническом исследовании NORDIL [17] оценивался антигипертензивный эффект и влияние на частоту ССО при назначении дилтиазема в сравнении с атенололом, к которому при необходимости можно было добавить диуретик. Исследование продолжалось 5 лет, и по завершении его оказалось, что уровни систолического

артериального давления (САД) и ДАД одинаково успешно контролировались в обеих группах сравнения, точно так же не отличались частота ИМ, сердечно-сосудистая смертность, в то время как частота инсульта оказалась достоверно (на 25%!) ниже в группе дилтиазема ($p < 0,05$); рис. 4.

Существуют доказательства влияния дилтиазема при длительном его применении на гипертрофию ЛЖ [18].

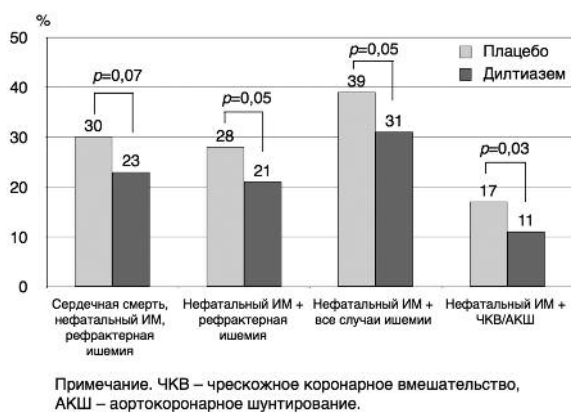
Ишемическая болезнь сердца. К настоящему времени известно много работ, посвященных изучению антиишемического эффекта дилтиазема [19–21], среди них крупное международное исследование CAPE II (Circadian Anti-Ischemia Program in Europe), в котором дилтиазем пролонгированного действия использовали как препарат сравнения с амлодипином [22]. Дилтиазем не только уменьшает частоту и выраженность приступов стенокардии [23, 24], но и эффективен в отношении эпизодов безболевой ишемии миокарда [25, 26]. А при вазоспастической и смешанной стенокардии АК можно с полным на то основанием назвать препаратами выбора [27].

Инфаркт миокарда. Высокая антиишемическая эффективность АК явилась основанием для изучения их влияния на исходы ИБС у больных, перенесших ИМ. В ряде исследований было показано, что внутривенное введение дилтиазема при нестабильной стенокардии не менее эффективно, чем применение β-АБ, и значительно эффективнее по сравнению с внутривенным введением нитроглицерина [28].

Эффективность недигидропиридиновых АК при остром ИМ изучалась в 1980-е годы. В Дании было проведено 2 крупных рандомизированных исследования, в которых изучалось влияние верапамила на отдаленные исходы острого ИМ: DAVIT-1 (1351 больной) и DAVIT-2 (1775 больных), причем лечение верапамилем (360 мг/сут) начиналось с 7–15-го дня от начала заболевания. Среди больных, леченных верапамилем, смертность и частота повторного нефатального ИМ были в среднем на 20 и 18% ниже, чем в группе плацебо, но разница оказалась недостоверной. Кардиопротективный эффект верапамила был наиболее выражен у больных без признаков сердечной недостаточности в остром периоде ИМ (смертность оказалась на 35% ниже) и у больных с ИМ без зубца Q по сравнению с пациентами с передним ИМ с зубцом Q.

Эффективность дилтиазема была изучена в исследовании MDPIT (Multicenter Diltiazem Post Infarction Trial). По данным P.Theros и соавт. (1985 г.), применение дилтиазема ассоциировалось с некоторым снижением смертности, частоты возникновения повторных инфарктов и резистентной к терапии стенокардии [29]. У пациентов с застойной сердечной недостаточностью следует избегать применения АК из-за возможного ухудшения прогноза [30], поскольку есть данные о том, что при сниженной фракции выброса (ФВ) и тем более развитии в остром периоде ИМ левожелудочковой недостаточности прием дилтиазема может увеличить смертность [31]. R.Goldstein и соавт. (1991 г.) был проведен ретроспективный анализ частоты сердечно-сосудистых событий в подгруппе пациентов со сниженной ФВ в исследовании MDPIT, и было установлено, что дилтиазем у этих больных повышал риск возникновения и ухудшал течение уже существующей сердечной недостаточности. Этот эффект был особенно значимым у паци-

Рис. 5. Эффективность дилтиазема при первом неосложненном остром ИМ на фоне тромболитической терапии (исследование INTERCEPT).



ентов с ФВ<34%. Сердечная недостаточность у больных со сниженной ФВ возникала во время лечения у 12% пациентов из группы плацебо и у 21% больных, получавших терапию дилтиаземом ($p=0,004$). Полагают, что отрицательный инотропный эффект препарата явился причиной статистически значимого увеличения числа случаев внезапной смерти и вторичных кардиальных событий у больных с застойными явлениями в малом круге кровообращения.

Наибольшая эффективность дилтиазема была продемонстрирована у больных с ИМ без зубца Q, АГ в анамнезе, без дисфункции ЛЖ, без ИМ в анамнезе [32–35]. Позже была продемонстрирована эффективность дилтиазема пролонгированного действия при остром ИМ в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании INTERCEPT [36], в которое были включены 874 пациента с первичным неосложненным острым ИМ, получившие тромболитическую терапию. Терапию дилтиаземом начинали через 36–96 ч от начала заболевания, наблюдение за пациентами продолжали в течение 6 мес. Частота нефатального ИМ и необходимость в реваскуляризации оказались достоверно ниже в группе дилтиазема (рис. 5).

В настоящее время верапамил или дилтиазем назначают после перенесенного ИМ главным образом с целью обеспечения антиангинального действия у пациентов с сохраненной ФВ при наличии противопоказаний к приему β -АБ.

Хроническая сердечная недостаточность. Наличие хронической сердечной недостаточности является противопоказанием для назначения всех АК, за исключением амлодипина и фелодипина, не снижающих сократимость миокарда. Но верапамил и дилтиазем способны улучшать диастолическую функцию ЛЖ, особенно развивающуюся на фоне ишемии миокарда [37]. Это можно объяснить уменьшением распространенности ишемии миокарда, благодаря улучшению коронарного кровотока и уменьшению потребности миокарда в кислороде (уменьшение ЧСС, снижение постнагрузки, снижение сократительной функции миокарда).

Кардиомиопатии. Как известно, препаратами выбора при лечении гипертрофической кардиомиопатии являются β -АБ, оказывающие благоприятное влияние как на систолическую, так и на диастолическую функцию ЛЖ; они уменьшают обструкцию пути

притока (снижается конечно-диастолическое давление в полости ЛЖ) и пути оттока (уменьшается градиент САД между ЛЖ и аортой), снижают риск внезапной смерти.

Недигидропиридиновые АК верапамил и дилтиазем, обладающие отрицательным инотропным и отрицательным хронотропным эффектами, являются препаратами второго ряда для лечения гипертрофической кардиомиопатии и применяются главным образом при наличии противопоказаний к назначению β -АБ или плохой их переносимости. Чаще назначают верапамил пролонгированного действия в дозе 320–480 мг/сут, обеспечивающий симпатоматическое улучшение, повышение толерантности к физической нагрузке, предотвращающий внезапную смерть [38, 39].

Получены данные, подтверждающие возможность использования малых доз дилтиазема у больных дилатационной кардиомиопатией с ФВ 50%, т.е. в случаях диастолической дисфункции ЛЖ. Дилтиазем, назначенный в дополнение к обычной терапии у больных дилатационной кардиомиопатией, существенно улучшил показатели функции сердца и общее состояние больных, улучшил переносимость физической нагрузки, при этом не ухудшил прогноз [40].

Аритмии. Верапамил и дилтиазем относятся к IV классу антиаритмических препаратов. Они замедляют деполяризацию (фаза 0 потенциала действия), удлиняют эффективный рефрактерный период, снижают автоматизм клеток синусового узла и атрио-вентрикулярного соединения, замедляют синоатриальное и атрио-вентрикулярное проведение возбуждения [41, 42]. У больных суправентрикулярными тахикардиями (АВ-узловые реципрокные, ортодромные тахикардии) верапамил и дилтиазем долгие годы являлись препаратами выбора для купирования пароксизмов в 80–100% случаев. Препараты высокоэффективны для контроля частоты желудочковых сокращений у больных с фибрилляцией предсердий и применяются также при лечении наджелудочковой экстрасистолии, очаговых предсердных тахикардий (нейровегетативной, симпатикотонической, постуральной) [43]. Применение верапамила и дилтиазема (особенно внутривенное) при мерцательной тахикардии у больных с синдромом WPW противопоказано, так как они могут ускорять антероградное проведение по дополнительным путям проведения и увеличивать частоту сокращения желудочков, вплоть до развития фибрилляции желудочков. Поэтому верапамил и дилтиазем можно использовать только для купирования тахикардии с узким QRS-комплексом (<0,12 с).

Купирующая эффективность в отношении пароксизма фибрилляции предсердий верапамила и дилтиазема сравнительно невелика, и с этой целью в настоящее время главным образом используют инфузию амиодарона или пероральный прием пропафенона. Верапамил и дилтиазем применяются при постоянной форме фибрилляции предсердий с целью урежения частоты желудочковых сокращений, обычно в комбинации с дигоксином [44].

Помимо антиангинального и антигипертензивного эффектов АК, в том числе дилтиазем, обладают целым рядом экстракардиальных воздействий, которые могут оказаться весьма полезными:

- снижение тонуса бронхов и их гиперреактивности;
- снижение давления в системе легочной артерии;

- нефропротекция;
- антиатерогенное действие;
- антиагрегантное действие.

Нефропротекция. АК улучшают почечный кровоток, повышают скорость клубочковой фильтрации, оказывают умеренное натрийуретическое действие.

Верапамил и дилтиазем оказывают антисклеротическое действие на почечную паренхиму благодаря снижению уровня фактора роста и пролиферации фибробластов. Дилтиазем может улучшать функцию почек у больных с гипертонической нефропатией; [45], не влияет на содержание электролитов. При продолжительном применении дилтиазема и верапамила уменьшается протеинурия, в то время как из дигидропиридиновых производных антипротеинурическое действие было продемонстрировано только у лерканидипина (в исследованиях ZAFRA и DIAL). По данным M.Pérez-Maraver и соавт., при одновременном назначении каптоприла и дилтиазема (120 мг/сут) в течение 2 лет больным АГ и сахарным диабетом типа 2 (СД 2) экскреция альбумина с мочой оставалась на исходном уровне, в то время как при монотерапии каптоприлом – нарастала, превратившись из микроальбуминурии в протеинурию ($p < 0,05$), что позволило авторам сделать вывод о том, что пациентам с СД 2 и высоким риском развития диабетической нефропатии следует назначать комбинацию ИАПФ и недигидропиридинового АК [46].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании [47] изучали эффективность и переносимость комбинации эналаприла с дилтиаземом ER у больных АГ с сопутствующей хронической болезнью почек и снижением клиренса креатинина (CrCl). Указанная комбинация оказалась одинаково эффективной у больных с CrCl 30–59 мл/мин/1,73 м² и с CrCl 10–29 мл/мин/1,73 м²; через 9 мес АД снизилось на 25/20 мм рт. ст. и на 23/19 мм рт. ст. В обеих группах уменьшилась протеинурия.

Дилтиазем успешно используется у диализных больных, особенно в сочетании с ИАПФ; а после трансплантации почки дилтиазем обеспечивает профилактику недостаточности трансплантата и уменьшает нефротоксичность циклоспорина А, назначаемого с целью иммуносупрессии [48].

Важно отметить, что существует очень немного противопоказаний для назначения АК (абсолютные противопоказания для верапамила и дилтиазема – выраженная систолическая дисфункция ЛЖ, синдром слабости синусового узла и атрио-вентрикулярная блокада 2–3-й степени). АК можно назначать при сопутствующих бронхиальной астме и хронической болезни легких, СД и подагре, нарушениях липидного обмена, заболеваниях почек.

Переносимость. Серьезные побочные реакции при длительном применении АК в средних терапевтических дозах у больных гипертонической болезнью с сохраненной систолической функцией ЛЖ встречаются редко. Для производных дигидропиридина, особенно короткодействующих, характерны реакции, связанные с вазодилатацией (головная боль, головокружение, приливы крови к лицу, сердцебиение, периферические отеки, преходящая гипотония). Брадикардия и нарушения атрио-вентрикулярной проводимости, нарастание систолической дисфункции в большей степени характерны для верапамила, в меньшей – для дилтиазема. При назначении верапамила в максимальных дозах, особенно у

Рис. 6. Сравнительная частота побочных эффектов АК I поколения и дилтиазема пролонгированного действия (%).

Побочное действие	Верапамил	Нифедипин	Дилтиазем	Дилтиазем SR
Покраснение лица	6–7	6–25	0–3	0–2,3
Головная боль	6	10–34	4–9	3,5–4,5
Головокружение	7	3–12	6–7	3–3,5
Тахикардия	0	25	0	0
Отеки лодыжек	6	7–22	6–10	2,3–5,4
Провокация стенокардии	0	14	0	0
Запор	6–30	0	0	0

пожилых больных, возможно развитие запоров. Дилтиазем пролонгированного действия (Дилтиазем Ланнахер) переносится лучше своего короткодействующего предшественника и по переносимости сопоставим с плацебо (рис. 6).

Препарат назначается по 90–180 мг 2 раза в сутки, однако при длительном применении дилтиазема может удлиняться период его полувыведения, что позволяет у ряда больных уменьшать кратность применения препарата, особенно при соблюдении принципов хронофармакологии [49].

Таким образом, дилтиазем пролонгированного действия (Дилтиазем Ланнахер) обладает антиангинальным, антигипертензивным, антиаритмическим эффектами, входит в группу основных АГП и в число препаратов 1-й линии при лечении стабильной стенокардии, улучшает прогноз после перенесенного не Q-образующего ИМ у больных без дисфункции ЛЖ, эффективно снижает частоту желудочковых сокращений у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий, особенно в комбинации с дигоксинном.

Литература/References

1. Fleckenstein A, Tritthart H, Fleckenstein B et al. Eine neue Gruppe kompetitiver Ca⁺⁺ Antagonisten (Iproveratril, D6000, Prenylamin) mit starken Hemeffekten auf die elektromechanische Kopplung im Warmbluter-myocard. *Pflügers Arch* 1969; 307: R25.
2. Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. *Progress Cardiovascular Dis* 2004; 47 (1): 34–57.
3. Hoberg E, Schwarz F, Schoemig A et al. Prevention of restenosis by verapamil. The verapamil Angioplasty Study (VAS). *Circulation* 1990; 82 (Suppl. 3): 428.
4. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients. *N Eng J Med* 1993; 328 (3): 164–70.
5. Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palu C et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): Results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667–76.
6. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Dose-related increase in mortality in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92: 1326–31.
7. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620–5.
8. Рекомендации Минздрава России. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. 2013. / *Rekomendatsii Minzdrava Rossii. Diagnostika i lechenie khronicheskoi ishemicheskoi bolezni serdtsa. 2013. [in Russian]*

9. Рекомендации РМОАГ/ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии (4-й пересмотр), 2010. / *Rekomendatsii RMOAG/VNOK po diagnostike i lecheniiu arterial'noi gipertonii (4-i peresmotr), 2010. [in Russian]*
10. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489–94.
11. Gillman M, Kannel W, Belanger A et al. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148–54.
12. Pool PE, Massie BM, Venkataraman K et al. Diltiazem as monotherapy for systemic hypertension: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Cardiol* 1986; 57 (4): 212–7.
13. Zannad F, Gosse P, Bernard-Fernier MF, de La Garoullaye A. Anti-hypertensive efficacy and tolerability of diltiazem and enalapril, alone or in combination. *DESG. Diltiazem Enalapril Study Group. Presse Med* 1994; 23 (29): 1335–8.
14. Watts RW, Wing LM. A placebo-controlled comparison of diltiazem and amlodipine monotherapy in essential hypertension using 24-h ambulatory monitoring. *Blood Press* 1998; 7 (1): 25–30.
15. Abernethy DR, Montamat SC. Acute and chronic studies of diltiazem in elderly vs. young hypertensive patients. *Am J Cardiol* 1987; 60 (17): 1161–201.
16. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC et al. Single drug therapy for hypertension in men. A comparison of 6 antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993; 328: 914–21.
17. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and b-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356 (9227): 359–65.
18. Weiss RJ, Bent B. Diltiazem-induced left ventricular mass regression in hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 1987; 3 (2): 135–43.
19. De Rosa ML, Giordano A, Melfi M et al. Antianginal efficacy over 24 hours and exercise hemodynamic effects once-daily sustained-release 300 mg diltiazem and 240 mg verapamil in stable angina pectoris. *Int J Cardiol* 1998; 63: 27–35.
20. Deedwania PC, Pool PE, Thadani U, EffJ. Effect of morning vs. evening dosing of diltiazem on myocardial ischemia detected by ambulatory electrocardiographic monitoring in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80: 421–5.
21. Stone PH, Gibson RS, Glasser SP et al. ASIS Study group. Comparison of propranolol, diltiazem, and nifedipine in the treatment of ambulatory ischemia in patients with stable angina. *Circulation* 1990; 82: 1962–72.
22. Deanfield JE. Amlodipine vs. diltiazem CR in the reduction of the total ischemic burden: the Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE) II trial – clinical rationale and methodology. *Cardiovasc Drug Ther* 1998; (12 Suppl. 3): 239–42.
23. Frishman W, Charlap S, Kümmel B et al. Diltiazem, nifedipine and their combination in patients with stable angina pectoris: effect on angina, exercise tolerance, and the ambulatory electrocardiographic ST segment. *Circulation* 1988; 77: 774–86.
24. Nadeau C, Hilton D, Savard D et al. Three-month efficacy and safety of once-daily diltiazem in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 75: 555–8.
25. Waters D, Juneau M, Baierd M. Role of diltiazem in the treatment of silent myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl. 9): s15–20.
26. Theroux P, Baird M, Juneau M. Effect of diltiazem upon symptomatic and asymptomatic episodes of ST segment depression occurring during daily life and during exercise. *Circulation* 1991; 84: 15–22.
27. Opie LH. Calcium antagonists in the management of anginal syndromes. Changing concepts in relation to the role of coronary vasospasm. *Progr Cardiovasc Dis* 1996; 38: 291–314.

28. Gubel EJ, Hautvast AM, Gilst van W et al. Randomised, double-blind trial of intravenous diltiazem vs. glyceryl trinitrate for stable angina pectoris. *Lancet* 1995; 346: 1653–7.
29. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D et al. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 717–22.
30. Gibson RS, Boden WE, Theroux P et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med* 1986; 315: 423–9.
31. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D et al. Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in post infarction patients with early reduction in ejection fraction. *Circulation* 1991; 83: 52–60.
32. Boden WE, Krone RJ, Kleiger RE. Electrocardiographic subset analysis of diltiazem administration on long-term outcome after acute myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1991; 67 (5): 335–42.
33. Moss AJ, Oakes D, Rubison M et al. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *Am J Cardiol* 1991; 68: 429–33.
34. Gibson RS, Hansen JF, Messerli F et al. Long-term effects of diltiazem and verapamil on mortality and cardiac events in non-Q-wave acute myocardial infarction without pulmonary congestion: post hoc subset analysis of the multicenter diltiazem post infarction trial and the second danish verapamil infarction trial studies. *Am J Cardiol* 2000; 86: 275–9.
35. Gibson RS, Boden WE, Theroux P et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction. Results of a double-blind, randomized, multicenter trial. *N Engl J Med* 1986; 315: 423–9.
36. Boden WE, Gilst van WH, Scheldewaert RG et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomized placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000; 355 (9217): 1751–6.
37. Nayler WG. Calcium antagonists and the ischemic myocardium. *Int J Cardiol* 1987; 15: 267–85.
38. Rosing DR, Kent KM, Maron BJ, Epstein SE. Verapamil therapy: a new approach to the pharmacologic treatment of hypertrophic cardiomyopathy. II. Effects on exercise capacity and symptomatic status. *Circulation* 1979; 60: 1208–13.
39. Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR et al. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short- and long-term effects. *Circulation* 1985; 72: 853–64.
40. Figulla H, Gietzen F, Raiber M et al. DiDi Study Group. Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with dilated cardiomyopathy. Results of the diltiazem in dilated cardiomyopathy trial. *Circulation* 1996; 94: 346–52.
41. Opie L. Calcium channel antagonists: part III: Use and comparative efficacy in hypertension and supra ventricular arrhythmias. Minor indications. In: LH Opie ed. *Clinical use of calcium channel antagonist drugs*. 2nd ed. Boston, Dordrecht, London: Kluwer Acad. Publishers 1990.
42. Roth A, Harrison E, Mitani et al. Efficacy and safety medium- and high-dose diltiazem alone and in combination with digoxin for control of heart rate at rest and during exercise in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 1986; 73: 316–24.
43. Cobbe SM. Using the right drug. A treatment algorithm for atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1997; 18 (Suppl. C): c33–9.
44. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ПКО, ВНОА и АССХ, 2012. / *Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh, 2012. [in Russian]*
45. Pozet N, Brasier J, Aissa A et al. Pharmacokinetics of diltiazem in severe renal failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 635–8.
46. Pérez-Maraver M, Carrera MJ, Micalí T et al. Renoprotective effect of diltiazem in hypertensive type 2 diabetic patients with persistent microalbuminuria despite ACE inhibitor treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70 (1): 13–9.
47. Hricik DE, Levine BS, Adrogué HJ et al. Evaluation of enalapril/diltiazem ER in hypertensive patients with coexisting renal dysfunction. Enalapril/Diltiazem ER in Hypertensive Renal Disease Group. *J Hum Hypertens* 1996; 10 (11): 769–74.
48. Triggle D. Sites, mechanism of action, and differentiation of calcium channels antagonists. *Am J Hypertens* 1991; 4: s422–9.
49. Ginsberg D, Pappas JE, Rofman BA et al. Once-daily dosing of sustained-release diltiazem capsules in mild-to-moderate hypertension. *J Am Osteopath Assoc* 1988; 88 (12): 1489–92.

Сведения об авторах

Барышникова Галина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины ФГБУ УНМЦ Управления делами Президента РФ. E-mail: bargalan@mail.ru

Чорбинская Светлана Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины ФГБУ УНМЦ Управления делами Президента РФ

Степанова Ирина Ираклиевна – канд. мед. наук, доц. каф. семейной медицины ФГБУ УНМЦ Управления делами Президента РФ

— * —

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Департамент здравоохранения г. Москвы
Министерство здравоохранения Московской области

Всероссийская научно-практическая конференция
«Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»
(в рамках Национального года борьбы
с сердечно-сосудистыми заболеваниями)
30-летие проведения 1-й Международной конференции по профилактической
кардиологии

28–29 мая 2015 г., Москва
ГНИЦ профилактической медицины Минздрава России, Петроверигский пер., д. 10
Проезд: станции метро «Китай-город», «Лубянка»

Информационное письмо

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие во Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России», которая пройдет 28–29 мая 2015 г. в Москве. В рамках конференции состоится заседание Профильной комиссии Минздрава России по профилактической медицине.

Научная программа конференции включает пленарные заседания, научные симпозиумы, рабочие совещания, круглые столы, школы и мастер-классы, стендовые доклады, конкурс молодых ученых.

Для посещения конференции необходимо **не позднее 15 апреля 2015 г.** зарегистрироваться на сайте конференции www.gnicpm.ru. Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму (см. далее).

Регистрационный взнос и оплата за публикацию тезисов не взимаются.

Подробную информацию вы можете найти на сайте конференции www.gnicpm.ru

Заявки на участие в научной программе (выступления) просьба присылать на электронный адрес: programma-ncd@gnicpm.ru

Научная тематика конференции

1. Эпидемиология сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний в России.
2. Влияние образа жизни и факторов риска на здоровье населения.
3. Популяционные технологии профилактики неинфекционных заболеваний.
4. Диспансеризация и диспансерное наблюдение – звенья одной цепи.
5. Российский и международный опыт проведения профилактических программ.
6. Совершенствование профилактики неинфекционных заболеваний в рамках первичной медико-санитарной помощи.
7. Актуальные аспекты деятельности центров здоровья.
8. Экономические аспекты укрепления здоровья.
9. Вторичная профилактика хронических неинфекционных заболеваний.
10. Современные подходы к реабилитации больных с сердечно-сосудистыми и другими хроническими неинфекционными заболеваниями.
11. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков.
12. Фундаментальные исследования в области профилактической медицины.
13. Фармакоэпидемиологические исследования и профилактическая медицина.
14. Организация мониторинга факторов риска неинфекционных заболеваний, оценка результатов.

Тезисы

Внимание! Тезисы должны быть получены оргкомитетом до 1 марта 2015 г.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Выберите, пожалуйста, тип презентации и укажите в файле, сопровождающем тезисы: устный доклад/стендовый доклад/публикация тезисов.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times 12 pt через 1 интервал. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.
3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются в **электронном виде** в формате Word на электронный адрес: tesisi-ncd@gnicpm.ru. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется следующим образом: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

5. При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указываются вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (пример: **ТезисыИвановИИИМосква1, ТезисыИвановИИИМосква2**).

Внимание! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов и тип презентации, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, Москва (точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов, вы можете обратиться к Александру Васильевичу Загребельному. Тел.: 8 (903) 272-35-03; e-mail: Azagrebelyu@gnicpm.ru

Конкурс молодых ученых

- К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.
- Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.
- Для проведения предварительной экспертизы в оргкомитет (e-mail: programma-ncd@gnicpm.ru) необходимо направить **до 1 марта 2015 г.** с пометкой «На конкурс» в 2 экземплярах следующие документы:
 - конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии);
 - тезисы конкурсной работы (для включения в сборник тезисов докладов);
 - сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта);
 - направление от учреждения;
 - рекомендация научного руководителя.

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте www.gnicpm-conf.ru **после 15 апреля 2015 г.**

Процедура финала конкурса включает устный доклад (время выступления 10–15 минут).

Победители конкурса награждаются дипломами и ценными подарками.

На конкурс молодых ученых принимаются работы по следующим направлениям:

1. Эпидемиология сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний.
2. Первичная и вторичная профилактика основных неинфекционных заболеваний.
3. Фундаментальные исследования в области профилактической медицины.

По вопросам участия в конкурсе молодых ученых можно обращаться к Мехману Ниязиевичу Мамедову. Тел.: 8 (495) 627-03-95; e-mail: mmamedov@gnicpm.ru

По вопросам бронирования гостиницы можно обращаться к Ольге Шихановой. Тел.: 8 (909) 968 48 00, 8 (495) 688 69 60; e-mail: shihanova@nowgroup.ru

Адрес оргкомитета

101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10 (ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России), оргкомитет конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России».

Ответственный секретарь – Метельская Виктория Алексеевна. Тел.: 8 (495) 628-94-17; 8 (495) 625-02-50; e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

В рамках конференции для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- сателлитные симпозиумы;
- выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Регистрационная форма

**Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»
совместно с Профильной комиссией Минздрава России по профилактической медицине**

Москва, 28–29 мая 2015 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

*Фамилия _____ *Имя _____
 *Отчество _____ *Должность _____
 *Ученая степень _____ *Ученое звание _____
 *Место работы _____
 *Служебный адрес с индексом _____
 Домашний адрес с индексом _____
 *Тел. служебный (с кодом города): _____
 Тел. мобильный (с кодом города): _____
 *E-mail _____
 *Обязательно к заполнению.

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.
- Патофизиологические 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 (А4), 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

Исследование PEGASUS-TIMI 54 продемонстрировало, что долгосрочное использование препарата тикагрелор в терапии пациентов, перенесших инфаркт миокарда более года назад, приводит к снижению частоты тромботических осложнений

14 марта 2015 г. компания «АстраЗенека» представила в полном объеме результаты крупномасштабного исследования PEGASUS-TIMI 54, в рамках которого проводилась оценка применения препарата тикагрелор в комбинации с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК) по сравнению с плацебо в комбинации с низкими дозировками АСК для вторичной профилактики атеротромботических осложнений у пациентов, перенесших инфаркт миокарда в течение 1–3 лет до включения в исследование.

Основные результаты

- Применение двух исследуемых доз тикагрелора: 90 мг и 60 мг в комбинации с АСК позволило достичь значимого снижения частоты событий, входящих в комбинированную первичную конечную точку эффективности, включавшую смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда или инсульта, по сравнению с плацебо.
- Как и ожидалось при применении перорального антиагреганта и что согласуется с результатами исследований аналогичных популяций пациентов, частота событий первичной конечной точки безопасности: больших кровотечений по классификации TIMI, была выше при применении обеих доз тикагрелора в комбинации с АСК по сравнению с плацебо в комбинации с АСК. Важно, что частота внутричерепных кровотечений и фатальных кровотечений была низкой и сопоставимой в исследуемых группах и в группе плацебо.

Данные были представлены в рамках 64-го Ежегодного конгресса Американской коллегии кардиологов и опубликованы в «New England Journal of Medicine».

Элизабет Бьорк, *вице-президент глобального подразделения компании «АстраЗенека» по разработке лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений*, заявила: «Как компания, мы стремимся развивать исследования в области кардиологии и горды тем, что провели PEGASUS-TIMI 54, одно из крупнейших клинических исследований компании “АстраЗенека”, включившее 21 тыс. пациентов по всему миру. Вместе с исследованием PLATO, изучавшим пациентов с острым коронарным синдромом, положительные результаты исследования PEGASUS расширяют доказательную базу препарата тикагрелор. PEGASUS является первым проспективным исследованием, в задачи которого входит оценка долгосрочной комбинированной антитромбоцитарной терапии пациентов с высоким риском, перенесших инфаркт миокарда».

— * —

