

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

1  
2011

*кардиология и  
ангиология*

## Профилактика ССЗ

Бета-адреноблокаторы в  
клинической практике

ИАПФ в прерывании сердечно-  
сосудистого и кардиоренального  
континуума

Статины в профилактике  
заболеваний, связанных с  
атеросклерозом

Современные антагонисты кальция:  
органопротективные и сердечно-  
сосудистые профилактические  
эффекты

Новые возможности применения  
корректоров метаболизма

## Форум

Пациент с ХСН: выбор  
лекарственной терапии

# МЕРТЕНИЛ®

розувастатин

Статин  
последнего поколения  
стал доступней!

- Быстрая коррекция уровня липидов
- Полный спектр дозировок — 5 мг, 10 мг, 20 мг и 40 мг
- 30 таблеток в упаковке

РЕЦЕПТУРНЫЙ БЛАНК

Министерство здравоохранения  
и социального развития  
Российской Федерации  
Наименование (госпит.)  
Учреждение

Согласно Указаниям по форме  
Код Указания по ОКД  
Медицинская документация  
Формы № 107-1/у  
Утверждена Приказом  
Министерства здравоохранения  
и социального развития  
Российской Федерации  
от 12 февраля 2007 г. № 310

**РЕЦЕПТ**  
(взрослый, детский - нужное зачеркнуть)  
" 200\_\_ г.

Ф.И.О. больного \_\_\_\_\_  
Возраст \_\_\_\_\_  
Ф.И.О. врача \_\_\_\_\_

руб.	коп.	Рр.
руб.	коп.	Рр.

*Таб. Мертенил*

ДЛЯ РЕЦЕПТОВ

Печать и личная печать врача

Срок действия рецепта в течение 10 дней,  
(нужное зачеркнуть)



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8  
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru



Национальное Общество

XII Всероссийский научно-образовательный форум

# Кардиология

15–17 февраля

Москва,  
гостиница «Рэдиссон-Славянская»

# 2011

## Организаторы

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий
- Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК)
- Национальное научное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»
- Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»



**МЕДИ Экспо**



Тел./факс: +7 (495) 721 88 66 [www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)

e-mail: [expo@mediexpo.ru](mailto:expo@mediexpo.ru)

[www.cardiology-congress.ru](http://www.cardiology-congress.ru)

Информационный партнер



# ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

Группа компаний  
**«Медфорум»**  
работает  
на фармацевтическом  
рынке России  
**с 1997 года**  
и является  
**экспертом**  
в области  
образовательных  
программ  
(конференций, лекций,  
тренингов),  
освещения сателлитных  
симпозиумов  
на конгрессах,  
консалтинга  
и промоакций  
**для врачей**  
основных  
специализаций.

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения и социального развития России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. В 2010 году запущен новый проект Ni+Med – высокие технологии в медицине.
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.

Профессионалы выбирают высокий уровень услуг группы компаний «МЕДФОРУМ»!

**Эффективная фармакотерапия.  
Кардиология и ангиология.**

№ 1 – 2011

Генеральный директор  
издательского дома  
группы компаний «Медфорум»

А. Синичкин  
(sinmed@mail.ru)

Руководитель проекта И. Климова  
(terapevt@webmed.ru)

**Редакция журнала**

выпускающий редактор В. Павлова  
журналист А. Лозовская

медицинский редактор Л. Головина  
ответственный секретарь

И. Репина  
корректор Е. Самойлова

дизайнер Т. Афонькин  
подписка и распространение

Т. Кудрешова  
(podpiska@webmed.ru)

**Главный редактор журнала**  
**Ю.А. Карпов**

**Научный редактор номера**  
**М.Г. Бубнова**

**Редакционный совет**

О.В. Аверков, М.Г. Бубнова (Москва)  
А.С. Галявич (Казань)

С.Р. Гиляревский (Москва)  
Д.В. Дупляков (Самара)

В.С. Зодионченко (Москва)  
Ж.Д. Кобалава (Москва)

Г.В. Матюшкин (Красноярск)  
В.Б. Мычка (Москва)

Д.В. Небиеридзе (Москва)  
С.В. Недогода (Москва)

О.Д. Остроумова (Москва)  
Е.П. Панченко (Москва)

В.И. Подзолков (Москва)  
Ж.М. Сизова (Москва)

В.В. Скибитский (Краснодар)  
Р.И. Стрюк (Москва)

С.Н. Терещенко (Москва)

А.И. Черникова (Ростов-на-Дону)  
И.И. Чукаева (Москва)

Издательский дом  
группы компаний «Медфорум»

127422, Москва,  
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3

Тел. (495) 234-07-34  
www.webmed.ru

Издание зарегистрировано  
Федеральной службой по надзору  
за соблюдением законодательства

в сфере массовых коммуникаций  
и охране культурного наследия

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Отпечатано в ООО  
«Немецкая фабрика печати»

тираж: 15 тыс. экз.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

# Содержание

## Люди. События. Даты

Владимир Якусевич: «Внедрение наиболее современных методов диагностики и лечения в России, достаточно быстрое в столице, сильно запаздывает в регионы» 4

## Тема номера: Профилактика ССЗ

М.Г. Бубнова. Современная профилактика заболеваний, связанных с атеросклерозом: возможности статинов 11

И.В. Фомин, Д.С. Поляков, Ю.В. Бадин. ЭПОХА: АГ и ИБС как основные причины ХСН 16

Д.М. Аронов. Успехи и проблемы кардиореабилитации в России 22

М.Г. Бубнова. Интерполяция некоторых положений Европейских рекомендаций по реваскуляризации миокарда 2010 года на ежедневную практику поликлинического врача 29

А.Г. Евдокимова, В.В. Евдокимов, Е.В. Коваленко, Н.В. Чуркина. ИАПФ в прерывании сердечно-сосудистого и кардиоренального континуума пациента с артериальной гипертонией 36

М.Г. Бубнова, В.Б. Красницкий. Бета-адреноблокаторы в клинической практике 42

В.Б. Красницкий, И.В. Кузнецова, М.Г. Бубнова. Современные антагонисты кальция: органопротективные и сердечно-сосудистые профилактические эффекты 52

## Профилактика макрососудистых осложнений

М.Н. Мамедов, М.Н. Ковригина, Е.А. Поддубская. Метформин – единственный препарат для одновременной профилактики осложнений СД и ССЗ 60

## Аспекты профилактики

Н.В. Перова, М.А. Хучиева. Растительные стеринны и станолы в профилактике болезней системы кровообращения 64

Г.Я. Масленникова, Р.Г. Оганов. Кофе и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний 70

## Клинические исследования

В.А. Метельская, Л.Р. Газданова, И.Е. Колтунов. Влияние курения на плейотропные эффекты симвастатина при лечении больных ИБС с гиперлипидемией 72

А.Л. Верткин, Н.О. Ховасова, Е.А. Петрик, О.Ю. Аристархова, Е.В. Адонина. Новые возможности применения корректоров метаболизма в клинической практике 78

М.Г. Бубнова, Е.В. Сеченова, Д.М. Аронов. Оценка эффективности ранней комплексной постстационарной реабилитации больных КБС после вмешательств на коронарных сосудах на диспансерно-поликлиническом этапе 86

## Школа здоровья

А.В. Концевая, Е.Ю. Спивак, А.М. Калинина. Социально-экономическая эффективность Школ здоровья для больных ИБС в первичном звене здравоохранения 92

## Лекции для врачей

Л.В. Ромасенко. Лечение гипертонической болезни, осложненной тревожными состояниями 98

## Медицинский форум

Острая сердечная недостаточность 2010: что изменилось 104

Пациент с хронической сердечной недостаточностью: выбор лекарственной терапии 116

III съезд кардиологов Приволжского федерального округа 124

Лечение острого коронарного синдрома в Приволжском федеральном округе 130



## Владимир Якусевич: «Внедрение наиболее современных методов диагностики и лечения в России, достаточно быстрое в столице, сильно запаздывает в регионы»



*Сегодня проблеме лечения артериальной гипертензии, ИБС, сердечной недостаточности здравоохранение уделяет должное внимание. Современная медицина располагает колоссальным арсеналом лекарственных средств. Специализированные медицинские учреждения и кардиологические отделения в многопрофильных больницах оснащаются новейшим оборудованием. Но почему распространенность сердечно-сосудистой патологии по-прежнему остается высокой, и умеют ли врачи правильно лечить сердечные недуги – об этом и многом другом в интервью нашему изданию рассказал доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, председатель Ярославского отделения Общества по кардиосоматической реабилитации Владимир Валентинович Якусевич. Профессор отметил важность профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и комплексной реабилитации больных с сердечно-сосудистой патологией. «Первейшая задача – то, что создано в мировой и отечественной кардиологии, довести до уровня первичного звена здравоохранения. И конечно же, до населения, которому пока есть дело до чего угодно, только не до собственного здоровья», – резюмировал В.В. Якусевич.*

**– Владимир Валентинович, по какому принципу строится терапия у людей, перенесших инфаркт миокарда или ишемический инсульт?**

– Оба заболевания во многом определяются предшествующим наличием у пациентов так называ-

емых факторов риска. Важнейшими из них являются атеросклероз соответствующих сосудов (сердца, мозга), повышенное артериальное давление, повышенная свертываемость крови и нарушения углеводного обмена (нарушение утилизации глюкозы, диабет). Кроме того,

такие социальные факторы, как курение, избыточный вес, малоподвижный образ жизни, также существенно влияют на риск развития этих заболеваний.

Отсюда вытекает стратегия лечения, которая предполагает после проведения экстренных меро-

## Врач и общество

приятый в первые часы сердечно-сосудистой катастрофы назначение пациенту лекарственных препаратов, доказанно влияющих на отдаленный прогноз, как жизни, так и повторного острого события. Важно, что лекарственная терапия должна сочетаться с устранением бытовых факторов риска – сбалансированной диетой, дозированными физическими нагрузками и, безусловно, отказом от курения. Кстати, ни один из современных препаратов для лечения сердечно-сосудистой патологии не позволяет снизить риск ее развития и прогрессирования в большей степени, чем избавление от табака.

### – Какой комплекс препаратов существует для подобной терапии?

– Назначаются препараты, нормализующие липидный обмен, обычно из группы статинов (симвастатин, аторвастатин и др.), лекарства, снижающие потребность миокарда в кислороде и доказано уменьшающие риск внезапной смерти у больных инфарктом миокарда – бета-адреноблокаторы (прежде всего метопролол), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (рамиприл, периндоприл и др.) – это многофункциональные препараты, влияющие на большой ряд патогенетических механизмов и дезагреганты, препятствующие образованию новых тромбов, – аспирин, клопидогрель и прасугрель. Следует отметить, что долгосрочное лечение пациентов, перенесших острый инфаркт либо инсульт, не идентично и определяется в каждом случае лечащим врачом в зависимости от формы, тяжести, течения, наличия осложнений болезни и, конечно, индивидуальными особенностями пациента. Если для пациента с инфарктом миокарда терапия бета-адреноблокаторами показана в большинстве случаев, то при нарушении мозгового кровообращения они применяются гораздо реже. В свою очередь аспирин и

клопидогрель назначаются практически всем пациентам с вышеуказанными формами сосудистых расстройств. Наконец, в арсенале врача имеется еще ряд лекарственных средств, назначаемых по индивидуальным показаниям.

### – С чем обычно связаны риски повторных сердечно-сосудистых событий?

– Основным риском является то, что, к сожалению, у нас в стране нередки случаи, когда пациент не следует назначениям врача. Виной тому множество факторов. В первую очередь, у нас в принципе отсутствует культура отношения к собственному здоровью. Во-вторых, лечение сердечно-сосудистых заболеваний – это сравнительно долгий процесс, и пациенты не всегда отождествляют улучшение состояния с назначенной терапией. В результате – практически сразу после улучшения самочувствия пациент прерывает курс лечения, не понимая того, что этим только еще больше усугубляет свое состояние. Ну и в третьих, все мы понимаем, что сердечно-сосудистым событиям больше подвержены люди старшей возрастной группы, хотя специалисты признают, что в последние годы болезнь стремительно молодеет. Это люди предпенсионного и пенсионного возраста, зачастую – с ограниченными финансовыми возможностями. И, к сожалению, им часто бывает просто недоступен полный курс лечения.

### – Есть ли выход из ситуации?

– Выход есть всегда. Сейчас государство делает многое для привития культуры здорового образа жизни, пропаганды бережного отношения к своему здоровью. Отрадно, что активно подключаются к этому вопросу СМИ и общественные организации. Есть надежда, что открывшиеся по всей стране Центры здоровья с одной стороны несколько снимут нагрузку с районных терапевтов, а также будут способствовать выявлению заболе-

ваний на ранних стадиях, когда еще возможно избежать возникновения сердечно-сосудистых событий путем коррекции образа жизни пациента. Если же говорить о терапии уже после сердечно-сосудистого события, то я считаю, что врач должен не только назначать правильное медикаментозное лечение, но и обращать внимание на социальный статус больного, чтобы стоимость препарата позволяла довести назначенный курс до конца.

Во всем мире стремятся максимально снизить затраты на лечение и сделать современные препараты доступными для большинства пациентов. Поэтому через определенный промежуток времени после появления любого нового лекарственного средства на фармацевтическом рынке появляются его копии – так называемые препараты-дженерики. И здесь важный момент: к сожалению, часто имея идентичную оригиналу химическую формулу, эти препараты могут отличаться по биодоступности и в той или иной степени по клиническому эффекту. Поэтому очень важно каждую копию сопоставить с инновационным препаратом в корректных научных исследованиях. И если врач действительно профессионально подходит к своей работе, он обязан в этом разбираться.

Например, жизненно необходимый после операций на сердце клопидогрель уже имеет в России 6 зарегистрированных копий, в частности, препарат Эгитромб. Он изучен в Канаде по своим фармакокинетическим параметрам, которые оказались схожими с параметрами оригинала. Прошел он и сравнительное клиническое испытание в России, которое подтвердило его одинаковое влияние с оригиналом на агрегацию тромбоцитов, то есть на блокаду первичного механизма свертываемости крови. При этом, он в 3–4 раза дешевле оригинального лекарственного средства, что расширяет возможность его применения. И подобные примеры можно привести по каждому препарату,



## Врач и общество

назначаемому пациентам с кардио-васкулярной патологией. Однако я должен напомнить, что кардиотропные препараты может назначить только специалист, а самостоятельный прием даже безусловно показанного лекарства может привести к необратимым негативным последствиям.

### **– Какие меры профилактики следует принимать, чтобы минимизировать риск сердечно-сосудистых заболеваний?**

– Следует различать первичную и вторичную профилактику ССЗ. Все вышеизложенное как раз и направлено на вторичное предотвращение грозных сердечно-сосудистых расстройств. Если же говорить о первичной профилактике, то, боюсь, не буду оригинален. Здоровый образ жизни, отказ от курения, умеренные физические нагрузки, соблюдение общеизвестных диетических (ограничение холестеринасодержащих продуктов, потребление большого количества овощей и фруктов, морской рыбы, морепродуктов, замена животных жиров растительными) и режимных мероприятий – за последнее столетие ничего лучшего не придумано. Несоблюдение этих условий нельзя заменить никакой «кремлевской таблеткой» и множеством пищевых биодобавок, которые широко рекламируются в СМИ как панацея от всех болезней.

### **– На что нужно обратить внимание, чтобы избежать дальнейшего развития заболевания?**

– Если уже появились клинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы (приступы сжимающих болей за грудиной, особенно связанных с физической нагрузкой, головная боль и/или головокружение, одышка, сердцебиение, перебои в работе сердца) необходимо немедленно обратиться к специалисту.

На доклинической стадии следует регулярно проходить профилактические осмотры. Важно также овладеть методами самоконтроля

состояния сердечно-сосудистой системы – следить за частотой пульса (в покое у здорового человека она обычно не превышает 70 уд/мин), важен самоконтроль артериального давления (его стойкий подъем выше 140/90 мм рт. ст. – уже повод для беспокойства), лицам после 40 лет следует периодически проверять уровни сахара и холестерина в крови. Особое внимание этим простым методам должны уделять люди, имеющие неблагоприятный семейный анамнез, то есть родственников, страдающих тяжелыми заболеваниями сердца и сосудов.

Еще раз подчеркну, что устранение бытовых и социальных факторов риска во многом влияет на распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в любой популяции.

К сожалению, Россия по-прежнему числится в числе мировых лидеров по заболеваемости и смертности от кардиопатологии. Нельзя отрицать, что в последние годы были разработаны достаточно эффективные программы снижения этих показателей, однако их реализация на местах оставляет желать лучшего. Простой пример: в Ярославле с недавних пор функционируют два федеральных сердечно-сосудистых центра, которые должны аккумулировать всех больных с острой коронарной и цереброваскулярной патологией. Одновременно существовавшие до этого блоки интенсивной терапии кардиологических отделений других городских больниц перестали снабжаться средствами первой линии для лечения больных с острым инфарктом миокарда (тромболитиками). Более того, отныне кардиологическим отделениям города предписано не госпитализировать больных с острым коронарным синдромом, а немедленно переправлять их в сосудистые центры. То есть, если раньше житель Ярославля, у которого развился острый инфаркт миокарда, мог получить специализированную помощь в ближайшем кардиологическом отделении, то сегодня его везут через три больницы в четвер-

тую. При этом отметим, что только в одном из двух функционирующих в Ярославле центров больному могут провести срочное оперативное вмешательство. Во втором – объем консервативной терапии не отличается от того, который десятилетиями оказывался в блоках интенсивной терапии других больниц города. Доходит до смешного (когда бы не было так грустно). В специализированном кардиологическом отделении у пациента, поступившего в плановом порядке, развивается острый коронарный синдром. Дежурный врач, оказав помощь практически только в догоспитальном объеме (других возможностей у него просто нет), должен договориться с сосудистым центром о переводе, оформить направление, спустить больного в приемный покой, вызвать бригаду скорой помощи и, пожелав больному выздоровления, отправить его с глаз долой. Профессионалам понятно, что даже полчаса задержки с проведением реваскуляризационных процедур ухудшает прогноз у такого больного. В действительности на это уходит не один час. Еще смешней, когда через 3–4 часа больного переводят обратно, поскольку время для тромболитика упущено, а лечение больного, не нуждающегося в этой процедуре, в задачи сосудистых центров не входит. Наконец, появление сосудистых центров лишило жителей большинства районов области возможности получать помощь на месте. Так, житель г. Переславля Залесского (42 тыс. населения) при диагнозе «острый инсульт» должен госпитализироваться не в центральную районную или городскую больницу по месту жительства, а в областной сосудистый центр в 130 км от Переславля.

Не хочу быть превратно понятым и всячески приветствую появление новых центров оказания высокотехнологической помощи, но совершенно не понимаю, зачем при этом разрушать структуры, уже доказавшие свою эффективность.

### **– Как Вы оцениваете профессиональный уровень врачей-**



## Врач и общество

### кардиологов, особенно в регионах?

– Профессиональный уровень врача любой специальности регулярно оценивают аттестационные комиссии. Говорить о некоем среднем уровне подготовки специалистов по России в целом аналогично вычислению средней температуры по больнице. Мое мнение, что в целом профессионализм кардиологов Ярославля достаточно высок, чему в немалой степени способствовал открытый доступ к новинкам медицины через Интернет, периодику и большое количество конференций. Другой вопрос, что сегодня отмечается существенный разрыв между понятиями «знаю» и «реально могу». О необеспеченности большинства врачей необходимым минимумом диагностических возможностей, а пациентов современными лекарственными средствами и немедикаментозной помощью написаны горы статей, и ситуация на мой взгляд не сильно изменилась за последние годы. Сегодня от доктора требуется прежде всего выполнение стандартов лечения. Такие стандарты имеются в большинстве стран и представляют собой необходимый минимум выполнения существующих клинических рекомендаций. У нас же стандарты, которые составляются

непонятно кем и как, не только не учитывают последние достижения науки, но часто противоречат экспертным заключениям о пользе и безопасности того или иного метода. Например, в стандарте по оказанию специализированной помощи больным с диагнозом хронической сердечной недостаточности в качестве противоаритмических препаратов фигурируют атенолол и пропафенон, а как антигипертензивное средство – верапамил. Достаточно ознакомиться с аннотациями на эти лекарства, чтобы убедиться, что пациентам с ХСН они противопоказаны. Таких примеров можно привести немало и не только в области кардиологии.

Хотелось бы ошибиться, но думаю, что пока кардиолог, доктор наук будет возглавлять в России министерство сельского хозяйства, а в Минздравсоцразвития ключевые решения будут принимать лица без медицинского образования, существенных прорывов в этой области ожидать не следует.

**– Как участник Форума «Кардиология» предыдущих лет, могли бы Вы рассказать, что, на Ваш взгляд, дает кардиологам участие в мероприятиях такого рода?**

– Я считаю это мероприятие одним из важнейших в системе

профессиональной подготовки кардиологов, наряду с ежегодным Национальным Конгрессом. На Форуме практический врач получает возможность слушать лекции ведущих специалистов – как российских, так и зарубежных. Он может самостоятельно сопоставить различные, иногда альтернативные точки зрения и выбрать наиболее убедительную и соответствующую его собственному клиническому опыту. Важно, что на Форуме освещаются самые последние новости основных европейских и американских конгрессов, определяются пути дальнейшего развития кардиологии. Другой вопрос, что внедрение наиболее современных методов диагностики и лечения в России, достаточно быстрое в столице, сильно запаздывает в регионах преимущественно по экономическим причинам. Поэтому как бы ни были убедительны доказательства эффективности алискирена, прасугреля, дабигатрана или бозентана в различных клинических ситуациях лечение ими пациентов в регионах откладывается на неопределенно долгий срок. Вместе с тем еще раз подчеркну, что Форум является важнейшим звеном в цепи непрерывного последипломного образования врачей. ☺

*Материал подготовила В. Павлова*

## Справка

### **ЯКУСЕВИЧ ВЛАДИМИР ВАЛЕНТИНОВИЧ,**

*зав. циклом ФПДО кафедры клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации*

Выпускник Ярославского медицинского института 1974 г. Врачебную деятельность начал в качестве врача станции скорой медицинской помощи Ярославля (1974–1977 гг.) В 1977–1980 гг. обучался в аспирантуре на кафедре факультетской терапии. С 1980 г. работает в Ярославском медицинском институте (академии), с 2003 г. возглавляет курс последипломного образования кафедры.

Автор более 250 научных работ по актуальным проблемам ревматологии, гемореологии, кардиологии и клинической фармакологии, подготовил 1 доктора и 12 кандидатов медицинских наук.

Является официальным лектором ВНОК, возглавляет Ярославское отделение Общества по кардиосоматической реабилитации.

В 1996 г. организовал один из первых в России Центров клинических исследований эффективности и безопасности лекарственных средств, который продолжает возглавлять в настоящее время.

Член правления Всероссийской научной ассоциации исследования артериальной гипертонии им. Г.Ф. Ланга и А.Л. Мясникова (в 2008–2009 гг. ее президент).



### Высота живота определяет степень риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний

Замеры высоты живота лежащего на спине человека могут определить степень риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно исследованию шведских ученых из Упсальского университета и Каролинского института, этот метод намного лучше традиционного определения объема талии и индекса массы тела. Для женщин критическая граница – 20 см, для мужчин – 22 см от лежачей поверхности до верхней точки живота.

Исследования, основанные на данных, полученных от 4 тыс. мужчин и женщин в возрасте за 60 лет показали, что наиболее опасными жировыми отложениями на животе являются те, что обладают большей твердостью и не скатываются по сторонам в лежачем положении. Это и навело ученых на мысль об измерении высоты вздымающегося живота для определения фактора риска.

«Мы первые в мире, кто связал уровень живота с присутствием в организме вредных веществ, таких как липопротеиды низкой плотности, с изменением сахара в крови и другими нарушениями обмена веществ, способствующими развитию сердечно-сосудистых заболеваний», – считает доцент Упсальского университета Ульф Рисерус. Он советует людям с большими жировыми отложениями на талии похудеть хотя бы на пару килограммов.

Источник: ИТАР-ТАСС

### Всероссийский конкурс для лучших врачей России приобрел статус правительственного мероприятия

Всероссийский конкурс «Лучший врач года» проводится с 2001 года. Он учрежден с целью повышения значимости медицинской профессии, а также награждения выдающихся врачей и медработников. Этот конкурс стал своего рода медицинским «Оскар» – признанием и наивысшей оценкой врачебного дела.

Лауреатам в торжественной обстановке вручается хрустальная фигура богини здоровья Гигеи, чаши и змеи, а также диплом и денежная премия.

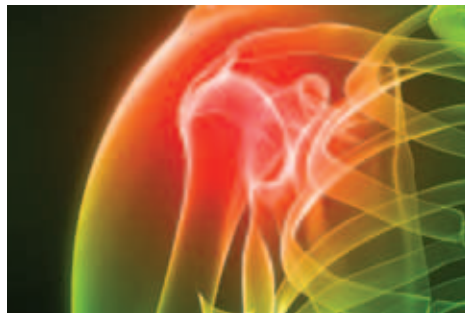
Финальный отбор кандидатов на звание «Лучший врач года» осуществляет Центральная конкурсная комиссия Минздравсоцразвития России. В ее состав под председательством министра входят главные внештатные специалисты Минздравсоцразвития, академики РАМН, руководители ведущих научно-исследовательских институтов.

С каждым годом конкурс приобретает все больший масштаб, расширяется география участников, растет количество номинаций. С 2010 года премия «Лучший врач года» приобрела статус правительственного мероприятия. Звание «Лучший врач» было присвоено участникам в 30 номинациях.

В этом юбилейном году Председатель Правительства РФ Владимир Путин подписал постановление «О единовременном денежном поощрении лучших врачей» с целью стимулирования их профессиональной деятельности и распространения передовых форм и методов работы в медицине. Всероссийский конкурс пройдет уже по 40 номинациям, среди которых, разумеется, самая интересная для нашего журнала – «Лучший кардиолог».

Источник: АМИ-ТАСС

### Обезболивающие средства повышают риск сердечного приступа



Исследователи предупреждают, что обезболивающие лекарства, отпускаемые без рецепта врача, могут удвоить или утроить риск сердечных приступов и инсультов у ряда людей. К группе риска относятся пожилые люди с артритом, имеющие проблемы с сердцем, которые принимают лекарства регулярно и в больших дозах.

Ученые в Швейцарии проанализировали 31 исследование с участием 116429 пациентов для оценки сердечно-

сосудистых рисков, связанных со всеми нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Результаты показали, что ибупрофен увеличивает риск инсульта в три раза, а диклофенак и эторикоксиб – в четыре раза повышают вероятность смерти в результате сердечного приступа.

Всего ученые исследовали действие семи препаратов. Наименее вредным среди них оказался напроксен, однако он может вызвать раздражение желудка, в связи с чем потребует назначения нового препарата с противодействующим эффектом.

Один из наиболее широко распространенных НПВП – аспирин – не был включен в данное исследование. Однако, по мнению ученых, в больших дозах (более одного грамма в день) он способен привести к увеличению риска развития инфаркта и инсульта аналогично прочим средствам.

Источник: medicine.newsru.com



## Комбинированная терапия АГ более эффективна

Результаты нового исследования, в котором приняли участие 1250 пациентов с высоким артериальным давлением, были опубликованные в издании The Lancet и, как считают специалисты, способны изменить методы лечения недуга, который является основным фактором риска развития инфарктов и инсультов. Обычно пациентам назначают один препарат, а спустя месяцы – если потребуется – еще один дополнительно.

Однако результаты нового исследования свидетельствуют, что лучше начинать лечение сразу двумя препаратами одновременно, поскольку такая стратегия может привести к более быстрому и эффективному контролю давления с меньшим количеством побочных эффектов. Выяснилось, например, что лечение комбинацией препаратов алискирена и амлодипина на 25%

более эффективно, чем каждым из них по отдельности. Ученые полагают, что последовательный прием этих препаратов нейтрализует их отдельные эффекты.

Профессор Моррис Браун из Кембриджского университета отметил, что это исследование ломает стереотипный подход к лечению гипертонии. «Большинству пациентов теперь можно назначить одну комбинированную таблетку и знать, что они надежно защищены от инсультов и инфарктов», – сообщил он.

Источник: [innovanews.ru](http://innovanews.ru)



## В сезон новогодних праздников возрастает число смертей от инфарктов

Как установили специалисты из Университета Вандербилта в Нэшвилле (штат Теннесси), с середины декабря по конец января резко увеличивается число смертей от инфарктов и других сердечно-сосудистых заболеваний. По словам руководителя исследования кардиолога Кейта Черчвилла, которые процитировала телекомпания Си-эн-эн, в первую очередь это связано с обильными праздничными трапезами. «Непосредственно от столов с праздничными угощениями, как правило, прибывают в клиники пациенты с инфарктами», – констатировал он. Причем первый «звоночек» врачи получают во время любимого американцами праздника Дня благодарения в конце ноября, когда семейный ужин невероятно обильен – индейка, картошка-пюре, сладкий тыквенный пирог и многое другое, в том числе алкоголь. Именно в это время в клиники поступает большое число пациентов с сердечными заболеваниями и просто жалобами на боли в сердце.



В Рождество и Новый год многие госпитали специально берут в аренду дополнительные аппараты, стимулирующие сердечную деятельность, как утверждает Черчвилл. Учитывая это, врач советует людям, причем как больным, так и здоровым, стараться соблюдать привычный режим дня, питания и не отказываться от занятий физкультурой и спортом.

Источник: ИТАР-ТАСС

## У больных, перенесших инфаркт миокарда, повышен риск суицида

Результаты нового популяционного исследования типа «случай–контроль», проведенного в Дании, свидетельствуют, что у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), повышен риск совершения суицидов. Результаты исследования опубликованы online в журнале Circulation. В исследовании принимали участие 19857 пациентов в возрасте 40–89 лет, совершивших суицид с 1981 по 2006 год. Группу контроля составили 190058 человек. В течение первого месяца после сердечного приступа у пациентов с ИМ без психиатрического анамнеза риск суицида повышался в 3 раза при сравнении с лицами без ИМ и психиатрических заболеваний. У лиц с ИМ и ментальными заболеваниями в анамнезе риск суицида был в 64 раза выше при сравнении с группой контроля.

Источник: [www.cardioprevent.ru](http://www.cardioprevent.ru)



## Профилактика ССЗ – важное направление современной кардиологии

Лидирующие позиции ССЗ в структуре смертности населения России настоятельно указывают на необходимость улучшения профилактической помощи лицам без ССЗ, но уже с ФР (первичная профилактика), и большим с манифестированной кардиальной патологией (вторичная профилактика).

Первая ступень любого уровня профилактики (популяционной, индивидуальной, стратегии высокого риска) – изменение образа жизни человека: здоровое питание, достаточная физическая активность, отказ от курения. Решение этой проблемы, как и повышение мотивации пациента в стремлении продлить жизнь и улучшить ее качество, может быть успешным при организации Кабинетов здоровья и обучении в Школах для пациентов и их родственников. Основная причина недостаточной эффективности нашего лечения – отсутствие у больного понимания того, для чего он должен выполнять те или иные рекомендации и принимает те или другие средства.

Вторая ступень профилактического вмешательства связана с применением фармакотерапии на принципах доказательной медицины. Основы лечения таких распространенных в России заболеваний, как артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность (СН), разработаны и представлены в многочисленных международных и национальных рекомендациях. Определена схема лечебно-реабилитационной помощи пациентам, перенесшим инфаркт миокарда. Все шире для улучшения качества жизни и прогноза больных с острыми и хроническими формами ИБС применяется хирургическое лечение: чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и коронарное шунтирование (КШ). В 2010 году были опубликованы Европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда (ESC/EACTS Guidelines), в которых представлены показания к ЧКВ и КШ, а также алгоритм ведения пациента. Четко обозначена важность участия оперированных пациентов, в том числе после ЧКВ в программах кардиореабилитации и вторичной профилактики.

Решающий фактор улучшения прогноза жизни пациента, снижения риска смерти и сердечно-сосудистых осложнений – оптимальная медикаментозная терапия, включающая такие классы препаратов, как гиполлипидемические (статины), антиагрегганты (аспирин, клопидогрел), бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция.

Как изменить образ жизни? Как правильно выбрать препарат для пациента? Как снизить риск осложнений у больных с АГ, ИБС, СН, сахарным диабетом и курящих? Что дает кардиореабилитация и обучение в Школе больных ИБС? На страницах журнала вы найдете ответы на многие волнующие вас вопросы.

Очень надеемся, что опубликованные в номере журнала материалы окажутся полезными для вашей ежедневной практической деятельности.

*Научный редактор выпуска М.Г. БУБНОВА, д.м.н., профессор ФГУ «ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития РФ»,  
Вице-президент Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики, председатель рабочей группы по кардиопрфилактике ВНОК*

**Уважаемые коллеги!**  
*Настоящий номер журнала посвящен современным возможностям профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на всем протяжении сердечно-сосудистого континуума пациента: от факторов риска (ФР) до терминальных состояний.*



# Современная профилактика заболеваний, связанных с атеросклерозом: ВОЗМОЖНОСТИ СТАТИНОВ

Д.м.н., профессор М.Г. Бубнова

**А**теросклероз – основная причина развития ССЗ. Заболевание начинается в молодом возрасте и постоянно прогрессирует. Гемодинамически значимым считается уменьшение внутреннего просвета коронарной артерии (КА) на 50% и более, а сужение на 100% рассматривается как окклюзия КА. Выявление общих механизмов в процессе развития атеросклероза и тромбообразования привело к появлению в конце XX века термина атеротромбоз [1]. Именно тогда стало очевидно, что формирование, рост и разрыв атеросклеротической бляшки очень тесно связаны с активацией тромбоцитов, каскадом коагуляции и системой фибринолиза. Морфологически атеротромбоз – это бляшка с поврежденной (разрыв, трещины или эрозии) поверхностью, «прикрытой» тромботическими массами (тромбом). В конечном счете, именно атероматозная бляшка является причиной всех острых сосудистых катастроф.

Клинические проявления атеротромбоза зависят от локализации атеромы и размеров тромбов и реализуются в виде разнообразных форм ишемической болезни сердца (ИБС), мозговых инсультов, перемежающейся хромотой, абдоминальной жабы, признаваемыми наиболее частыми причинами смерти большинства жителей планеты.

В настоящее время хорошо известны факторы риска (ФР), обуславливающие развитие ате-

*Предполагается, что к 2030 году смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) вырастет до 24,2 млн случаев в год. В связи с этим остро стоит вопрос о совершенствовании профилактической стратегии, в том числе и в России, которая относится к странам высокого риска.*

росклероза и атеротромбоза. Это – артериальная гипертония (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС), курение, сахарный диабет (СД), наследственная предрасположенность, низкая физическая активность, ожирение.

Среди факторов, играющих первостепенную роль в атерогенезе, выделяют нарушения процессов синтеза и транспорта холестерина (ХС). Формирование атеросклеротической бляшки в артериях напрямую связано с повышением в крови содержания липопротеидов низкой плотности (ЛНП), способных модифицироваться в окисленные мелкие плотные частицы и доставлять в сосудистую стенку избыточное количество ХС. При появлении ГХС вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) увеличивается в 1,6 раза, но если ГХС выявляется у пациента с ССЗ, то вероятность развития ССО возрастает до 6 раз [2].

При лечении пациента, страдающего заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, следует не только проводить симптоматическую терапию (профилактика приступов сте-

нокардии, устранение болевого синдрома), но и решать стратегические задачи, выполняемые в рамках программ вторичной профилактики – снижение смертности, продление жизни, уменьшение риска развития осложнений, госпитализаций и потребностей в инвазивных вмешательствах.

## **Вторичная профилактика ССО в реальной клинической практике**

Анкетирование 87 врачей из 10 регионов России в многоцентровой клинической программе ПОРА (Программа Оценки эффективности симвастатина у пациентов с ИБС и/или сахарным диабетом 2 типа, 2008 г.) выявило интересные тенденции. Так, в четверку препаратов, которые врачами считаются наиболее важными для вторичной профилактики у больных ИБС, вошли: бета-адреноблокаторы (92%), антиагреганты (90,8%), статины (85,1%) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ, 67,8%). В то же время реально назначаемые врачами препараты распределе-



Таблица 1. Характер приема статинов больными ИБС/СД 2 типа в реальной клинической практике (программа ПОРА)

Характер приема статинов	Группы пациентов		
	Общая (n = 531)	Мужчины (n = 309)	Женщины (n = 222)
Никогда не принимали статины	19%	14%	25%
Получали статины когда-либо	81%	86%	75%
Регулярно принимают статины	38%	43%	29%
Принимают статины курсами	18%	17%	19%
Эпизодически	25%	26%	27%
Всего не лечатся статинами	62%	57%	71%

лись следующим образом: бета-адреноблокаторы (97,7%), ИАПФ (96,5%), антиагреганты (94,3%), пролонгированные нитраты (81,6%). При этом, статины пациентам высокого риска (при ИБС) врачи назначают только в 54% случаев, а 20% больных ИБС продолжают принимать фитопрепараты и витамины, не имеющие доказанной эффективности.

**Главный недостаток современной терапии – назначение врачами препаратов в неадекватных дозах,** и как следствие – недостижение целевых уровней ФР. Это напрямую связано с успехом или не успехом проводимых профилактических мероприятий против атеросклероза. Так, по данным программы ПОРА у больных ИБС/СД 2 типа были зарегистрированы средние значения следующих показателей:

- уровень артериального давления (АД) – 136/83 мм рт. ст. (при целевом уровне < 130/80 мм рт. ст.);
- уровень общего ХС – 6,26 ммоль/л (целевой уровень < 4,5 ммоль/л);
- уровень ХС ЛНП – 4,19 ммоль/л (целевой уровень < 2,5, а лучше < 2,0 ммоль/л);
- уровень частоты сердечных сокращений (ЧСС) – 70 уд/мин (целевой уровень 55–60 уд/мин).

Наихудшая ситуация складывается с назначением и подбором доз статинов, которые необходимо принимать (при отсутствии противопоказаний) каждому пациенту с ИБС независимо от исходного уровня ХС.

Анализ историй болезни пациентов с ИБС и/или СД 2 типа, включенных в Российскую программу ПОРА, показал кратковременность приема статинов (курсами или эпизодически) (табл. 1).

Женщины высокого риска чаще не принимают статины, чем мужчины, а также реже принимают их регулярно. Средние дозы назначаемых статинов и частота приема пациентами условно «максимальных» доз, представлены в таблице 2. Как видно, причиной недостижения целевого значения общего ХС и ХС ЛНП большинством пациентов является не только отсутствие постоянного приема статинов, но и назначение «не работающих» доз статинов.

**Почему сегодня так важно назначать статины и почему именно статины рассматриваются в качестве препаратов первого выбора?** Согласно существующим сегодня международным и российским рекомендациям первичную (в определенных ситуациях) и вторичную (во всех ситуациях) профилактику атеросклероза у большинства пациентов следует начинать именно с назначения статина [3–5]. Такой выбор обусловлен рядом объективных причин:

- статины эффективно снижают уровень атерогенного ХС ЛНП;
- нормализуют уровень атерогенных триглицеридов (ТГ) и антиатерогенного ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП);
- имеют большую доказательную

базу клинической эффективности в снижении риска развития атеросклероза, предотвращении его серьезных последствий и увеличения продолжительности жизни;

- позитивно влияют на несердечную патологию.
- Исследования последних лет демонстрируют четкую закономерность «чем выше риск ССО пациента – тем больше клиническая польза статинов». Для получения быстрого клинического эффекта, терапию статинами начинают рано, а у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) уже на первичном врачебном приеме. В данной ситуации показания к назначению статина не определяются полом пациента, возрастом, сопутствующей терапией, и даже уровнем ХС ЛНП в крови, т.е. статин назначается и при повышенном, и при нормальном ХС ЛНП.

Анализ эффективности статинов у 2564 пациентов КБС с экстремально низкими уровнями ХС ЛНП (менее 1,4 ммоль/л) показал заметное снижение риска смерти (улучшение выживаемости) на 49% (рис. 1) [6]. При этом использование статинов не ассоциировалось с повышением трансаминаз, рабдомиолизом или ростом злокачественных опухолей.

**К категориям очень высокого и высокого ССР относятся лица:**

- с любыми клиническими проявлениями коронарной болезни сердца (КБС) – стабильной и нестабильной стенокардией, инфар-

Таблица 2. Дозы статинов, принимаемые больными ИБС/СД 2 типа в реальной клинической практике (программа ПОРА)

Средние дозы статинов	Максимальные дозы статинов, назначаемые врачами в практике	Частота приема пациентами максимальных доз статинов (в процентах)
Ловастатин – 17 мг	20 мг	50%
Симвастатин – 17 мг	40 мг	3%
Аторвастатин – 13 мг	20 мг	28%
Розувастатин – 9 мг	10 мг	17%



- ктом миокарда, а также после реваскуляризации миокарда;
- с эквивалентами КБС – периферическим атеросклерозом (пережимающей хромотой), цереброваскулярной атеросклеротической болезнью (атеросклерозом мозговых артерий, транзиторной ишемической атаке, мозговым инсультом), аневризмой аорты, СД 2 типа и 1 типа с микроальбуминурией;
- без КБС, но при наличии двух и более факторов факторов риска или при значительном повышении уровня одного ФР, например, общего ХС до 8 ммоль/л и более, или ХС ЛНП до 6 ммоль/л и более, или АД 180/110 мм рт. ст. и более;
- имеющие близких родственников с ранним развитием заболеваний, обусловленных атеросклерозом (у родственников первой линии мужского пола < 55 лет и женского пола < 65 лет).

Большинству пациентов без ССЗ, но с величиной ССР выше 10% (по системе SCORE) уже необходимо принимать статины. Клиническая польза у пациента от назначения статина проявляется на любой стадии КБС (ИБС) и в любом возрасте. Как показано в исследовании PROSPER (Pravastatin in elderly individuals at of vascular disease), даже у пожилых пациентов (средний возраст 75,3 года) с высоким риском ССО назначение статина перспективно в отношении профилактики последствий атеросклероза: снижение риска смерти от КБС составило 24% [7].

### Липидснижающие цели профилактики

Первичной профилактической целью является снижение уровня ХС ЛНП в крови пациента и его жесткий пожизненный контроль. Проведенные в последние годы многоцентровые исследования установили клинически полезный (желаемый) уровень ХС ЛНП, к которому надо стремиться при приеме гиполипидемического средства: при высоком ССР – ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л (в российских рекомендациях < 2,0 ммоль/л), а при низком и среднем ССР – < 3,0 ммоль/л. Возможно, и эти пределы в полной мере не отражают той максимальной клиниче-

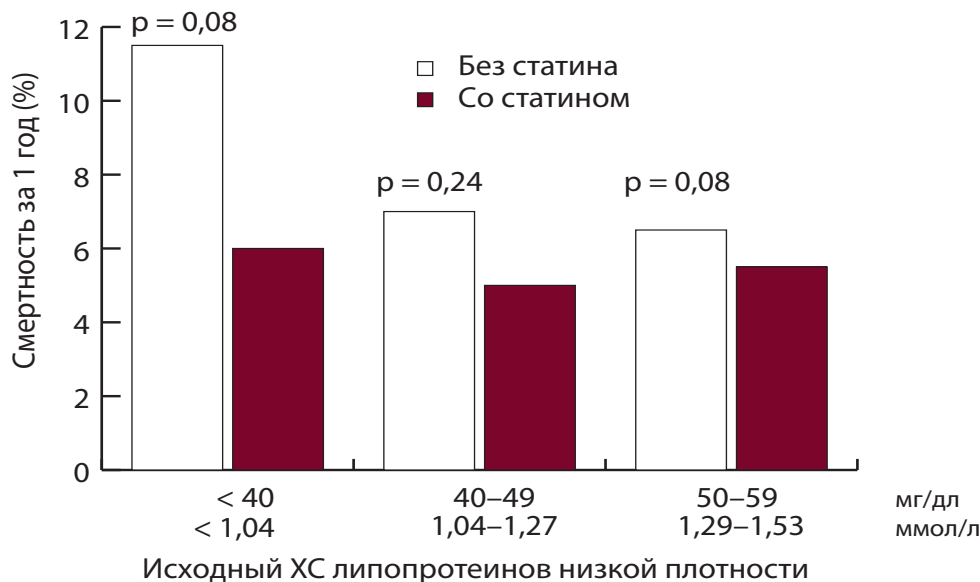


Рис. 1. Влияние статинов на смертность у пациентов с низким уровнем ХС ЛНП (< 1,55 ммоль/л)

ской пользы, которая обусловлена снижением концентрации ХС ЛНП на терапии статинами. Этим объясняется постоянное «ужесточение» целевых уровней липидов.

Появляется все больше доказательств того, что достижение целевого уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л с помощью терапии статинами имеет большие предпочтения для пациентов очень высокого риска: с острым коронарным синдромом (ОКС), КБС или другими атеросклеротическими заболеваниями, сочетающимися с множественными неконтролируемыми или плохо контролируемыми ФР (например, с курением), метаболическим синдромом. Данные метаанализа O'Keefe J.H. (2004) позволили определить уровень ХС ЛНП, при котором не происходит прогрессирование атеросклероза – 1,7 ммоль/л и ниже.

**Какую дозу статина выбрать при инициации терапии?** Согласно проведенным исследованиям оптимальной является доза статина, при которой концентрация ХС ЛНП в сыворотке крови снижается на 30–40%, что вызывает соответствующее снижение риска КБС в течение 5 лет. Существует и другая точка зрения. В канадских рекомендациях 2009 года по диагностике и лечению дислипидемий и профилактике ССЗ у пациентов любого (от высокого до низкого) уровня ССР снижение

концентрации ХС ЛНП должно достигать 50% и более от исходного значения [8]. Концепция терапии статинами: «чем ниже ХС ЛНП, тем лучше клинический эффект».

Решить проблему более быстрого достижения целевых уровней ХС позволяют препараты последней генерации, представляющие собой синтетические статины. В ряде сравнительных исследований (STELLAR, MERCURY I, II) розувастатин превосходил другие статины по своей гиполипидемической активности. В среднем уже на стартовой дозе (10 мг) он клинически значимо снижал (на 46%) концентрацию ХС ЛНП у большинства (70%) пациентов [9].

Такой выраженный холестеринснижающий эффект розувастатина позволяет врачу в амбулаторных условиях решать ряд проблем: избавляет от длительного титрования дозы препарата и обеспечивает быстрое наступление благоприятного эффекта, в результате сокращается количество визитов пациента к врачу и повышается приверженность пациента терапии.

В среднем снижение уровня ХС ЛНП составляет 52–63% для доз 10–40 мг соответственно [4]. Сильное холестеринснижающее действие розувастатина обусловлено выраженным (до 90%) блокированием (ингибированием) активности ключевого фермента синтеза ХС –



Таблица 3. Влияние терапии розувастатином (20 мг) на ССО в исследовании JUPITER

ССО	Группа		Снижение риска, %	P
	Плацебо	Розувастатин		
Смертельный и несмертельный инфаркт миокарда	68	31	54	0,0002
Смертельный и несмертельный мозговой инсульт	64	33	48	0,002
Потребность в реваскуляризации	131	71	46	0,0001
Нестабильная стенокардия	27	16	41	0,09
Реваскуляризация и нестабильная стенокардия	143	76	47	0,001

ГМГ-КоА-редуктазы, прежде всего в гепатоцитах, и продолжительным периодом его полувыведения (19 ч).

У розувастатина имеется достаточно выраженный (скорее дозозависимый) эффект снижения концентрации ТГ: от 20% на дозе 10 мг до 26% на дозе 40 мг, который особенно заметен у пациентов с гипертриглицеридемией (снижение ТГ на дозах 10–40 мг от 37 до 43%) [9, 10]. Концентрация ХС ЛВП при разных дозах розувастатина повышается от 7,7% до 9,6% (на фоне других статинов от 2,1 до 6,8%) [9].

Такое разностороннее влияние розувастатина на липидный спектр крови позволяет назначать его более широко в клинической практике: и при изолированной гиперхолестеринемии, и при комбинированных липидных нарушениях.

### Клинические цели профилактики

Пристальное внимание клиницистов к статинам и порой необоснованная негативная критика этих препаратов напрямую связаны с теми поразительными позитивными результатами по профилактике осложнений атеросклероза и КБС, которых удалось достичь только после их появления в клинической практике. Так, снижая в крови концентрацию ХС ЛНП на 30% на фоне приема статина, можно ожидать уменьшение объема атеромы на 3%, риска развития инфаркта миокарда на 33%, мозгового инсульта на 29%, ССО на 28% и общей смертности на 22%.

Эпидемиологические данные показали, что одновременное снижение уровня атерогенного ХС ЛНП на 1% и повышение концентрации антиатерогенного ХС ЛВП на 1% может дать уменьшение риска ССО (КБС) на 2% (при изменении только одного из этих показателей риск

уменьшается на 1%). Очевидно, что суммирование процентных изменений уровней ХС ЛНП и ХС ЛВП – лучший предиктор снижения ССР. Например, при снижении у пациента ХС ЛНП на рекомендуемые 40% и повышении ХС ЛВП даже на 10% появляется вероятность уменьшения риска ССО на 50%.

Клиническая польза розувастатина связана не только с его гиполипидемической активностью, но и с его плеiotропными свойствами: вазопротекцией, снижением окислительного стресса, подавлением асептического воспаления в стенке сосуда и атероме [11].

Противовоспалительные свойства статинов вызывают сегодня особое внимание, поскольку подтверждается наличие прямой взаимосвязи уровня ХС ЛНП с воспалительным процессом, за исключением стадии дестабилизации атеромы в период развития ОКС, где процессы асептического воспаления в атероме доминируют [11]. Маркером активности воспалительного процесса может выступать уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ). Противовоспалительная активность статина дозозависимая, например, при дозе розувастатина 10 мг концентрация СРБ снижается на 34%, при дозе 20 мг – на 40% [12].

Исследование JUPITER – первое крупное плацебо-контролируемое исследование эффективности первичной профилактики атеросклероза и его осложнений [13]. Оно показало ранний (менее 2 лет) достоверный эффект применения розувастатина в дозе 20 мг/сут у 8900 лиц без ССЗ и эквивалентов КБС в анамнезе с низким риском атеросклероза, с нормальным уровнем ХС ЛНП (критерий включения – менее 3,4 ммоль/л, исходное среднее значение в группах – 2,79 ммоль/л) и повышенный уровень СРБ (критерий

включения – 2 мг/л и более, исходное среднее значение в группах – 4,3 мг/л). По результатам исследования снижение количества всех сердечно-сосудистых событий составило 44% ( $p < 0,0001$ ), общей смертности – на 20% ( $p = 0,02$ ). Динамика других событий в исследовании JUPITER представлена в таблице 3. При этом следует отметить хорошую переносимость 20 мг розувастатина.

В национальных рекомендациях «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» (2009) указывается на значимость исследования JUPITER, открывающего широкие возможности для первичной профилактики ИБС и атеросклероза у лиц нормальным уровнем ХС ЛНП и повышенным уровнем СРБ [13].

### Антиатеросклеротические цели профилактики

Важнейшей задачей профилактики является непосредственное влияние на атерогенез: при вторичной профилактике – не только замедление, но и приостановление и даже регресс (обратное развитие) атеросклеротических процессов в артериях, при первичной профилактике – это предотвращение развития атеросклероза.

Первые исследования, изучающие возможность влияния статинов на процессы атерогенеза, появились в 1980-е годы, при этом эффективность статинов оценивалась посредством проведения повторных количественных коронароангиографических исследований. Однако коронароангиография имеет свои технологические ограничения. Так не ясно, что происходит с самой бляшкой под влиянием терапии (изменения просвета сосуда не отражают изменения размера бляшки из-за сосудистого ремоделирования), нет





**Таблица 4. Причины низкой приверженности больных ИБС/СД 2 типа терапии статинами в реальной клинической практике (программа ПОРА). Мнение 531 пациентов**

Причины низкой приверженности терапии статинами	% пациентов
Думает, что постоянный прием лекарств вреден и боятся побочных эффектов	33
Высокая стоимость препарата	32
Отсутствие симптомов при повышении ХС	29
Слишком много таблеток	25
Забывает принимать таблетки	21
Не знает, что необходим постоянный прием лекарств	17
Неэффективность ХС-снижающей терапии	9

представления об атеросклеротической бляшке, расположенной в толще стенки сосуда, ее составе. С 2000-х годов с появлением новых инструментальных технологий (внутрисосудистого ультразвука (ВСУЗИ), мониторинга толщины комплекса интима-медиа, метода ядерно-магнитного резонанса) началась новая эра в изучении влияния статинов на атерогенез и атерома-тозную бляшку.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании METEOR (Measuring effects on intima media thickness: an evaluation of rosuvastatin) изучали эффективность розувастатина в дозе 40 мг/сут в течение 24 месяцев у пациентов (всего 984 человек) с относительно низким риском развития атеросклероза по данным измерения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) [14]. После лечения розувастатином изменение максимальной ТКИМ во всех 12 сегментах сонной артерии (СА) было -0,0014 мм/год против +0,0131 мм/год в группе плацебо (разница -0,0145 мм/год,  $p < 0,001$ ), в сегменте общей СА -0,0038 мм/год против +0,0084 мм/год на плацебо (разница -0,0122,  $p < 0,001$ ), что указывало на регрессирование атеромы.

Иначе говоря, результаты исследования METEOR указали возможный путь к уменьшению количества пациентов с высоким риском в будущем – активное назначение статинов уже на стадии формирования атеросклеротической бляшки.

В открытом несравнительном исследовании ASTEROID (A Study To Evaluate the effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden) изучали влияние розувастатина в дозе 40 мг/сут на размер атеросклеротической бляшки КА при исполь-

зовании ВСУЗИ в течение 24 месяцев [15]. Достигнутый уровень ХС ЛНП в исследовании составил 1,6 ммоль/л. К концу исследования зарегистрировано достоверное снижение объема атеромы в наиболее пораженных сегментах КА. У 78,1%, т.е. у каждого второго пациента из трех, было продемонстрировано обратное развитие объема атеросклеротической бляшки. Причем, статистически значимое уменьшение объема атеромы наблюдалось в разных подгруппах: у мужчин и женщин, молодых и пожилых, пациентов с метаболическими нарушениями (диабет, ожирение) и без них, у больных с разным липидным спектром крови. Следует также отметить хорошую переносимость 40 мг/сут розувастатина пациентами.

Итак, показано системное влияние розувастатина на разных этапах атерогенеза: в исследовании ASTEROID – у пациентов с верифицированным атеросклерозом коронарных артерий и высоким риском ССО, а в исследовании METEOR – у пациентов с начальными признаками атеросклероза и относительно низким риском ССО.

### **Практические аспекты применения статинов**

Очевидно, уже настало время, когда статины в силу своей доказанной клинической эффективности и безопасности следует рассматривать как стратегически важные для сохранения и улучшения качества жизни препараты.

Сегодня врачу необходимо преодолевать существующие барьеры «недоверия» и «боязни» побочных эффектов статинов, мотивируя пациентов к постоянному приему

препаратов. При выборе статина следует учитывать соотношение «эффективность – стоимость». В клинической программе ПОРА, выполняемой в реальной практике, спрашивали пациентов, страдающих ИБС/СД 2 типа ( $n = 531$ ), почему они принимают статины так редко или вообще не принимают их, несмотря на рекомендации лечащего врача? Как видно из таблицы 4, главные причины: каждый третий пациент считает, что у статинов высокий риск побочных эффектов, каждый третий пациент отказывается от приема препаратов из-за высокой стоимости, 29% забывают принимать статины, поскольку не имеют симптомов повышения ХС. Очень тревожный сигнал – пациенты не понимают необходимости контроля уровня ХС при отсутствии клинических симптомов, и считают, что для них более важно принимать другие препараты, на самом деле имеющие второстепенное значение.

**Что делать?** Вести разъяснительную работу, объяснять значимость приема статинов и назначать оптимальный по соотношению «эффективность – стоимость» препарат. Не так давно на фармацевтическом рынке появился новый генерик розувастатина – препарат Мертенил® (компания «Гедеон Рихтер»), который выпускается в дозах 5–40 мг. Мертенил® имеет доказанную биоэквивалентность оригинальному препарату.

Появление генерика розувастатина – препарата Мертенил® – позволит существенно расширить возможности врача при назначении статинов для контроля уровня липидов крови и профилактических целей, а также несомненно будет способствовать повышению приверженности пациентов терапии. ☺



ГОУ ВПО  
НижГМА  
Росздрава,  
Нижний  
Новгород

# ЭПОХА: артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца как основные причины ХСН

Д.м.н., профессор И.В. Фомин, Д.С. Поляков, Ю.В. Бадин

*Ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) являются основными причинами формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) в современной медицине [1, 2].*

В развитии ХСН также имеют большое значение клапанные пороки сердца, легочное сердце, кардиомиопатии [3–5] и нарушения ритма [6]. Однако основную роль, согласно данным эпидемиологических исследований, в развитии ХСН сегодня играет ИБС. Так, Teerlink J.R. [7] при анализе 31 эпидемиологического исследования по изучению распространенности ХСН определил как главную этиологическую причину заболевания в 50,3% случаев ИБС. В основных эпидемиологических исследованиях до 1990-х гг. по изучению ХСН конкурирующими этиологическими факторами были АГ и ИБС [8–10]. В эпидемиологических исследованиях после 1990-х гг. конкурирующими этиологическими факторами стали ИБС и кардиомиопатии [11].

По данным Framingham Heart Study [12] в 1971 году и New Zealand HF Study [13] в 1988 году, АГ оказалась основной этиологической причиной ХСН более чем у 70% и 60% больных соответственно. Через 20 лет в Framingham Heart Study в когорте пациентов с ХСН ИБС становится основной этиологической причиной среди 59% мужчин и 48% женщин. Но комбинация ИБС и АГ или присутствие одного из вышеназванных заболеваний встречалась в 90% случаев у больных ХСН. Изменение весомости этиологических причин формирования ХСН в Framingham Heart Study позволяет говорить о более эффективном лечении АГ в США, происшедшем за последние двадцать лет, и увеличении продолжительности жизни больных ИБС

[14]. Этот факт подтверждает эпидемиологическое наблюдение NHANES I, II и III, проведенное в США в течение тридцати лет, которое указывает, что в настоящее время АГ уступила ИБС как основной этиологической причине развития ХСН [15, 16].

Высокая эффективность лечения АГ и ИБС приводит к минимизации риска развития ХСН при АГ и увеличения риска от ИБС: так называемый перекрест весомости этиологических причин формирования ХСН за счет повышения эффективности терапии. Оставаясь самым агрессивным этиологическим фактором, ИБС становится главенствующей причиной развития ХСН у пациентов.

Было решено провести анализ весомости АГ и ИБС как двух основных этиологических причин (ИБС и АГ) в формировании ХСН и определить эффективность их лечения в репрезентативной выборке Европейской части РФ по данным исследования ЭПОХА 2007.

## **Материалы и методы**

В 2007 году было проведено Эпидемиологическое обследо-



вание больных в Европейской части России (ЭПОХА) (второй этап), позволившее выявить распространенность основных сердечно-сосудистых заболеваний в Европейской части РФ. Исследование охватило девять субъектов Европейской части России: Кировская, Нижегородская, Оренбургская, Рязанская и Саратовская области, Республики Татарстан и Чувашия, Пермский и Ставропольский края. В 2002 г. в исследовании приняли участие 286 врачей амбулаторно-поликлинического звена, которые обследовали 6780 семей. В исследование было включено 14548 респондентов. Данные, полученные в исследовании, можно экстраполировать на Европейскую часть РФ. Включение в репрезентативную выборку начиналось с возраста 10 лет.

Дизайн рандомизации представлен в журнале «Сердечная недостаточность» [17]. Для анализа выборки больных ХСН были определены мягкие и жесткие критерии постановки диагноза. К мягким критериям относились: наличие сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) (АГ, ИБС, перенесенные острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), перемежающаяся хромота, пороки сердца) и более тяжелой степени одышка при обычной ходьбе.

В сформированную группу респондентов включались пациенты с предположительным диагнозом ХСН I–IV функционального класса (ФК).

Для подтверждения диагноза ХСН был проведен госпитальный этап исследования. В ходе этого исследования респонденты, имеющие мягкие критерии ХСН, были госпитализированы в ЛПУ. Для верификации ФК ХСН у госпитализированных респондентов врачи стационаров кроме клинического осмотра проводили функциональное и инструментальное дообследование (ЭКГ, рентгенография грудной клетки, УЗИ сердца, тест 6-минутной ходьбы, вопросники клинического состояния). При наличии

симптомов ХСН и хотя бы одного положительного инструментального исследования, и положительного теста 6-минутной ходьбы диагноз ХСН считался подтвержденным.

На догоспитальном этапе карты-вопросники, заполняемые исследователями, включали в себя не только паспортные данные, анамнез, но и клиническое состояние на момент осмотра, данные измерения артериального давления (АД) в положении сидя на обеих руках, указывалась принимаемая терапия с уточнением доз препаратов. АГ диагностировалась в том случае, если при измерении на обеих руках уровень среднего АД был 140/90 мм рт.ст. и выше. Степень АГ определялась по уровню АД в соответствии с классификацией ВНОК 2010 [18]. Диагноз ИБС выставлялся с использованием вопросника ROSE [19] и анализа имеющихся на руках выписных документов и клинического осмотра (анализ в статье представлен по данным репрезентативной выборки Нижегородской области).

Анализ принимаемой лекарственной терапии у больных АГ и ИБС проводился с помощью опроса, при этом врачи-исследователи не имели права влиять на ответы респондентов, и в картах-вопросниках указывались только те лекарственные средства, которые указывал пациент и подтверждал факт приема препаратов для лечения ССЗ.

В карту заносились торговые названия лекарственных средств, доза и кратность их приема. Весь ряд лекарственных средств был разделен на рекомендованные ВНОК, и нерекондованные препараты (прочие).

Среди больных АГ эффективно лечеными считались пациенты, принимающие любое гипотензивное лекарственное средство и имеющие уровень АД ниже 140/90 мм рт. ст. Контролируемым АД у пациентов с АГ считалось в том случае, если исследуемый при обследовании имел АД ниже 140/90 и принимал постоянно хотя бы одно пролонгиро-

ванное гипотензивное средство в средней суточной дозе.

Для определения эффективности контроля АД у больных ИБС мы всех пациентов с ИБС разделили на четыре подгруппы: первая – применение препаратов базисной терапии ИБС в моно- или в комбинации: бета-блокаторы (ББ) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ); вторая – усиление базисной терапии рекомендованными ВНОК препаратами для лечения АГ (антагонистами кальция и/или диуретики); третья – применение базисной моно- или комбинированной терапии ИБС и прочих гипотензивных лекарственных средств; четвертая – применение только нерекондованных ВНОК гипотензивных лекарственных средств.

Эффективность контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) определялась для больных ИБС. Эффективный контроль ЧСС считался для больных ИБС ниже 70 уд/мин. Для пациентов, перенесших ИМ, тахикардия как фактор риска (ФР) расценивалась при ЧСС выше 60 уд/мин.

Комплаентность к терапии оценивалась по тактике приема гипотензивных препаратов, а именно: постоянно, курсами или при повышении АД.

Медицинская статистическая обработка проводилась с помощью программного продукта OPENOFFICE на кафедре внутренних болезней и сестринского дела ГОУ ВПО НижГМА Росздрава.

## Результаты и обсуждение

Основными этиологическими причинами развития ХСН в РФ являются АГ (88,0% случаев) и ИБС (59,0% случаев). При высокой распространенности среди пациентов с ХСН стабильной стенокардии (51,3% случаев) нами выявлено наличие очень низкой распространенности перенесенного ОИМ среди них (13,3% случаев), что говорит о низкой эффективности лечения данного осложнения ИБС и сохраняющейся высокой смертности от ОИМ.

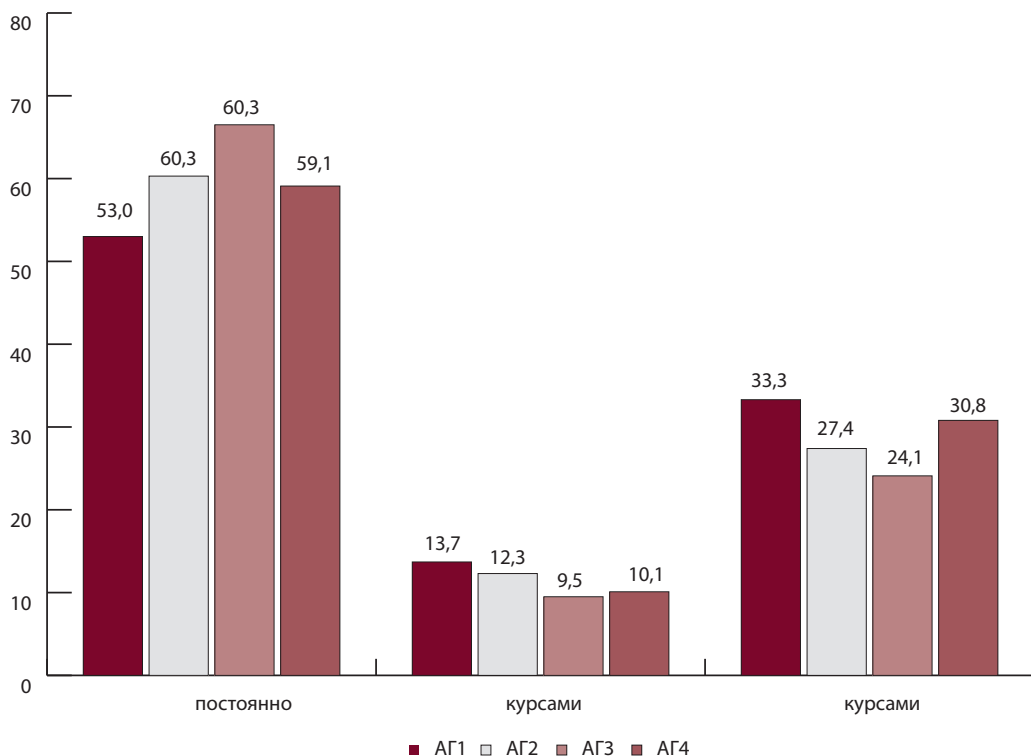


Рис. 1. Приверженность к терапии больных АГ в Европейской части РФ (ЭПОХА 2007)

Эти данные сравнимы с эпидемиологическими исследованиями 1970–80-х годов в Европе и США [16]. Можно утверждать, что современное лечение ОИМ в РФ остается настолько плохим, что требует незамедлительного вмешательства для изменения ситуации. Этот факт определил важность исследования эффективности терапии среди больных АГ и ИБС в репрезентативной выборке РФ для анализа ситуации в популяции в отношении профилактики формирования ХСН.

Так как установлено, что АГ является основным этиологическим фактором для формирования ХСН в популяции РФ, нами из выборки больных АГ была выделена группа пациентов, принимающих любые гипотензивные

лекарственные средства, в целях определения эффективности лечения данного заболевания. Она была представлена пациентами, достигшими целевого уровня АД, и исследуемыми, не достигшими искомой величины. Среди пациентов с АГ принимали гипотензивные препараты 66,4% респондентов, а среди них только 56,5% принимали гипотензивные средства постоянно. Эффективность лечения больных АГ составила 13,7% среди всей выборки больных АГ. При этом гендерных различий в эффективности терапии не было выявлено.

Была проанализирована комплаентность этих пациентов к гипотензивной терапии (рис. 1). Оказалось, что чаще всех постоянно принимали гипотензивные

препараты пациенты с уровнем АД, соответствующем 3-й степени АГ, и эта величина достигала 66,5%. Реже всего имели постоянную гипотензивную терапию пациенты с уровнем АД, соответствующего АГ 1-й степени – 53,0% (рАГ3/АГ1 = 0,01). Пациенты, имеющие вторую степень АГ, лечились постоянно в 60,3% случаев, что достоверно чаще против больных АГ первой степени (рАГ1/АГ2 = 0,048). Обращает на себя внимание, что среди больных, имеющих на момент осмотра целевой уровень АД, постоянно принимают гипотензивные лекарственные средства только в 59,1% случаев. Таким образом, комплаентность к терапии зависит от степени повышения АД: чем выше АД, тем чаще встречается тактика постоянного приема гипотензивной терапии.

Тактики лечения «при повышении АД» и «курсами» имели обратную зависимость от степени повышения АД. Среди пациентов с АГ 1-й степени 33,3% принимали лекарства при повышении АД и 13,7% – курсами, тогда как респонденты с АГ 3-й степени принимали гипотензивные препараты при повышении АД в 24,1% случаев, а курсами – в 9,5% случаев. В группе пациентов с АГ 2-й степени изучаемые тактики лечения занимали по частоте промежуточное положение и составили 27,4% и 12,3% соответственно. В группе пациентов, достигших целевого уровня АД, данные показатели соответствовали 30,8% и 10,1% случаев, что формирует предположение о более низкой средней степени повышения АД среди эффективно леченых больных АГ (каждый третий принимал лекарственные средства при повышении АД).

Таблица 1. Распространенность гемодинамических факторов риска ССЗ среди больных ИБС в репрезентативной выборке Нижегородской области

Фактор риска (%)	ИБС (1)			ИМ (2)		
	ИБС (1)	ИМ (2)	Р	ИБС (1)	ИМ (2)	Р
	Без базисной терапии			На фоне базисной терапии		
Повышенное АД	91,3	93,0	0,70 (1/2)	86,7	88,4	0,77 (1/2)
Тахикардия	81,4	95,2	0,09 (1/2)	71,4	72,3	0,09 (1/2)



Таблица 2. Средние уровни САД и ДАД среди больных ИБС и респондентов без ИБС в репрезентативной выборке Нижегородской области

Среднее АД	Нет ИБС (1)	ИБС (2)	ИМ (3)	p
САД, мм рт. ст. 0,19 (2/3)	127,8 ± 18,4	150,8 ± 22,2	147,9 ± 19,5	< 0,001 (1/2)
ДАД, мм рт. ст. 0,34 (2/3)	80,6 ± 10,7	89,9 ± 10,5	89,3 ± 9,3	< 0,001(1/2)

Была проанализирована частота контролируемости АД среди эффективно леченых пациентов. Оказалось, что только каждый пятый (22,2%) в этой группе принимал постоянно хотя бы одно пролонгированное гипотензивное средство (3,0% пациентов среди всех больных АГ). При изучении этой величины в зависимости от пола, выяснилось, что среди эффективно леченых мужчин принимали хотя бы одно пролонгированное гипотензивное средство в 22,4% случаев (3,1% от всей выборки мужчин больных АГ), а среди эффективно леченых женщин – 22,1% (3,0% от всей выборки женщин больных АГ) ( $p = 0,95$ ).

Еще один важный факт: в выборке респондентов, не имеющих сердечно-сосудистых осложнений, распространенность АГ составила 33,6% случаев и среди них только 9,3% респондентов имели целевой уровень АД на фоне терапии. Формируется патологическая закономерность – при отсутствии сердечно-сосудистых осложнений эффективность лечения АГ очень низкая. При наличии осложнений эффективность терапии АГ несколько повышается, но не выполняются требования постоянной (пожизненной) терапии, что становится базисом для формирования ХСН и сердечно-сосудистой смертности.

Сочетание двух основных этиологических причин (АГ и ИБС) будут выступать максимально агрессивно в формировании ХСН. Было обнаружено, что среди больных ИБС очень часто присутствовала АГ и имела очень высокую распространенность, которая составила 91,3% случаев. Такой же показатель был выявлен в выборке больных ИМ (93,0% случаев) ( $p = 0,70$ ) (табл. 1).

Тахикардия является отдельным самостоятельным фактором ухудшения прогноза больных ИБС, что провоцирует также ХСН. Среди пациентов с ИБС, не принимающих хрононегативных лекарственных средств, тахикардия как ФР была диагностирована у 81,4% больных (табл. 1). Среди больных ИМ этот показатель составил 95,2% случаев, что оказалось так же сопоставимым ( $p = 0,09$ ) с аналогичным показателем среди больных ИБС. Таким образом, наличие АГ или комбинация АГ и ИБС является наиболее агрессивными этиологическими причинами формирования ХСН.

Достижение целевого уровня АД на фоне любой гипотензив-

ной терапии у больных ИБС отмечалось в 13,3% случаев, а среди больных ОИМ – 11,6% случаев ( $p = 0,77$ ). Вероятнее всего, достижение целевого уровня АД произошло не за счет агрессивного контроля АГ как важного фактора риска, а было ассоциировано с назначением ББ и ИАПФ в рамках базисного лечения ИБС у данной категории пациентов.

Мы проанализировали средние уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД среди больных ИБС (табл. 2). Средний уровень САД в группе больных ИБС составил  $150,8 \pm 22,2$  мм рт. ст., тогда как уровень ДАД у них же в среднем составлял  $89,9 \pm 10,5$  мм рт. ст. Средние уровни САД и

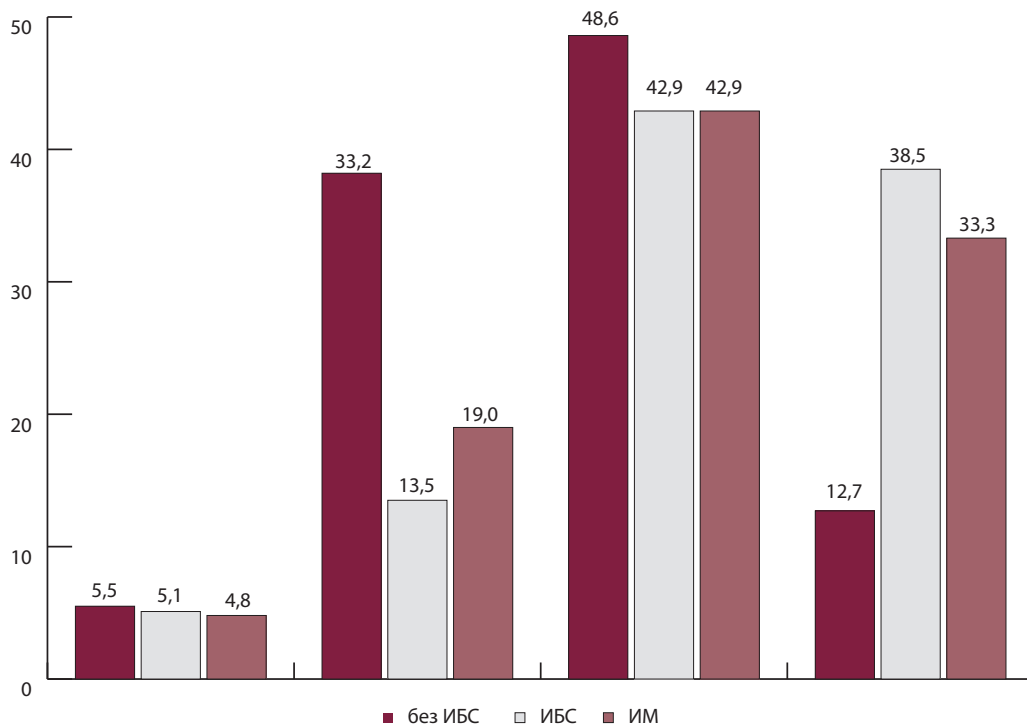


Рис. 2. Распространенность тахикардии среди больных ИБС в репрезентативной выборке Нижегородской области (ЭПОХА 2007)



ДАД у больных ИМ достоверно не отличались от таковых у больных ИБС ( $p = 0,19$  и  $p = 0,34$  соответственно). На популяционном уровне независимо от проводимой гипотензивной терапии оказалось, что среди больных ИБС уровень САД выше в среднем на 20 мм рт. ст., а уровень ДАД – на 10 мм рт. ст. по сравнению с выборкой респондентов без ИБС.

Наличие, особенно, повышенного САД приводит к большему риску формирования системного атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений, что было показано во многих международных исследованиях [4].

Медикаментозное урежение ЧСС у больных ИБС является одной из основных задач лечения. Данные представлены на рисунке 2.

В репрезентативной выборке исследуемых без ИБС брадикардия была диагностирована в 5,5% случаев. Почти все респонденты без ИБС (81,8%) имели нормальную ЧСС от 61 до 80 уд/мин. Тахикардия у респондентов без ИБС была диагностирована в 12,7% случаев. Наоборот, у больных ИБС распространенность тахикардии (более 70 уд/мин) составила 81,4% случаев, что оказалось достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще по сравнению с группой без ИБС. Оптимальная ЧСС у больных ИБС (50–70 уд/мин) отмечалась всего лишь в 18,6% случаев (до 60 уд/мин – 5,1% случаев и 60–70 уд/мин 13,5% случаев), что достоверно реже, чем среди респондентов без ИБС ( $p < 0,001$ ).

Наиболее неблагоприятная ситуация сложилась среди больных ИМ, не получающих терапию ББ. Эффективный контроль ЧСС отмечался всего лишь в 4,8% случаев. Все остальные варианты ЧСС для больных ИМ являются отдельным фактором риска ухудшения прогноза: ЧСС в диапазоне от 61 до 70 уд/мин была зарегистрирована у 19,0% респондентов, а тахикардия свыше 70 уд/мин – у 76,2% респондентов.

При сопоставлении частоты встречаемости тахикардии у больных ИБС и ИМ достоверных различий не было выявлено ( $p = 0,09$ ).

Различия между средней ЧСС группы больных ИБС ( $78,4 \pm 9,0$  уд/мин) и средней ЧСС группы респондентов без ИБС ( $73,3 \pm 7,4$  уд/мин) оказались статистически значимыми ( $p < 0,001$ ). Средняя ЧСС в группе больных ИБС и в группе больных ИМ ( $77,4 \pm 10,4$  уд/мин) достоверно не различались ( $p = 0,36$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что тахикардия имеет достоверно большую распространенность среди больных ИБС по сравнению с респондентами в выборке, а значит, предопределяет значительно худший прогноз респондентов с ИБС и может повлиять на формирование ХСН.

Среди больных ИБС прием ББ был отмечен нами у 44,1% респондентов (в 73,6% случаев – ежедневный длительный прием лекарственных средств, в 26,4% случаев – курсами). Мы выявили, что в группе больных стенокардией ритм реже 70 уд/мин отмечался лишь у трети респондентов (29,6% случаев).

Среди больных с ИМ в анамнезе, получавших терапию ББ, брадикардия ниже 60 уд/мин не достигалась ни в одном случае, а доля респондентов с ЧСС от 61 до 70 уд/мин составила сравнимую величину в выборке больных ИБС 27,3% случаев.

Таким образом, почти 2/3 больных ИБС несмотря на прием ББ не достигают оптимальных значений ЧСС. Сопоставив частотные распределения больных ИБС, не принимающих ББ, и указанные выше показатели достижения оптимальных значений ЧСС на фоне лекарственной терапии, мы вынуждены констатировать, что назначение ББ не оказывает влияния на прогноз больных ИБС на популяционном уровне.

Учитывая данные Khot U.N. (2003), мы могли ожидать, что распространенность АГ среди больных ИБС не превышала бы 50–60%. Однако в действительности было выявлено, что практически каждый больной ИБС имеет искомым фактором риска. Отсутствие эффективного контроля АД на популяционном уровне для больных

ИБС является мощным ФР формирования ХСН. Высокая частота встречаемости тахикардии (81,4% случаев) среди больных ИБС в условиях отсутствия приема ББ или других хрононегативных средств сама по себе предопределяет неблагоприятный прогноз данной категории респондентов. Вероятнее всего, сложившаяся ситуация обусловлена недостаточной обеспеченностью пациентов с ИБС квалифицированной врачебной помощью. На наш взгляд, мероприятия, направленные на коррекцию одного этого ФР значительно улучшили бы эпидемиологическую ситуацию в отношении изучаемого заболевания.

Учитывая мощный патогенетический потенциал гемодинамических ФР для больных ХСН, мы вынуждены признать, что подавляющая часть респондентов полученной нами выборки находится в зоне высокого риска развития неблагоприятного исхода. В то же время положительным моментом является то, что изученные ФР входят в категорию изменяемых (модифицируемых). Нам представляется, что агрессивная политика по воздействию на ФР с целью устранения, как со стороны самих пациентов, так и со стороны врачей, способна не только значительно улучшить прогноз жизни, но и значительно замедлить формирование ХСН.

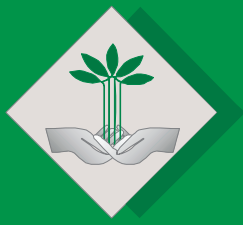
## Заключение

Основными этиологическими причинами формирования ХСН в РФ являются АГ и ИБС.

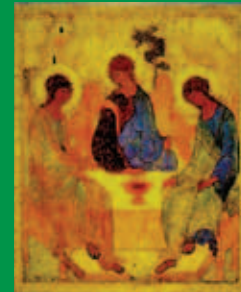
Комбинация двух этиологических причин наблюдается в 57,2% случаев среди больных ХСН.

Отсутствие эффективного контроля АД на популяционном уровне будет оставаться важным триггером формирования ХСН и сердечно-сосудистых осложнений.

Неэффективный контроль частоты сердечных сокращений приводит к высокому риску формирования осложненной ИБС, что сопровождается в дальнейшем более быстрой декомпенсацией кровообращения. ☺



# XVIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»



11–15 апреля 2011 года г. Москва

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Хронические неинфекционные заболевания человека: профилактика, лечение, мониторинг, стратегии сокращения факторов риска ■ Первичная медико-социальная помощь: пути совершенствования ■ Медицинская этика, деонтология, мораль современного врачебного сообщества ■ Стратегия и тактика лечения основных заболеваний человека с позиций доказательной медицины ■ Инновационные технологии профилактики и оказания медицинской помощи детям ■ Новые технологии диагностики и терапии инфекционных заболеваний ■ Актуальные вопросы неврологии и психиатрии ■ Эндокринологические заболевания в акушерско-гинекологической практике ■ Безопасность применения лекарственных средств ■ Информационные технологии в медицине

**Организационные формы:** пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ

## ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Ревматология
- Неонатология
- Артериальная гипертония
- Эндокринология (сахарный диабет)
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Гастроэнтерология
- Онкология
- Педиатрия (кардиология)
- Пульмонология
- Гематология (клиническая гемостазиология)

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Стomatология
- Внутренние болезни
- Клиническая фармакология
- Гастроэнтерология

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Лечение основных заболеваний человека»

В рамках Конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XII выпуск)

<i>Прием документов</i>	<i>Дата начала</i>	<i>Дата окончания</i>
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.10	30.12.10
Тезисы	01.09.10	15.12.10
Конкурсные работы	01.09.10	18.01.11
Регистрационные карты	01.09.10	05.04.11
Заявки на участие в выставке	01.09.10	11.03.11

## КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)  
Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)  
E-mail: [publish@medlife.ru](mailto:publish@medlife.ru) (тезисы)  
[reg@medlife.ru](mailto:reg@medlife.ru) (регистрационные карты)  
[trud@medlife.ru](mailto:trud@medlife.ru) (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)  
[stend@medlife.ru](mailto:stend@medlife.ru) (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52, Секретариат Оргкомитета Конгресса «Человек и лекарство»



ФГУ ГНИЦ  
ПМ Минздрав-  
соцразвития РФ,  
Москва

# Успехи и проблемы кардиореабилитации в России

Д.м.н., профессор Д.М. Аронов

*В СССР в начале 1980-х годов была внедрена государственная система поэтапной реабилитации и вторичной профилактики у больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ). Благодаря ее внедрению среднее количество койко-дней при ОИМ уменьшилось почти в 2,5 раза. Пребывание больных на строгом постельном режиме сократилось с 21 до 1–3 дней. Новые режимы двигательной активности при различных формах ОИМ давали больным возможность восстановить свою физическую работоспособность в значительно более короткие сроки, чем прежде.*

При новых режимах активизации в стационаре (госпитальный этап реабилитации) больные переводились прямо из больницы в отделения реабилитации местных кардиологических санаториев на срок 24 дня с предоставлением больничного листа. В хорошо организованных санаторных отделениях больные эффективно выполняли санаторный этап реабилитации и поступали далее под диспансерно-поликлиническое наблюдение. Все это позволяло большинству (81,8%) больных вскоре после санаторной реабилитации вернуться к трудовой деятельности [1].

К сожалению, в период бурных социально-экономических потрясений и развала СССР произошли значительные негативные изменения в нашем здравоохранении. При этом особенно сильно пострадала система реабилитации кардиальных больных. Поэтому считаем необходимым, остановиться на суще-

ствующим недостаткам и ошибкам в системе кардиореабилитации и наметить некоторые пути их преодоления.

В настоящей статье рассматриваются важные направления борьбы с ишемической болезнью сердца (ИБС) – реабилитация и вторичная профилактика, предоставляющие большие возможности для существенного снижения смертности среди больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС).

Как известно, основу реабилитации составляют:

- программа физических тренировок (ФТ);
- образовательная программа «Школа для больных и их родственников»;
- коррекция психологических отклонений, развивающихся в результате болезни;
- рациональное трудоустройство больных;
- программа вторичной медика-

ментозной и немедикаментозной профилактики.

По данным последнего мета-анализа, проведенного R.S. Taylor и соавт., применение реабилитационных программ привело к достоверному снижению общей смертности на 20% и от сердечно-сосудистых причин – на 26% [2]. По данным этих же авторов, у больных, участвовавших в программах реабилитации, снижение содержания холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в крови достоверно было более значительным. У них отмечалось большее снижение уровня систолического артериального давления (АД) и более частый отказ от курения по сравнению с данными больных контрольной группы.

В настоящее время наличие эффективно действующей системы кардиореабилитации уже не является привилегией экономически развитых стран. Содержание, методы, структура кардиореабилитации значительно упростились. Она все больше «демократизируется», то есть становится более дешевой и доступной, позволяет включать в программы реабилитации все большее число больных, в том числе из тех, кому ранее реабилитация считалась абсолютно или частично противопоказанной. Эти тенденции были отражены в специальном докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1993 году «Реабилитация после кардиоваскулярных заболеваний в развивающихся странах» [3]. Документ адресован в первую очередь пра-





вительствам. Позволим себе перечислить отдельные положения, касающиеся и нашей страны. Комитет экспертов ВОЗ по реабилитации и вторичной профилактике (1993) полагает, что кардиореабилитация должна быть доступной *во всех странах и всем пациентам*. Работник системы управления здравоохранением и общей медицинской практикой должен быть осведомлен о необходимости и важности кардиореабилитации. Кардиореабилитация должна быть интегрирована в систему национального здравоохранения. Все больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями должны проходить обучение в Школах для больных и их родственников, а также программу ФТ.

Комитет экспертов ВОЗ рекомендует развивающимся странам три уровня организации кардиореабилитации: первый – на местном, общинном уровне; второй (более высокий) – на уровне межрайонной или городской больницы; и третий – наиболее высокий уровень, ассоциированный с крупными больницами или медицинскими центрами.

Комитет экспертов ВОЗ считает, что даже в странах с недостаточными материальными возможностями «реабилитационная помощь должна ... применяться широко в соответствии с культурной традицией и социальной нормой» [3].

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

Фаза реконвалесценции (выздоровления) проходит в специализированном реабилитационном отделении санатория (санаторный этап). В настоящее время в трехступенчатом реабилитационном процессе реабилитация реально осуществима только в условиях отделения реабилитации в немногочисленных реабилитационных центрах, находящихся в ведении Фонда социального страхования, и отделений реабилитации в кардиологических санаториях ЗАО «Профкурорт». Общее число этих центров и отделений не превышает тридцати. Для сравнения приведем пример из США. В штатах Северная Каролина и Западная Виржиния в радиусе 30 миль (приблизительно 50 км) расположены 75 кардиологических центров реабилитации [4].

Только четвертая часть наших больных ИМ (только трудоспособного возраста и живущих преимущественно в крупных городах), имеющих показания на пребывание в отделениях реабилитации местных санаториев, получают бесплатную путевку на реабилитацию. При анализе эффективности санаторной реабилитации более чем у 12 000 больных, перенесших ИМ, установлено, что состояние больных, показатели деятельности ССС и физическая работоспособность существенно улучшаются [5].

После санатория начинается так называемая поддерживающая фаза реабилитации, практически – постоянная вторичная профилактика. Программа длительных ФТ играет наиболее важную роль среди основных аспектов медицинской реабилитации на всех ее этапах и в период начала вторичной профилактики, так как она буквально меняет судьбу кардиологических больных.

Накопленный разносторонний материал по изучению влияния ФТ на эндотелиальную функцию, атерогенез, кардиопульмонологическую систему в целом, эффективность тканевого дыхания и на другие органы и системы организма позволяет заключить, что ФТ того уровня и интенсивности, которые стали общепринятыми в кардиореабилитации, являются самостоятельным методом, позволяющим



Рис. 1. Общий вид системы кардиореабилитации

решать стратегические задачи лечения и профилактики ИБС, снижать общую и сердечно-сосудистую смертность, улучшать течение ИБС. Так, если комплексная система реабилитации снижала смертность на 26%, то на долю ФТ из этого числа приходилось 20%.

В последние годы значительно улучшились технологические условия организации и выполнения программ ФТ. В прошлом столетии тренировки у больных ИБС были подобны кустарному производству. В настоящее время широко применяются компьютеризованные системы тренировок, соединенные в единую сеть и позволяющие автономно регистрировать ЭКГ, частоту сердечных сокращений и, при необходимости, ряд других показателей. Применение подобных комплексов помогает превратить тренировки в высокотехнологичный процесс с несопоставимо более высокой производственной эффективностью (рис. 1). При этом надежность и оперативные возможности наблюдения за каждым больным неизмеримо возрастают. Такие реабилитационные программы очень широко используются центрами реабилитации во всех странах Западной Европы, Израиле, Японии, Австралии.

В силу недостатков нашего здравоохранения поддерживающая фаза кардиореабилитации и вторичная профилактика в условиях диспансера и поликлиники фактически заменяется нашим неэффективным так называемым диспансерно-поликлиническим наблюдением, где больному пре-

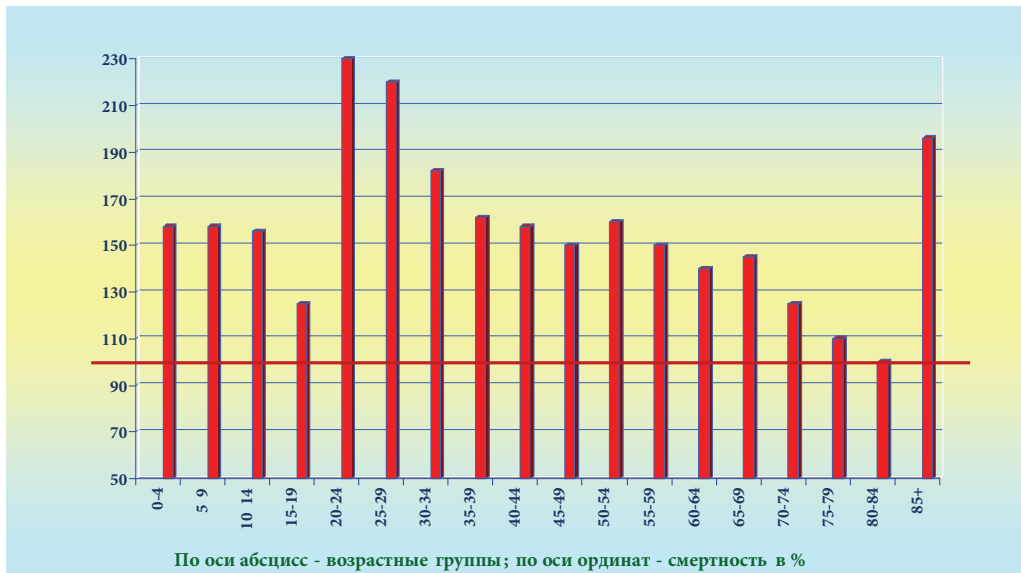


Рис. 2. Смертность в России от болезней системы кровообращения в зависимости от возраста в 1990 и 2000 гг. (уровень 1990 г. принят за 100%)

доставляется возможность находиться под наблюдением участкового врача и периодически консультироваться у кардиолога. Образовательная программа, играющая важнейшую роль в повышении мотивации больных к продолжительному и осознанному выполнению мероприятий по вторичной профилактике, соблюдение антиатеросклеротической диеты, систематические умеренно-интенсивные тренировки, отказ от вредных привычек (и в первую очередь от курения) практически не используется. Вся оказываемая помощь сводится к неадекватному медикаментозному лечению [6].

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

На рис. 2 видно, что в последнем десятилетии XX века интенсивность роста смертности была наивысшей у лиц 25–29 лет (прирост смертности на 130%), далее – у лиц в возрасте 30–34 лет (прирост на 82%) и после них – у пожилых людей старше 85 лет (прирост на 92%).

У лиц среднего возраста прирост смертности был в пределах 50–55%,

а у пожилых в возрасте 75–84 лет – в пределах всего лишь 10%.

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

Чтобы проиллюстрировать беду и неадекватность нашей лечебной практики у кардиальных больных, достаточно ознакомиться с потрясающими результатами обработки поисковых запросов по лекарствам в базе данных интернет-сайта RLSMET.RU (база данных Регистра лекарственных средств России). Обработано свыше 10 млн запросов.

Как показывает этот анализ, в 100 наиболее популярных средств

для лечения кардиологических больных вошли: Актовегин, Вобэнзим, Милдронат (1, 2, 4-е места соответственно) – препараты, имеющие второстепенное значение и не влияющие на плохой прогноз заболевания. На 8-м месте – экстракт артишока; на 14-м – деринат, показаниями к которому обозначены ОРЗ, ОРВИ, ринит, гайморит, фронтит, синусит, облитерирующие заболевания нижних конечностей, гангрена, ожоги, воспалительные заболевания слизистых различных органов, включая влажную. На 17-м месте – рибоксин, на 20, 21-м местах Дицинон и Солкосерил как ангиопротекторы, на 28 и 32-м местах – Компливит и Аевит (поливитамины) и т.д.

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

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

Статины и аспирин – самые главные в кардиологии препараты – снижающие смертность в большей степени, чем другие средства, оказались позади Милдроната, Вобэнзима и бесполезных биодобавок к пище (артишок – 44-е место, Тыквеол – 46-е место!).

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

# Симвастатин Симгал

10, 20, 40 мг



## НЕПРЕРЫВНЫЙ КОНТРОЛЬ ХОЛЕСТЕРИНА ПЛАНИРУЙ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ!

- Терапевтически эквивалентен оригинальному симвастатину
- Уникальная упаковка, рассчитанная на 3 месяца терапии, по стоимости двух месяцев
- Повышает приверженность к терапии статинами



За дополнительной информацией обращаться:  
ООО «Галена Фарма», входит в Группу компаний Teva  
119049, Москва, ул. Шаболовка, д.10, стр.2, бизнес-центр «Конкорд»  
тел.+7 (495) 644-22-34, факс +7 (495) 644-22-35/36  
E-mail: info@teva.ru, Интернет: www.teva.ru

**TEVA**

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

Этот рейтинг, опубликованный популярным справочником «РЛС. Доктор, кардиология» (2007; №10: 51–54), отражает ситуацию в нашей медицинской практике лучше, чем самый дотошный аудит. Более того, он точно так же предсказывает печальный прогноз у многомиллионной армии больных, имеющих несчастье страдать болезнями сердца и сосудов и лечиться в условиях безнадежно отсталой медицины. На какой успех в снижении кардиальной сверхсмертности можно надеяться, если самые высокие «рейтинги» в списке кардиологи-

ческих лекарств приходится на малоэффективные, а то и просто сомнительные «антигипоксанты», «ангиопротекторы», или просто «биологически активные добавки к пище»!

Мало того, что высокочтимые в глазах нашего обывателя препараты (а может быть, и наших врачей? Ведь лекарства кто-то рекомендует и даже обязан выписывать!) просто бесполезны или их эффективность сомнительна, ведь за них нужно платить. А теперь для контраста представим некоторые факты из медицинской базы данных Великобритании.

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

В таблице в упрощенной форме представлены сведения о снижении риска общей смертности (т.е. от всех причин). Результаты даются в виде процента различий риска смертности под влиянием использованных методов лечения.

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

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

Наименее удачная комбинация двух препаратов: статин в сочетании с ИАПФ; трех препаратов: статин + ИАПФ + β-блокатор (-33%). Сочетание четырех препаратов по эффективности несколько уступает (-75%) сочетанию статинов с аспирином и β-блокатором.

Из этого анализа видно, что наиболее благоприятные результаты связаны с приемом статинов и аспирина как при монотерапии, так и при комбинированном лечении. Эти данные из базы данных Соединенного Королевства не новы и еще раз подтверждают давно известное положение, что **аспирин является «золотым стандартом» в анти-тромботической терапии.**

Недавний крупный мета-анализ Antithrombotic Trialists Collaboration, включающий свыше 200 000 больных высокого риска, также показал, что прием малых доз аспирина (75–150 мг/день) достоверно снижает риск сердечно-сосудистой смертности (-15%;  $p < 0,0001$ ), нефатального ИМ (-34%;  $p < 0,0001$ ) и нефатального инсульта (-25%;  $p < 0,001$ ) [7]. У больных с артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, ожирением, сахарным диабетом и другими серьезными факторами риска (4495 человек) за 3,6 года аспирин снизил риск развития кардиоваскулярной смерти на 44%, всех сердечно-сосудистых событий на 23% [8].

Другой высокоэффективной группой оказались статины. Они клинически эффективны как при первичной профилактике у людей с факторами риска, так и при вторичной профилактике, т.е. у больных с манифестированными заболеваниями атеросклеротического характера. Но в данной статье мы сосредоточены на вторичной профилактике.

В семи крупнейших исследованиях по вторичной профилактике, проведенных по правилам медицины, основанной на доказательствах, с общим числом включенных в исследование более 40 тысяч

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

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

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



больных с коронарной болезнью сердца (КБС), установлено, что под влиянием статинов произошло снижение риска смертности от КБС в пределах 24% – 42%, общей смертности (т.е. от всех причин) на 12% – 43%. Отмечалось также значительное уменьшение случаев фатального и нефатального ИМ и инсульта, потребности в оперативных вмешательствах на сосудах сердца. Статины обладают свойством достоверно и существенно снижать не только риск коронарных событий, включая смерть от них, но и общую смертность, поэтому **статины считаются средством номер 1 для эффективной вторичной профилактики.**

Чем объясняется такой впечатляющий успех статинов? Статины обладают гораздо более значимым влиянием, чем просто гиполипидемический эффект, т.е. имеют множество важных плеотропных (дополнительных) свойств. Плеотропные эффекты обусловлены разными, не совсем еще изученными механизмами, но главные из них определенно связаны с улучшением под влиянием статинов функций эндотелия, нарушенных при атеросклерозе.

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

- уменьшают объем большого липидного ядра, состоящего из полужидких эфиров холестерина за счет их резорбции;
- подавляют воспалительный процесс, обязательно сопутствующий нестабильной атероме за счет снижения выделения активированными макрофагами цитокинов, медиаторов воспаления (тканевой фактор некроза), интерлейкина-1 и ИЛ-6,
- предохраняют фиброзную оболочку бляшки от разрушения металлопротеазами, продуцируемыми активированными макрофагами;
- подавляют склонность к тромбообразованию на локальном и системном уровнях;

- увеличивают сосудорасширяющий резерв артерий.

Тем самым статины способствуют стабилизации нестабильной атеромы в течение ближайших 6–14 недель, предотвращая драматические (острый ИМ, нестабильная стенокардия, инсульт) и трагические клинические исходы (внезапная смерть). Особая роль статинов в профилактике атеросклеротических заболеваний связана с тем, что:

- они снижают риск кардиальной и общей смертности в полтора-два раза сильнее, чем все другие группы препаратов;
- их эффект наступает значительно раньше, чем при применении других групп лекарств;
- они удобнее для осуществления мероприятий по профилактике (одно- или двукратный прием таблеток);
- наиболее безопасны и хорошо переносятся.

Одним из наиболее изученных статинов является симвастатин [9]. Его клиническая эффективность и полезность показана в многочисленных рандомизированных исследованиях. Наиболее крупные из них – Скандинавское исследование (4S) и Британское исследование «Защиты сердца» (HPS), выполненные у больных высоким и очень высоким сердечно-сосудистого риска, в первую очередь, больных ИБС [10, 11]. Кроме того, стали известны результаты 10-летнего применения симвастатина, приведшие к неожиданным, но благоприятным для симвастатина выводам [12]. Оказалось, что в группе плацебо за дополнительный период наблюдения (после исследования) произошло 97 смертей (4,9%), а в группе симвастатина – 74 (3,6%). За весь период наблюдения всего умерло в обеих группах, соответственно, 15,9% и 11,5% больных. Относительный риск смерти у больных, принимавших симвастатин, был низким и составил 0,7% (т.е. снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений составило 30%). При этом следует обратить внимание на то обстоятельство, что подавляющее большинство больных группы плацебо

в дополнительные годы наблюдения также получали статины.

Препарат симвастатина Симгал исследован в многочисленных клинических исследованиях. Так, исследование ПРИКАЗ (Повышение ПРИверженности К терапии статинами – важный аспект оптимизации гиполипидемической терапии), выполненное С.В. Недогодой с соавт., показало хорошую гиполипидемическую активность Симгала (20 мг) в снижении уровней общего ХС (-29%), его атерогенной фракции – ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП, -41%), ТГ (-17%) и повышении концентрации антиатерогенного ХС липопротеидов высокой плотности (на 19%) [13].

Другое годичное клиническое исследование Сигнал-Контроль, выполненное Ф.Т. Агеевым с соавт., предусматривало своей целью доказать возможность эффективного контроля в клинической практике уровней общего ХС и ХС ЛНП у больных ИБС с умеренной гиперлипидемией препаратом Симгал и определить преимущества более активной стратегии назначения статина перед «обычным» амбулаторным ведением таких больных, не исключая применения гиполипидемических препаратов [14]. Результаты исследования показали, что стратегия активной, с титрованием дозы контролируемой терапии с применением 20–40 мг/сут симвастатина (Симгал) превосходила по эффективности «обычное» ведение больных с ИБС и гиперлипидемией в условиях поликлиники. Активный подход к лечению позволил добиться более выраженного снижения содержания общего ХС и ХС ЛНП, большей частоты достижения целевого уровня ХС ЛНП (у 58% больных против 38% в группе «обычного» ведения). Также была обозначена тенденция к снижению вероятности смертельного исхода или развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений на фоне более «активного» назначения симвастатина по сравнению с «обычным» ведением больных ИБС. Сочетание активного врачебного контроля выполнения рекомендаций по лечению, предусматривающему применение про-



веренных, эффективных и безопасных статинов (например, Симгала), может стать стратегией выбора при амбулаторном ведении широкого круга больных с ИБС и гиперлипидемией. Исследование Сигнал-Контроль еще раз показало, что для существующей поликлинической практики в терапии больных с ИБС и ГЛП нет иной альтернативы, кроме повышения их приверженности к лечению статинами.

Монотерапия  $\beta$ -блокаторами оказалась менее эффективной в снижении общей смертности у больных ИБС в сравнении с аспирином и статинами. Все благоприятные результаты в крупных исследованиях по вторичной профилактике с применением  $\beta$ -блокаторов в большей степени были выявлены у больных ИМ. В данном исследовании (анализ базы данных Соединенного Королевства) подгруппа больных, перенесших ИМ, очень хорошо реагировала на комбинацию: статин + аспирин +  $\beta$ -блокатор – в этой подгруппе снижение риска смерти достигло 83% – это невиданный доселе результат!

Что следует добавить в завершение обзора этих принципиально важных данных? В статье указывается, что больные были включены в наблюдение в течение 8 лет, притом, что им выписывали регулярно соответствующие лекарства. Это очень важный момент. Мы уже обратили внимание на то, что двумя самыми эффективными средствами оказались статины и аспирин. Оба эти препарата стали широко назначаться в России где-то после 2000–2003 года.

По данным С.А. Шальной и соавт., статины в течение 3 лет принимают менее 6% больных (из числа тех, кому статин был назначен) [15]. Дозировка статинов в нашей стране недостаточна для достижения целевого уровня липидов крови. В этих условиях надеяться на отсроченный (3–5 лет) эффект препаратов этой группы не приходится. Аспирин же наши врачи в основном назначают больным после ИМ, точных сведений о продолжительности приема аспирина найти не удалось. Но все же в результате общения с постин-

фарктными больными складывается впечатление, что они принимают аспирин более или менее правильно и продолжительно. Теперь дело за тем, чтобы аспирин назначать всем больным ИБС.

В чем мы нуждаемся остро из того, чем не располагает наша медицинская практика в настоящее время? В первую очередь – в образовательных программах для больных. Больные – чуткие люди, они уже напуганы болезнью и с особым вниманием реагируют на возможность каких-то дополнительных (помимо их заболевания) опасностей и отрицательного влияния на здоровье. Получив в руки инструкцию к препарату и прочитав о возможных его побочных действиях, значительная часть больных в худшем случае не принимает предписанное лекарство, в лучшем – принимает в уменьшенной дозе и нерегулярно.

Это одна из множества причин низкого комплаенса со стороны больных и, следовательно, неэффективности нашего лечения. Есть и другие – мы не доводим до сведения больного назначение данного лекарства и механизм его действия, не объясняем как, через какое время и каким образом проявляется его действие. Больные остаются в полном неведении о свойствах препаратов стратегического действия и нередко разочаровываются, не ощутив каких-то эффектов от применения того или иного лекарства после «курса» в 2–3 месяца. А они должны были определенно знать, что конечная цель применения этих лекарств – предотвращение преждевременной смерти и коренное улучшение течения болезни, и что для этого требуется применение этих лекарств по крайней мере в течение 5 лет. При таких разночтениях комплаенс со стороны больных вряд ли значительно возрастет.

В задачи образовательных программ для больных, помимо указанных пунктов, входят и другие – обучение правильному образу жизни (с точки зрения требований медицины), мотивирование к отказу от вредных привычек и

пр. Исторически сложилось так, что до сего времени мы не дошли до понимания простых, но важных для эффективного лечения больных истин. А истина проста. России надо выживать. России необходимо решительно взяться за всеобъемлющую и тщательно организованную систему кардиореабилитации, программу первичной (среди здорового населения) и вторичной (среди уже болеющих заболеваниями сердца и сосудов) профилактики. Если первичная профилактика – в основном забота государства и каждого гражданина, то медицинская реабилитация и вторичная профилактика – дело государства и врачей вместе с больными.

Россия не отличается от стран Евросоюза или Северной Америки, где население так же испытывало всю тяжесть эпидемии заболеваний ССС. Но они прошли свой путь и победили.

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

Только общими согласованными усилиями основных государственных структур и средств массовой информации можно обеспечить успех этой (этих) программ. Роль медработников достаточно высока только в программах реабилитации и вторичной профилактики.

Для подготовки врачей к этим действиям их надо обучать по специальным программам. Только тогда врачи избавятся от госкливого ощущения своей неполноценности как специалистов, и врачебная должность вновь станет престижной. Надо сделать усилие, выбрать правильный путь и через 20–30 лет по заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний мы не будем отличаться от так называемых экономически развитых стран. ☺

# Интерполяция некоторых положений Европейских рекомендаций по реваскуляризации миокарда 2010 года на ежедневную практику поликлинического врача

Д.м.н., профессор М.Г. Бубнова

В зависимости от симптоматики, функциональной и анатомической сложности поражений для лечения больных со стабильной ИБС может применяться либо только медикаментозная терапия (МТ), которая должна быть оптимальной, либо МТ в сочетании с реваскуляризацией миокарда в виде аортокоронарного шунтирования (АКШ) или чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

АКШ используется в клинической практике с 1960-х гг. ЧКВ впервые была применена в 1977 г. А. Грюнцигом, а к середине 1980-х гг. ее стали воспринимать как альтернативу АКШ. Несмотря на значительный технический прогресс обоих видов вмешательств, в частности использование стентов с лекарственным покрытием (СПЛ) для ЧКВ и артериальных шунтов для АКШ, их роль в лечении больных со стабильной ИБС иногда ставят под сомнение. Это связано с активным развитием МТ, включающей интенсивное воздействие на образ жизни и применение фармакологических препаратов.

За последние 20 лет стало очевидным отрицательное влияние выявленной ишемии миокарда на клинический исход (смерть, инфаркт миокарда (ИМ), острый коронарный синдром (ОКС), развитие стенокардии). Установлено, что стратегия раннего инвазивного лечения сокращает частоту рецидивов тяжелой ишемии, уменьшает потребность в повторной госпитализации и реваскуляризации миокарда [1]. Показано также явное снижение летальности и частоты

*Среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) именно ишемическая болезнь сердца (ИБС) – ведущая причина смертности среди населения разных стран мира, в том числе и России. В подавляющем большинстве случаев (у 95% больных ИБС) встречается органическое поражение коронарной артерий (КА) – стенозирующий атеросклероз.*

ИМ в промежуточные сроки, тогда как снижение летальности в отдаленные сроки было умеренным, а частота ИМ в ранний период госпитализации увеличивалась (ранний риск). Самый последний метаанализ подтвердил, что ранняя инвазивная стратегия снижает смертность от сердечно-сосудистых причин и частоту ИМ в период до 5 лет [2].

В 2010 году Европейское общество кардиологов (ESC) совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов (EACTS) опубликовала рекомендации по реваскуляризации миокарда [3]. Эти рекомендации касаются многих вопросов, связанных с принятием решения, подготовкой пациента к процедуре, определению риска вмешательства при разных клинических ситуациях, профилактикой осложнений, ведением пациента в разные периоды (перед, во время и после вмешательства), реабилитацией и т.д.

В данной статье прокомментируем некоторые положения новых рекомендаций и остановимся только на вопросах, с которыми чаще всего сталкивается поликлинический врач в своей ежедневной клинической практике.

1. Когда и какого пациента следует направлять на коронароангиографию (КАГ)?
2. В каких случаях пациенту следует рекомендовать ЧКВ, а в каких АКШ?
3. Как вести пациента, перенесшего реваскуляризацию миокарда, в условиях поликлиники (в плане его обследования и лечения)?

Представленные рекомендации должны помочь врачам в принятии решений в повседневной работе. Любое решение о вмешательстве или назначении пациенту лечения и обследования основывается на классах рекомендаций и уровнях доказательности.

Классы рекомендаций:

- I – существуют доказательства или соглашение экспертов о том, что процедура или вмешательство полезно и эффективно;
- II – существуют противоречивые доказательства и/или расхождение мнений экспертов о пользе/эффективности процедуры или вмешательства;
- IIa – доказательства и мнения экспертов свидетельствуют в пользу процедуры или вмешательства;



Таблица 1. Показания к реваскуляризации миокарда при стабильной стенокардии или скрытой ишемии

Показания	Категория ИБС в зависимости от поражения	Класс	Уровень
По прогнозу	Ствол ЛКА > 50%	I	A
	Любое проксимальное поражение передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) > 50%	I	A
	Двух- или трехсосудистое поражение с нарушением функции левого желудочка (ЛЖ)	I	B
	Доказанная обширная область ишемии (> 10% ЛЖ)	I	B
	> 50% стеноз единственной оставшейся КА	I	C
По симптоматике	ИБС без проксимального поражения ПМЖВ и без > 10% ишемии	III	A
	Любой стеноз > 50% + лимитирующая стенокардия или эквивалент стенокардии, не поддающейся оптимальной МТ	I	A
	Одышка / застойная сердечная недостаточность и ишемия > 10% ЛЖ / жизнеспособность поддерживается КА, стенозированной на > 50%	IIa	B
	Отсутствие симптомов на фоне оптимальной МТ	III	C

- Пб – польза/эффективность процедуры или вмешательства менее убедительны;
  - III – существуют доказательства или мнение экспертов, что процедура или вмешательство бесполезны/неэффективны и в некоторых случаях могут быть опасны. Уровни доказательств:
  - A (наивысший) – наличие не менее двух рандомизированных исследований, поддерживающих рекомендации;
  - B (промежуточный) – одно рандомизированное исследование и/или метаанализы нерандомизированных исследований, поддерживающих рекомендации;
  - C (низкий) – соглашение экспертов.
- Реваскуляризация миокарда оправдана, если ожидаемая от нее польза, с точки зрения выживаемости или показателей здоровья (симптомы, функциональный статус и/или качество жизни), перевешивает ожидаемые отрицательные последствия процедуры. В связи с этим информация, которую врач сообщает

больному о предстоящем инвазивном и хирургическом лечении ИБС, должна быть достоверной, понятной, доступной, беспристрастной и основанной на доказательствах. Врач должен помнить, что большинство больных, подвергающихся АКШ или ЧКВ, не до конца понимают свое заболевание и иногда возлагают неоправданные ожидания на предлагаемое вмешательство, неправильно оценивают вероятность осложнений или потенциальную необходимость, особенно в повторном вмешательстве (например, после ЧКВ).

Больные могут оценить полученную информацию в свете своих собственных ценностей, и им следует дать время, чтобы разобраться во всех «за» и «против», вытекающих из предложенных оценок. Больной заслуживает того, чтобы иметь возможность полностью понимать риски, преимущества и факторы неопределенности, связанные с его заболеванием и вариантами лечения. Больным, за исключением тех, кто находится в нестабильном состоянии или является кандидатом на срочные

вмешательства (шок, ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST)) следует предоставить достаточно времени, если надо – до нескольких дней, между диагностической КАГ и вмешательством. Больные должны обдумать результаты диагностической КАГ, выслушать, если пожелают, другое мнение, или обсудить результаты и последствия со своим лечащим кардиологом и/или терапевтом.

Больные, направляемые на реваскуляризацию миокарда, должны знать, что им по-прежнему будет требоваться оптимальная МТ, включающая антитромбоцитарные препараты, статины, бета-адреноблокаторы (БАБ) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИААПФ), а также терапия, направленная на вторичную профилактику осложнений.

Для подтверждения диагноза ИБС проводят пробы с физической нагрузкой (ФН) и различные методы визуализации сердца, подтверждающие ишемию миокарда. Существуют две неинвазивные ангиографические методики, обеспечивающие прямую

Таблица 2. Показания к АКШ или ЧКВ у стабильных больных, с поражениями, подходящими для обеих процедур и сопряженными с низкой прогнозируемой хирургической летальностью

Категория ИБС в зависимости от анатомии	В пользу АКШ	В пользу ЧКВ
Одно- или двухсосудистое поражение без проксимального поражения ПМЖВ	IIb C	I C
Одно- или двухсосудистое поражение с проксимальным поражением ПМЖВ	I A	IIa B
Трехсосудистые простые поражения, возможна полная реваскуляризация с помощью ЧКВ, SYNTAX* ≤ 22	I A	IIa B
Трехсосудистые, сложные поражения, возможна неполная реваскуляризация с помощью ЧКВ, SYNTAX* ≥ 22	I A	III A
Поражение ЛКА (изолированное или однососудистое, устье/ствол)	I A	IIa B
Поражение ЛКА (изолированное или однососудистое, дистальное бифуркационное)	I A	IIa B
Поражение ЛКА + двух- или трехсосудистое поражение, SYNTAX* ≤ 32	I A	IIa B
Поражение ЛКА + двух- или трехсосудистое поражение, SYNTAX* ≥ 32	I A	III B

Примечание: \*SYNTAX – шкала стратификации риска больного по количественной оценке тяжести поражения КА, см. [www.syntaxscore.com](http://www.syntaxscore.com).





визуализацию КА: мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансное исследование (МРИ). Больные с высокой степенью наличия ИБС направляются на прямое инвазивное обследование. Цель реваскуляризации миокарда – устранение ишемии миокарда, а не самого заболевания КА.

Инвазивная стратегия всегда начинается с КАГ. Оценив анатомические особенности и связанные с ними факторы риска, можно принять решение о типе вмешательства. В диагностических целях КАГ срочно выполняют у больных группы высокого риска и больных, у которых трудно провести дифференциальную диагностику с другими острыми клиническими ситуациями (например, у больных с развивающимися симптомами или выраженным повышением уровня тропонина, но без диагностических изменений на ЭКГ).

Для выбора наилучшего из возможных методов реваскуляризации миокарда часто требуется взаимодействие между кардиологами и кардиохирургами, лечащими врачами и, при желании, другими специалистами. Очень важное положение, которое вводится в рекомендации – это понятие «кардиокоманда». Так, например, при стабильной ИБС или многососудистом поражении, или поражении ствола левой КА (ЛКА) в обсуждении всех данных должны принимать участие кардиолог-клиницист, кардиохирург и интервенционный кардиолог, которые совместно могут определить шансы на безопасное и эффективное выполнение реваскуляризации путем ЧКВ или АКШ.

В таблице 1 представлены показания к реваскуляризации миокарда, основанные на результатах КАГ и симптоматике заболевания. По таблице 2 определяется, в каких случаях выполнять то или иное вмешательство (АКШ против ЧКВ).

Как сказано в рекомендациях, что когда речь идет об эндоваскулярном вмешательстве почти во всех клинических ситуациях и практически при всех категориях поражений, за исключением случаев, когда имеются какие-либо опасения или противопоказания к длительной двойной дезагрегантной терапии должны

применяться по умолчанию СЛП, чья эффективность доказана. Поскольку подавляющее большинство процедур ЧКВ заканчиваются стентированием, для каждого больного, назначенного на ЧКВ, следует предусмотреть премедикацию клопидогрелем, независимо от того, намечается стентирование или нет.

Врачу, работающему в условиях поликлиники, очень важно понимать, как вести пациента после ЧКВ или АКШ.

Период после реваскуляризации миокарда должен сопровождаться адекватными мерами вторичной профилактики: оптимальной терапией, модификацией факторов риска и изменением образа жизни на постоянной основе. Кардиореабилитация и вторичная профилактика являются частью долгосрочного ведения больных после реваскуляризации, потому что эти меры, будучи эффективными по стоимости, способствуют снижению инвалидизации и летальности в будущем.

Роль интервенционных кардиологов и кардиохирургов состоит в том, чтобы рекомендовать кардиореабилитацию и вторичную профилактику всем больным, подвергшимся реваскуляризации миокарда.

Медикаментозное лечение должно начинаться еще в период госпитализации, когда степень мотивации у больных очень высока. В рекомендациях говорится о важности проведения обучающих Школ для всех пациентов после вмешательств на КА, для того чтобы пациенты могли перейти на здоровый образ жизни и согласиться на модификацию факторов риска. Это обучение проводится в период кардиореабилитации, включающей физические упражнения и нагрузки.

Программы кардиореабилитации и вторичной профилактики реализуются в клинике или вне клиники, в зависимости от клинического состояния больного и местных возможностей. Уже на следующий день после неосложненных процедур АКШ и ЧКВ больной может получить рекомендации по возобновлению физической активности, а через несколько дней он уже может ходить по ровной поверхности и подниматься по лестнице. Физическая реабилитация у

больных со значительным повреждением миокарда, перенесших реваскуляризацию, должна начинаться после стабилизации клинического состояния.

При планировании теста с ФН в целях назначения тренировок следует учитывать: безопасность, т.е. стабильность клинических, гемодинамических и ритмических параметров, порог ишемии и стенокардии (в случае неполной реваскуляризации миокарда), степень поражения ЛЖ; сопутствующие факторы (т.е. привычку к сидячему образу жизни, ортопедические ограничения, потребности, связанные с профессиональной деятельностью и досугом).

Стратегии наблюдения за пациентом после процедур реваскуляризации миокарда должны фокусироваться не только на выявлении рестеноза или окклюзии шунтов, но и на оценке функционального статуса и симптоматики больного. При регулярных клинических обследованиях (каждые 6 мес.) нужно оценивать, насколько больной следует предписанным рекомендациям и достигает ли он запланированных целей.

Физикальное обследование пациента, контроль ЭКГ в состоянии покоя, рутинные лабораторные анализы надо проводить в первые 7 дней после ЧКВ. Особое внимание следует уделять заживлению места пункции, состоянию гемодинамики и возможной анемии. Раннее выполнение теста с ФН для оценки успешной коррекции поражений КА можно рекомендовать после неполной или субоптимальной реваскуляризации (даже при отсутствии симптомов), а также у особых категорий больных.

Особые категории больных, которым показано раннее выполнение стресс-теста с визуализацией:

- больные с ИМпST, перенесшие первичное ЧКВ или экстренное АКШ (перед выпиской или вскоре после выписки);
- больные, чья профессия связана с проблемами безопасности (например, пилоты, водители, водолазы) и спортсмены, участвующие в соревнованиях;
- больные, получающие ингибиторы 5-фосфодиэстеразы;
- больные, имеющие активный вид досуга, при котором требуется



Таблица 3. Стратегии наблюдения и ведения бессимптомных больных после реваскуляризации миокарда

Рекомендации	Класс	Уровень
Более показан стресс-тест с визуализацией (стресс-ЭхоКГ или стресс-перфузию миокарда), чем проба с ФН	I	A
При низком риске (+) на стресс-тесте следует предусмотреть усиление МТ и изменение образа жизни.		
При показателях высокого/промежуточного риска (++) при стресс-тесте следует планировать КАГ	IIa	C
Для особых категорий больных следует предусмотреть раннее проведение стресс-теста с визуализацией	IIa	C
Рутинное проведение стресс-теста может быть предусмотрено через > 2 года после ЧКВ и > 5 лет после АКШ	IIb	C

Примечание: (+) – Низкий риск при стресс-тесте с визуализацией – это ишемия при высоком уровне нагрузки, с поздним началом, одна зона аномалий движения стенки низкой степени или маленький обратимый дефект перфузии, или отсутствие признаков ишемии.  
(++) – Промежуточный или высокий риск при стресс-тесте с визуализацией – это ишемия при низком уровне нагрузки, с ранним началом, множественные зоны аномалий движения стенки высокой степени или обратимый дефект перфузии.

- большое потребление кислорода;
- больные, реанимированные после внезапной смерти;
- больные с осложненным течением во время реваскуляризации (периоперационный ИМ, эндрартерэктомия во время АКШ и т.д.);
- страдающие сахарным диабетом (особенно 1 типа);
- больные с многососудистым заболеванием и остаточными промежуточными поражениями или скрытой ишемией.

Рекомендации по выбору стратегии наблюдения у бессимптомных больных и больных с симптомами представлены в таблицах 3 и 4. Как указывается в рекомендациях, данная стратегия наблюдения и ведения пациентов после реваскуляризации миокарда предполагает, что больные изменили свой образ жизни и получают оптимальную МТ.

Очень важный акцент в ведение пациента после реваскуляризации миокарда делается на вторичной профилактике осложнений, в которую плавно должна переходить кардиореабилитация. В таблице 5 представлен план ведения пациента после реваскуляризации миокарда и перечислены фармакологические компоненты оптимальной МТ.

В практических целях был предложен мнемонический подход «ABCDE», где:

«А» – Антитромбоцитарная терапия, Антикоагуляция (ингибирование) Ангиотензин-превращающего фермента или (блокада) Ангиотензиновых рецепторов;

«В» – Бета-адреноблокада и контроль уровня артериального давления (АД);

«С» – Снижение уровня холестерина (ХС) и прекращение курения;

«D» – лечение Диабета и Диетотерапия;

«Е» – нагрузка.

Большое внимание в рекомендациях уделяется антитромботической и антиагрегационной терапии на разных этапах (пред-, постоперационном, во время процедуры) реваскуляризации миокарда.

Рекомендуемая продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии после ЧКВ: 1 месяц после имплантации непокрытых стентов при стабильной стенокардии; 6–12 месяцев после имплантации СЛП у всех больных; 1 год у всех больных после ОКС независимо от стратегии реваскуляризации миокарда.

Есть данные о том, что в некоторых популяциях больных (например, в группе высокого риска тромбоемболических осложнений, после имплантации сиролimus- или паклитаксель-элюирующих стентов), благоприятный эффект оказывает более длительная (> 1 года) двойная дезагрегантная терапия. Недостат-

ком этой стратегии является возможность повышения риска тяжелых кровотечений с течением времени.

Рекомендуемая продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии после АКШ: показания к продолжительности лечения зависят от клинических показаний (стабильная ИБС, ОКСбпСТ, ИМпСТ), но вторичная профилактика требует пожизненной антитромбоцитарной терапии: 75–325 мг аспирина ежедневно. В случае непереносимости аспирина следует применять клопидогрел.

Рекомендуемая тройная антитромботическая терапия состоит из аспирина, клопидогреля (или прасугреля) и антагониста витамина К (варфарина); применяется только при наличии веских показаний, в частности, при пароксизмальной, персистирующей или постоянной формах фибрилляции предсердий с оценкой по шкале CHADS2  $\geq 2$ , механических клапанов сердца, тромбозе глубоких вен в ближайшем или давнем анамнезе или легочной эмболии; прописывается только на минимальный, необходимый период времени и проводится с частым измерением МНО (целевое МНО 2–2,5).

Взаимодействие лекарственных средств с клопидогрелем: статины воздействуют на метаболизм клопидогреля через CYP3A4, и это взаимодействие препаратов практически не

Таблица 4. Стратегии наблюдения и ведения больных с симптомами ишемии после реваскуляризации миокарда

Рекомендации	Класс	Уровень
Более показан стресс-тест с визуализацией (стресс-ЭхоКГ или стресс-перфузию миокарда), чем проба с ФН	I	A
При низком риске (+) на стресс-тесте следует предусмотреть усиление МТ и изменение образа жизни	I	B
При показателях высокого/промежуточного риска (++) при стресс-тесте следует планировать КАГ	I	C
Больным с ИМпСТ рекомендуется экстренная КАГ	I	A
У больных высокого риска с ОКСбпСТ показана ранняя инвазивная стратегия	I	A
У больных низкого риска с ОКСбпСТ показана плановая КАГ	I	C



Таблица 5. Долгосрочные меры, направленные на изменение образа жизни и факторов риска после реваскуляризации миокарда

Меры	Класс	Уровень
Долгосрочное ведение больных основано на стратификации риска, которая должна включать:		
• полное клиническое и физикальное обследование	I	C
• ЭКГ	I	B
• лабораторные анализы	I	B
• определение гликированного гемоглобина (HbA1c)	I	A
• оценку уровня физической активности по данным анамнеза и теста с ФН	I	B
• ЭхоКГ до и после АКШ	I	C
Следует предусмотреть проведение ЭхоКГ до и после ЧКВ	IIa	C
• Рекомендации по физической активности и упражнениям включают минимум 30–60 минут умеренно повышенной аэробной активности ежедневно.	I	A
• Для больных группы высокого риска (после недавней реваскуляризации, с сердечной недостаточностью) рекомендуется выполнение программ под наблюдением врача	I	B
Можно предусмотреть упражнения на развитие выносливости (2 дня в неделю)	IIb	C
• Целью диеты и контроля за весом должен быть ИМТ* < 25 кг/м <sup>2</sup> при окружности талии (ОТ) < 94 см у мужчин и < 80 см у женщин.	I	B
• Рекомендуется оценивать ИМТ и/или ОТ при каждом посещении врача и постоянно поощрять поддержание/снижение веса.	I	B
• Исходной целью терапии, направленной на снижение веса, является сокращение МТ примерно на 10% от исходной	I	B
• Рекомендуется выбор здоровой пищи		B
• Рекомендуется лечебная диета и изменение образа жизни	I	B
• Рекомендуется добиться уровня ХС ЛНП** < 100 мг/дл (2,5 ммоль/л)	I	A
• Больным высокого риска рекомендуется добиться уровня ХС ЛНП** < 70 мг/дл (2,0 ммоль/л)	I	B
Можно предусмотреть повышение потребления омега-3 жирных кислот в виде рыбьего жира	IIb	B
• Рекомендуется изменение образа жизни и фармакотерапии для достижения уровня АД < 130/80 мм рт. ст.	I	A
• В качестве терапии первой линии для снижения уровня АД БАБ и/или ИАПФ	I	A
При каждом посещении врача рекомендуется оценивать статус курильщика, настаивать на прекращении курения и советовать избегать пассивного курения	I	B
Для диабетиков рекомендуется:		
• Изменение образа жизни и фармакотерапии для достижения HbA1c < 6,5%	I	B
• Решительная модификация остальных факторов риска	I	B
• Координация лечения диабета с врачом-специалистом	I	C

имеет клинического значения; прием ингибиторов протонной помпы на фоне двойной дезагрегантной терапии не следует прекращать, если они показаны.

У больных, перенесших ОКС, вторую (первая производится при поступлении) оценку уровня липидов плазмы крови следует осуществлять через 4–6 недель после острого события и/или начала липидснижающей терапии, третью – через 3 месяца.

У больных ИБС необходимо оценивать мышечные симптомы и уровень креатинкиназы в крови сразу после начала терапии статинами, повторно оценивать мышечные сим-

птомы при каждом посещении врача, а уровень креатинкиназы в крови определять при наличии жалоб больной на неприятные ощущения, напряжение или боль в мышцах. Ферменты печени следует определять перед началом лечения, через 8–12 недель после, при увеличении дозы, а потом ежегодно или чаще, по показаниям.

Предлагаемая в рекомендации ESC/EACTS долгосрочная терапия после реваскуляризации миокарда представлена в таблице 6.

Нет сомнений в том, что представленные рекомендации, особенно в части правильной оценки пациента

и его ведения после операций по реваскуляризации миокарда помогут врачам в их ежедневной клинической практике.

Суждение о клопидогреле (вне рамок рекомендаций ESC/EACTS).

Клопидогрел обладает значительными преимуществами при ЧКВ, его также можно использовать при острых ситуациях. Он имеет хорошую безопасность и переносимость. Клопидогрел быстро абсорбируется при приеме per os (пища не влияет на этот процесс), его максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 час. Это лекарство быстро метаболизируется в печени



Таблица 6. Долгосрочная медикаментозная терапия после реваскуляризации миокарда

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем больным с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ < 40%, а также при АГ, диабете или хроническом заболевании почек следует начинать прием ИАПФ и продолжать его неопределенно долго, если это не противопоказано	I	A
Следует предусмотреть назначение ИАПФ всем больным, если это не противопоказано	IIa	A
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БРА) показаны всем больным с сердечной недостаточностью или ИМ и ФВ ЛЖ < 40%, не переносящим ИАПФ	I	A
Следует предусмотреть назначение БРА всем больным, не переносящим ИАПФ	IIa	A
Показано начинать и продолжать прием БАБ во всех случаях ИМ, или ОКС, или дисфункции ЛЖ, если это не противопоказано	I	A
Высокие дозы липидснижающих препаратов показаны всем больным, независимо от уровня липидов, если это не противопоказано	I	A
Следует рассмотреть возможность назначения фибратов и омега-3 жирных кислот (1 г/день) в сочетании со статинами и у больных, не переносящих статины	IIa	B
Для повышения уровня ХС ЛВП можно назначать никотиновую кислоту (ниацин)	IIb	B

и имеет двойной путь выведения из организма, а быстро развивающееся и продолжительное действие делает возможным применение клопидогреля один раз в сутки. Ингибирование (до 60%) агрегации тромбоцитов посредством аденозиндифосфата достигается в пределах двух часов после однократного приема 75 мг клопидогреля и стабилизируется на этом уровне через 3–7 дней лечения. При этом время кровотечения увеличивается до значения, превышающего исходное в 2 раза.

Клопидогрел рекомендовано назначать для профилактики тромбоза всем больным, перенесшим ЧКВ, однократно в поддерживающей дозе 75 мг в сутки [3, 4]. За последние годы в связи с наличием дополнительных данных произошли определенные изменения в длительности приема клопидогреля (рекомендации американских экспертов разных сообществ ACC/AHA/SCAI) [4].

Клопидогрел после ЧКВ на КА настоятельно рекомендуют принимать пациентам:

- после имплантации стента, закрытого лекарством, по крайней мере, 12 месяцев (если у пациента нет высокого риска кровотечения); если пациентам имплантирован стент, выделяющий лекарство, то можно рассмотреть продолжение терапии по прошествии 15 мес.; после имплантации «обнаженного» металлического стента минимум 1 месяц, но лучше 12 месяцев (при отсутствии повышенного риска кровотечений). У больных, не переносящих

аспирин, клопидогрел является альтернативным препаратом и принимается неопределенно долго. Назначая клопидогрел пациентам, леченных аспирином после ЧКВ, через 12 мес. можно ожидать снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (смерти, ИМ и инсульта) на 37% относительно монотерапии аспирином (рандомизированное клиническое исследование CREDO).

Результаты регистра PREMIER (2006) показали, что досрочная отмена больным рекомендованного приема клопидогреля после установки стентов, выделяющих лекарства, существенно ухудшает их выживаемость [5].

Больным ОКС, в том числе после ЧКВ, для предотвращения коронарных событий, тромбоза и рестеноза стента рекомендуется двойная антитромбоцитарная защита – совместное применение аспирина и клопидогреля на определенные сроки и при тщательном наблюдении за пациентом (мнение американских экспертов ACC/AHA/SCAI) [4]:

- после ЭВВ с максимальным сроком до 12 мес. независимо от типа стента (при отсутствии кровотечений и других противопоказаний двойная антитромбоцитарная терапия у пациентов с установленным стентом с антипролиферативным покрытием может быть продолжена и после 12 мес., однако ее длительность не определена);
- после нестабильной стенокардии и ИМбпСТ до 9 мес.;

- после ИМпСТ до 12 мес.

Продолжить терапию клопидогрелем свыше 12 месяцев (неопределенно долго) могут пациенты, которым имплантирован стент с лекарственным покрытием.

Одна из проблем массовой российской медицины – это ее неинвазивность и вообще малая технологичность, что уменьшает вероятность ЧКВ, особенно при развитии ОКС. Основные пути, ведущие к снижению числа осложнений во время обострений КБС – ранняя ангиопластика со стентированием, к сожалению, сегодня не могут полноценно использоваться. Радиальное изменение ситуации в ближайшие годы, очевидно, невозможно по многим причинам, в том числе и экономическим. Поэтому широкое внедрение в клиническую практику эффективных лекарств (например, прием одной таблетки клопидогреля в день), не требующее дорогого оборудования, – единственная возможность сравнительно быстро улучшить результаты лечения пациентов очень высокого риска.

Способствовать этому может и внедрение в клиническую практику генериков клопидогреля. Одним из недавно зарегистрированных в РФ генериков клопидогреля является препарат ПЛАГРИЛ® (компания «Д-р Редди`с»). Данный препарат зарегистрирован не только в России, но и в США, Великобритании. Его эффективность и выгодная экономическая составляющая помогут увеличить доступность клопидогреля для большего числа лиц, нуждающихся в нем. ☺



*В потоке  
ЖИЗНИ*

**ПЛАГРИЛ®**

КЛОПИДОГРЕЛА ГИДРОСУЛЬФАТ

- Безопасная профилактика инфаркта миокарда на каждый день

- Единственный генерический клопидогрел в России, который одобрен Комитетом по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания США (FDA US)





# Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в прерывании сердечно-сосудистого и кардиоренального континуума пациента с артериальной гипертонией

Д.м.н., профессор А.Г. Евдокимова, к.м.н. В.В. Евдокимов,  
к.м.н. Е.В. Коваленко, Н.В. Чуркина

*В современном обществе артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным заболеванием. В РФ около 40% взрослого населения имеют повышенный уровень артериального давления (АД) [1]. В соответствии с концепцией сердечно-сосудистого континуума, предложенной в 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald, АГ инициирует цепь патофизиологических изменений, приводящих к развитию основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт (МИ), сердечная недостаточность (СН), хроническая почечная недостаточность (ХПН), определяющих высокую смертность. Так, с ростом уровня АД повышается риск общей смертности (до 40%), МИ – 69%, коронарных событий – 49% [2].*

Согласно рекомендациям ЕОАГ/ЕОГ и Российского медицинского общества по АГ и ВНОК (2010), основная задача практикующего врача – снижение уровня АД до целевых значений (< 140/90 мм рт. ст. и < 130/80 мм рт. ст. при ХПН). Это позволит затормозить и даже прервать патологическую цепь сердечно-сосудистого континуума, причем на разных этапах – как на самом раннем, так и на более позднем. Результаты крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали, что нормализация

уровня АД ведет к снижению риска развития смертельного и не смертельного МИ на 42%, смертности от ССЗ – на 21%, смертность от всех причин – на 14% [2].

Мировой опыт свидетельствует, что эффективно лечатся менее чем 30% больных АГ. По данным Р.Г. Оганова и М.Г. Бубновой (2009), в России целевые уровни АД достигают только 13,5% женщин и 9,4% мужчин.

Важной задачей в лечении больных, страдающих АГ, является защита от повреждений органов-мишеней: уменьшение гипертрофии левого желудочка

(ГЛЖ) и улучшение его диастолической функции, нивелирование микроальбинурии (МАУ) и протеинурии, замедление развития стенозирующего повреждения сосудов, а также предотвращение развития МИ, ИМ, хронической СН (ХСН), ХПН и внезапной сердечно-сосудистой смерти.

ГЛЖ – наиболее характерное поражение сердца при АГ, которое диагностируется у 30–60% больных АГ. ГЛЖ – независимый фактор развития и плохого прогноза основных ССЗ и смертности. Наличие ГЛЖ сопряжено с 5-кратным увеличением смертности в течение 5 лет заболевания (данные Фрамингемского исследования). Увеличение ГЛЖ на 1 мм, выявляемое при эхокардиографическом исследовании через 6 лет, ассоциируется с семикратным повышением риска смертельных осложнений.

Согласно результатам Российского фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР-III ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) стоят на первом месте по использованию для лечения АГ (их доля 33% в структуре антигипертензивных препаратов), а частота их назначения при АГ – 75%. Среди ИАПФ чаще на-



значается эналаприл (44%). Вторую половину назначений ИАПФ составляют в основном лизиноприл, периндоприл, фозиноприл, каптоприл.

История создания первого ИАПФ начинается в 1975 г., когда был синтезирован первый препарат этой группы – каптоприл. В 1980 г. был разработан новый класс ИАПФ-карбокисильный дипептид – эналаприл. В настоящее время в нашей стране применяется около 15 препаратов этого класса.

Химическая классификация ИАПФ представлена следующим образом:

1) содержащие SH-группу (каптоприл, зофеноприл);

2) карбокисильную группу (эналаприл, квинаприл, рамиприл, периндоприл, трандолаприл, беназеприл, спираприл, цилазаприл, лизиноприл);

3) фосфинильную группу (фозиноприл).

Фармакокинетическая классификация и основные фармакокинетические параметры ИАПФ представлены в таблицах 1, 2.

Большинство ИАПФ элиминируется через почки, и только четыре препарата имеют двойной путь выведения (через печень и почки) – зофеноприл, фозиноприл, трандолаприл, спираприл. Таким образом, для пациентов с заболеваниями печени актуально назначение препарата, который выводится почечной экскрецией.

**Таблица 1. Фармакокинетическая классификация ИАПФ [3]**

ИАПФ		
Класс I – липофильные лекарственные средства: каптоприл; алацеприл; фентиаприл		
Класс II – липофильные пролекарства		
Подкласс IIА – почечная элиминация (> 60%): беназеприл; делаприл; зофеноприл; квинаприл; периндоприл; рамиприл; цилазаприл; эналаприл	Подкласс IIВ – двойной путь элиминации: моэксиприл; спираприл; фозиноприл	Подкласс IIС – печеночная элиминация (> 60%): темокаприл; трандолаприл
Класс III – гидрофильные препараты: лизиноприл, церонаприл		

Основной механизм действия ИАПФ заключается в блокировании синтеза ангиотензина II (АТII), который оказывает мощное вазоконстрикторное действие, повышает активность симпатoadренальной системы (САС), стимулирует образование альдостерона с последующей задержкой натрия и воды. Кроме того, на фоне приема ИАПФ активируется калликреин-кининовая система с замедлением инактивации брадикинина, обладающим мощным сосудорасширяющим свойством.

### Эффекты ИАПФ

**Кардиопротективные эффекты:** снижение пред- и постнагрузки, общего периферического сопротивления (ОПСС), давления в легочной артерии; уменьшение объема и массы ЛЖ, замедление процессов ремоделирования ЛЖ, повышение фракции выброса

(ФВ) ЛЖ при длительном применении без оказания существенного влияния на минутный объем и частоту сердечных сокращений; антиаритмическое действие.

**Нейрогуморальные эффекты:** уменьшение количества АТII, уровня альдостерона, адреналина, норадреналина и вазопрессиона, а также компенсаторное повышение концентрации ренина.

**Антипролиферативные эффекты:** выраженный регресс ГЛЖ, доказанный результатами метаанализа 109 исследований (уменьшение степени выраженности гипертрофии на 13–25%). Механизм противорегрессивного действия ИАПФ осуществляется благодаря уменьшению постнагрузки при снижении уровней АД и АТII, что влечет за собой уменьшение симпатикотонии. ИАПФ, ингибируя гидролиз N-ацетилсерил-аспартил-лизил-пролина,

**Таблица 2. Основные фармакокинетические параметры ИАПФ [3]**

Препарат	Биодоступность, %	Активное вещество	Связывание с белками, %	T1/2, ч	Основной путь выведения
Беназеприл	17–28 (37)	Беназеприлат	95–97	10–11 (21–22)	Почки
Зофеноприл	70–78	Зофеноприлат	88	4,5 (6)	Почки + Печень
Каптоприл	65–70 (75–91)	Каптоприл	23–31	2–6 (2)	Почки
Квинаприл	30–50 (60)	Квинаприлат	95–97	1–3	Почки
Лизиноприл	6–60 (25)	Лизиноприл	5–10 (0)	7–13 (12)	Почки
Моэксиприл	22	Моэксиприлат	50–72 (50)	10	Почки + Печень
Периндоприл	60–80 (65)	Периндоприлат	20	27–53 (> 24)	Почки
Рамиприл	55–65 (> 50)	Рамиприлат	56	23–48 (8–14)	Почки + Печень
Спираприл	28–69 (50)	Спираприлат	89 (35)	40 (1,6)	Почки + Печень
Трандолаприл	40–60	Трандолаприлат	80–95	16–24	Почки + Печень
Фозиноприл	32–36 (36)	Фозиноприлат	95–98	12–15 (12)	Почки + Печень
Цилазаприл	45–75 (52)	Цилазаприлат	–	8–25 (10)	Почки
Эналаприл	40–60 (60)	Эналаприлат	50–60	2–11 (11)	Почки



*Среди всех ИАПФ наиболее изучен эналаприл, который около 30 лет широко применяется в мировой клинической практике. В многочисленных исследованиях продемонстрирована его высокая эффективность и безопасность при лечении АГ. Применение эналаприла у больных основывается на хорошей доказательной базе, и до настоящего времени этот препарат является «золотым стандартом» среди ИАПФ.*

уменьшают образование коллагена и пролиферацию фибробластов.

**Вазопротективные эффекты:** уменьшение эндотелиальной дисфункции за счет подавления вазоконстрикции и стимуляции выработки оксида азота (NO); прямое антиатерогенное, антипролиферативное и антимиграционное действие в отношении гладкомышечных клеток, моноцитов, нейтрофилов, приводящее к улучшению функции эндотелия, а также антитромбоцитарный эффект и усиление эндогенного фибринолиза, соотносимое с улучшением податливости артерий и их тонусу.

**Нефропротективные эффекты:** механизмы реализуется через гемодинамические и негемодинамические эффекты ИАПФ – гемодинамические связаны с высокой антигипертензивной активностью этого класса препаратов, их способностью расширять выносящую артериолу и тем самым снижать внутриклубочковое давление, оказывать натрийуретическое и антипротеинурическое действие; негемодинамические обусловлены улучшением функции эндотелия сосуда, снижением проницаемости клубочковой мембраны, повышением деградации и снижением экспансии матрикса, интерстициального фиброза, воспаления с уменьшением макрофагального-моноцитарной инфильтрации и гломерулярного накопления иммунных комплек-

сов, а также подавлением образования проколлагена [4]. При этом подавляется образование альдостерона, которому в последнее время придается существенное значение в прогрессировании ХПН. По современным представлениям, почечная вазодилатация на фоне приема ИАПФ может быть связана с увеличением внутрипочечной концентрации кининов вследствие уменьшения их деградации при применении.

**Действие на фибринолитическую систему:** снижение уровня АТII на фоне ИАПФ ведет к уменьшению синтеза ингибитора активатора плазминогена 1 и подавлению агрегации тромбоцитов, а нарушение деградации брадикинина стимулирует действие активатора тканевого плазминогена, что нормализует фибринолитическую активность крови.

**Антиатеросклеротические эффекты:** в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показана возможность ИАПФ замедлять атерогенез за счет снижения образования АТII, повышения уровня брадикинина и NO, ведущих к улучшению эндотелиальной функции сосуда. Кроме того, данному эффекту могут способствовать антимитогенные, антитромботические и антиоксидантные свойства ИАПФ. Анализ ряда крупных клинических исследований (PHYLIS, SECURE в рамках HOPE) констатировало способность терапии ИАПФ достоверно замедлять прогрессирование суррогатного маркера атеросклероза – толщины комплекса интимы-медиа сонной артерии у пациентов с бессимптомным или клинически манифестированным течением атеросклероза.

**Метаболическая нейтральность** – несомненное достоинство ИАПФ: нет ухудшения липидного спектра крови и повышения уровня мочевой кислоты; наблюдается снижение инсулин-резистентности (ИР) у больных с метаболическим синдромом.

В клинической практике ИАПФ с успехом применяются при АГ у лиц любого возраста и пола, с дис-

липидемией, нарушениями углеводного и пуринового обменов; больных ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших ИМ, страдающих перемежающейся хромотой; пациентов с дисфункцией ЛЖ, хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. Особенности лечения АГ у отдельных групп больных представлены достаточно подробно в Национальных клинических рекомендациях ВНОК. Хотелось бы обсудить отдельные значимые звенья сердечно-сосудистого и кардиоренального континуума у пациентов с АГ, при которых терапия ИАПФ играет ведущую роль.

## АГ и сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) определен ВОЗ как новая эпидемия XXI века. Эта болезнь характеризуется ранней инвалидизацией и высокой смертностью от сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что при СД 2 типа риск развития ССЗ и инсульта возрастает в 2–3 раза, ХПН в 15–20 раз, гангрены в 20 раз, полной потери зрения в 10–20 раз [5]. Если СД сочетается с АГ, то риск осложнений дополнительно возрастает в 2–3 раза, даже при нормальном контроле метаболических нарушений.

АГ при СД 2 типа может быть частью общего симптомокомплекса, в основе которого лежит ИР периферических тканей (мышечной, жировой, клеток эндотелия), запускающая каскад патофизиологических реакций вначале на клеточном уровне, а затем и полиорганном уровне с развитием кардиоренального синдрома.

**Адекватная коррекция уровней АД – главная задача в лечении больных СД.** В лечении больных АГ и СД препараты первого выбора – ИАПФ, обладающие мощной органопротекцией и эффективно предотвращающие развитие диабетической нефропатии. Следует отметить, что АГ у больных СД встречается в 2 раза чаще, чем в обычной популяции. Назначение ИАПФ способствует





не только снижению уровня АД и уменьшению МАУ, но и нивелированию макросудистых осложнений, являющихся частой причиной смерти больных СД любого типа. При СД крайне важна профилактика не столько почечных, сколько сердечно-сосудистых осложнений и эту задачу с успехом могут решить ИАПФ.

### **Кардиоренальный синдром при АГ**

В последние годы широко обсуждается важная для практического здравоохранения проблема кардиоренальных взаимоотношений. У больных с эссенциальной АГ сочетание ГЛЖ с МАУ может достигать 55%. Роль АГ в прогрессировании диабетической и недиабетической нефропатии подтверждается прямой корреляционной связью уровня среднего АД с величиной альбуминурии и обратной зависимостью со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), т.е. чем выше уровень АД, тем больше протеинурия и ниже фильтрационная функция почек.

Механизм повреждения почек при АГ сложен. Предполагается, что в условиях внутриклубочковой гипертензии резко возрастает фильтрация белка (имеется гиперфильтрация) через базальную мембрану, что повреждает сосудистый эндотелий. При этом усиливается экспрессия цитокинов и других растворимых медиаторов, что в итоге ведет к развитию фиброзной ткани в почках [6, 7, 8]. В исходе подобных изменений развивается ХПН.

Ключевая роль в развитии кардиоренального синдрома играет повышенный синтез АТII, в присутствии которого усиливается клеточная пролиферация, воспалительные процессы и происходит накопление мезангиального матрикса. Доказано, что своевременная диагностика и коррекция таких состояний, как АГ, протеинурия, ГЛЖ, ИБС, ХСН, СД значительно уменьшают риск развития ХПН.

Показано, что даже небольшое снижение сердечного выброса приводит к уменьшению

ренальной перфузии, вызывает ишемию почек, стимулирует активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Это, в свою очередь, по принципу «порочного круга» усугубляет прогрессирование гемодинамических расстройств. Не следует забывать и тот факт, что АГ может быть как причиной, так и следствием хронических заболеваний почек и сопровождаться развитием артериоло-нефроангиосклероза, уменьшением массы действующих нефронов и снижением СКФ.

В настоящее время протеинурию рассматривают не только как независимый фактор прогрессирования ХПН, но и как стигмат поражения других органов-мишеней и фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [9].

Применение ИАПФ при поражении почек патогенетически оправданно. На фоне приема ИАПФ уменьшается синтез АТII, восстанавливается нарушенная проницаемость базальной мембраны клубочков, предотвращается развитие гипертрофии клубочков, накопление макромолекул в мезангиуме и пролиферация мезангиального матрикса. В результате снижается внутриклубочковое давление, протеинурия, почечное сосудистое сопротивление, увеличивается почечный плазмоток и натрийурез при возрастании общего диуреза.

В ряде крупных многоцентровых исследований доказано, что по антипротеинурическому эффекту ИАПФ превосходит другие классы антигипертензивных препаратов и не зависит от степени снижения АД. Во многих проведенных исследованиях (AIPRI, REIN, PROGRESS, ADVANCE) ИАПФ показали высокую эффективность и безопасность у пациентов разных групп (АГ, ГЛЖ, ИБС, ХСН, СД) в замедлении прогрессирования хронических заболеваний почек и уменьшении риска ССЗ.

Установлено, что у больных с хроническим заболеванием почек, МАУ и диабетической не-

*Препарат Берлиприл® выпускается в удобных дозировках: 5, 10, 20 мг, в упаковке 30 таблеток, что обеспечивает месячный курс лечения. Начальная доза эналаприла при лечении АГ составляет 5 мг, периоды титрования дозы – 2 недели, целевая доза – 40 мг в сутки. Следует отметить и то, что немаловажное значение в систематическом лечении пациента имеет соотношение цена/эффективность, которое у препарата Берлиприл® весьма привлекательно.*

фропатией длительное применение ИАПФ замедляет развитие ХПН, отодвигает наступление ее терминальной стадии и потребность в заместительной почечной терапии. Анализ исследований показал, что нефропротективный эффект ИАПФ проявляется вне зависимости от исходной СКФ и определяется длительностью приема препарата. В целом у больных ХПН ИАПФ отодвигают развитие ее терминальной стадии с необходимостью заместительной почечной терапии на 4 года [8].

Определенного внимания требует вопрос правильного ведения больных и возможность назначения ИАПФ пациентам с уже развившейся ХПН, особенно на ее ранних этапах, с целью предупреждения или отдаления сроков возникновения терминальной стадии ХПН, требующей заместительной почечной терапии. Согласно результатам исследований, рост уровня креатинина и снижение СКФ у больных ХПН I стадии отмечаются в первые 4 месяца лечения, но затем через 1/2–1 год от начала терапии значение этих показателей становится минимальным. Этот эффект напрямую связан с достижением уровня целевого АД.

Конечно, за такими больными надо наблюдать, постоянно контролировать уровень креатинина.



Если уровень креатинина в течение 4 месяцев терапии не увеличивается более чем на 30% от первоначального, то лечение ИАПФ следует продолжить. Однако доза ИАПФ должна быть ниже, так как у больного имеется почечная недостаточность. Следует помнить о том, что наиболее грозным осложнением от применения ИАПФ является развитие острой почечной недостаточности (ОПН) на фоне уже имеющейся ХПН. К факторам риска возникновения ОПН относят пожилой возраст, выраженный системный атеросклероз, СД, ХСН, гиповолемию.

## Клинические эффекты эналаприла

**Эналаприл при АГ.** В настоящее время уже не вызывает сомнения, что все ИАПФ обладают антигипертензивным эффектом. Специалисты Кокрейновского сотрудничества выполнили крупный метаанализ 92 рандомизированных клинических исследований ( $n = 12954$ ), в которых изучалась эффективность 14 различных ИАПФ в сравнении с плацебо. Все применяемые препараты обладали хорошим антигипертензивным эффектом в полурегулярных дозах от максимально рекомендованных, в среднем снижая уровень АД на 8/5 мм рт. ст.

В 60–70% случаев снижение уровня АД достигалось при применении минимальных доз. При этом не было выявлено преимуществ или недостатков каких-либо ИАПФ. Выраженный антигипертензивный эффект ИАПФ при лечении АГ дает основание рассматривать эти препараты с уровнем доказательности А.

Среди всех ИАПФ наиболее изучен эналаприл, который около 30 лет широко применяется в мировой клинической практике. В многочисленных исследованиях продемонстрирована его высокая эффективность и безопасность при лечении АГ. Применение эналаприла у больных основывается на хорошей доказательной базе и до настоящего времени этот препарат является «золотым стандартом» среди ИАПФ.

Так, в исследовании ANBP2, продолжавшемся 4,1 года, у 6083 больных с АГ в возрасте 65–84 лет сравнивали эффект эналаприла и гидрохлортиазида [10]. По антигипертензивному эффекту эти препараты были сопоставимы, но только эналаприл уменьшал риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности на 11% ( $p = 0,05$ ) в основном за счет снижения частоты ИМ у мужчин.

В исследовании STOP-2, проведенном на 6614 больных с АГ старше 70 лет, сравнивали три группы лечения: бета-блокаторы + диуретики, блокаторы кальциевых каналов (фелодипин или исрадипин) и ИАПФ (эналаприл или лизиноприл) [11]. Снижение уровня АД оказалось одинаковым в группах, достоверных различий в смертельных сердечно-сосудистых событиях, инсульте, ИМ и других осложнениях не получено.

**Эналаприл при АГ и СД.** Эналаприл способен предотвращать сердечно-сосудистые осложнения и улучшать прогноз больных АГ и СД, не приводя к развитию диабетической нефропатии или замедляя прогрессирование уже существующей патологии. Это подтверждают результаты многоцентрового рандомизированного исследования ABCD, которое продемонстрировало большую эффективность эналаприла по сравнению с дигидропиридиновым антагонистом кальция в улучшении продолжительности жизни и прогноза.

У больных СД назначение эналаприла патогенетически оправдано как с точки зрения профилактики микроваскулярных нарушений, которые в основном определяют развитие нефропатии, так и с позиции предупреждения макрососудистых осложнений.

Ретроспективный анализ исследования SOLVD показал удивительные результаты: в группе больных, принимавших эналаприл, СД развивался только у 5,9%, в группе плацебо – 22,4% больных и эти различия были высоко достоверными ( $p < 0,0001$ ) [12]. Кроме того, получена более

впечатляющая разница по частоте развития СД в группах больных с исходно повышенным уровнем глюкозы (6,1–7,0 ммоль/л): на фоне приема эналаприла частота развития составила 3,3% vs 48% в группе плацебо. Результаты исследования SOLVD доказали еще один уникальный эффект эналаприла – у принимавших его больных частота развития фибрилляции предсердий была ниже (5,4%), чем в группе плацебо (24%,  $p < 0,0001$ ).

**Эналаприл, АГ и постменопауза.** Известно, что в период постменопаузы у женщин увеличивается риск развития ССЗ и утяжеляется течение уже имеющейся патологии: частота развития АГ возрастает до 60%, развиваются эндокринно-метаболические расстройства, а каждое последующее десятилетие увеличивает риск смерти от ССЗ в 3–5 раз. Нейровегетативные и психоэмоциональные расстройства у женщин в постменопаузальном периоде могут достигать 80%, что значительно ухудшает их качество жизни.

Показано, что у женщин, страдающих АГ I–II степени в постменопаузе, при применении эналаприла в дозе 5–20 мг/сут можно достигать хорошего антигипертензивного эффекта, а у 63% женщин облегчение течения климактерического синдрома и уменьшение нарушений со стороны вегетативной нервной системы.

**Эналаприл и ИБС.** Известно, что активация РААС является независимым фактором риска ИМ. Антиишемические эффекты эналаприла были продемонстрированы в эксперименте, а затем впервые обозначены в клиническом исследовании SOLVD [12]. Применение эналаприла привело к значимому снижению риска развития ИМ (на 23%,  $p < 0,001$ ). Эти блестящие результаты подтвердились в ряде других клинических исследований с применением ИАПФ у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ или СН. Показано, что ИАПФ в среднем снижают риск развития ишемических событий на 20% у больных ИБС.



Механизмы положительного влияния ИАПФ на кровоснабжение миокарда весьма сложны и до конца не изучены. В патогенезе ИБС важную роль играет миогенная компрессия субэндокардиальных сосудистых структур. Установлено, что повышение конечного диастолического давления в ЛЖ приводит к сдавливанию сосудов в субэндокардиальных слоях мышечной стенки, что ухудшает кровоснабжение. ИАПФ, вызывая артериовенозную периферическую вазодилатацию, способствуют устранению гемодинамической перегрузки сердца. Они снижают давление в желудочках, вызывают непосредственную вазодилатацию коронарных сосудов, что снижает чувствительность коронарных артерий к симпатoadренальным стимулам. Такой эффект ИАПФ реализуют через блокаду РААС.

*Антиишемические эффекты ИАПФ* предположительно обусловлены следующими механизмами: нормализацией функции эндотелия и усилением эндотелийзависимой коронарной вазодилатации; образованием новых капилляров в миокарде; стимуляцией высвобождения NO и простаглицлина; цитопротективным эффектом, опосредуемым через бета2-адренорецепторы; уменьшением потребности миокарда в кислороде в результате обратного развития ГЛЖ у больных АГ; торможением миграции тромбоцитов и усилением фибринолитической активности крови.

Антиишемические эффекты, выявленные у ИАПФ, позволили рекомендовать их больным ИБС. Проведенный E. Braunwald (2004) метаанализ рандомизированных клинических исследований по применению ИАПФ, показал возможность их назначения больным со стабильной ИБС для снижения риска смерти при ИМ и МИ, прогрессирования ХСН и предотвращения развития новых случаев СД.

**Эналаприл и ХСН.** Исследование ЭПОХА-ХСН продемонстрировало, что наиболее частой причиной развития ХСН в нашей стране является АГ (80%), на 2-м

месте – ИБС (66%). В связи с этим нельзя не остановиться на исследовании CONSENSUS, которое являлось самым ярким и знакомым событием в кардиологии [13]. Это первое исследование, доказавшее клиническую эффективность именно эналаприла в улучшении прогноза больных с ХСН самого тяжелого (IV) функционального класса в комбинации с диуретиками и сердечными гликозидами. Через 6 месяцев лечения риск смерти уменьшился на 40%, через год – на 31%, к концу исследования (20 мес.) – на 27%. Данное исследование было прекращено досрочно, поскольку смертность в контрольной группе больных, не получавших эналаприл, была высокой и составила 54%. Все больные, участвующие в исследовании, в дальнейшем стали принимать эналаприл. Анализ результатов лечения через 10 лет показал, что продолжительность жизни столь тяжелого контингента больных увеличилась в 1,5 раза, а снижение риска смерти составило 30%.

В другом исследовании V-HeFT у мужчин с СН эффект эналаприла сравнивали с комбинацией гидралазина и изосорбида динитрата [14]. Смертность в группе эналаприла через 2 года была достоверно ниже, чем в группе гидралазина/изосорбида динитрата (18 и 25% соответственно,  $p = 0,016$ ). В дальнейшем и другие исследования подтвердили клиническую эффективность эналаприла в уменьшении смертности, улучшении показателей гемодинамики и нейрогуморальной активности при ХСН. Согласно статистическим данным, достоверное снижение смертности у больных ХСН вызывает лишь эналаприл, тогда как влияние других ИАПФ на выживаемость проявляется только на уровне положительной тенденции.

### **Берлиприл – препарат эналаприла**

Одним из эффективных генериков эналаприла бесспорно является препарат Берлиприл® («Берлин-Хеми АГ/Менарини Групп», Германия). Это липофильный ИАПФ с пролонгированным дей-

ствием (в течение 12–24 ч). Биодоступность препарата составляет 40% и не зависит от приема пищи. Берлиприл® всасывается до 60% в желудочно-кишечном тракте, метаболизируется в печени, где образуется его активный метаболит – эналаприлат. Начало действия обусловлено самим эналаприлом и проявляется через 1–2 ч, а затем наступает действие эналаприлата, которое становится максимальным через 3–4 ч. Стабильные концентрации и эффект наступают к концу первой недели и сохраняются в дальнейшем на всем протяжении терапии препаратом.

Препарат Берлиприл® выпускается в удобных дозировках: 5, 10, 20 мг, в упаковке 30 таблеток, что обеспечивает месячный курс лечения. Начальная доза эналаприла при лечении АГ составляет 5 мг, периоды титрования дозы – 2 недели, целевая доза – 40 мг в сутки. Следует отметить и то, что немаловажное значение в систематическом лечении пациента имеет соотношение цена/эффективность, которое у препарата Берлиприл® весьма привлекательно.

Противопоказаниями к применению ИАПФ являются: беременность (опасность тератогенного эффекта), двусторонний стеноз почечных артерий (опасность снижения почечного кровотока и провоцирование почечной недостаточности) и гиперкалиемия.

### **Заключение**

ИАПФ (например эналаприл) благодаря высокой антигипертензивной эффективности, метаболической нейтральности, органопротективным свойствам, способности влиять на макро- и микрососудистые нарушения и улучшать прогноз заболевания с успехом можно применять для лечения АГ разных категорий, на любом этапе сердечно-сосудистого и кардиоренального континуума пациента и при разных коморбидных состояниях. У больных с АГ и СД ИАПФ – препараты первого выбора для снижения выраженности ИР, предотвращения развития диабетической нефропатии и терминальной ХПН. ☺



# Бета-адреноблокаторы в клинической практике

Д.м.н., профессор М.Г. Бубнова, к.м.н. В.Б. Красницкий

*Агонисты  $\beta$ -адренорецепторов – бета-адреноблокаторы (БАБ) – довольно обширная по числу представителей группа препаратов, которые сегодня эффективно применяются при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС). История их клинического использования начинается с 60-х годов XX века, когда они стали применяться при лечении стабильной стенокардии. Современная кардиология немыслима без этого класса препаратов, поскольку они играют важную роль в лечении широкого круга сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).*

## Механизмы действия и фармакологические свойства БАБ

Основной механизм действия БАБ – конкурентный и обратимый антагонизм в отношении  $\beta$ -адренергической стимуляции различных органов и прежде всего сердца и сосудов. Это ведет к уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровня артериального давления (АД), снижению работы сердца и его потребности в кислороде, предотвращению повреждающего действия катехоламинов и другим позитивным эффектам. Важнейшими характеристиками БАБ с клинической точки зрения являются селективность и продолжительность действия.

БАБ делятся на неселективные, вызывающие конкурентную блокаду  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов,  $\beta_1$ -селективные, обладающие большим сродством к  $\beta_1$ -, чем к  $\beta_2$ -адренорецепторам. Причем подобная избирательная активность у разных препаратов не одинакова. Препараты с высоким индексом избирательности (биспролол, бетаксол, метопролол, небиволол) называют высокоселективными. Селективность является дозозависимой и значительно снижается или исчезает при назначении в больших (выше терапевтических) дозах [1].

Высокая селективность БАБ снижает риск развития побочных эффектов и расширяет воз-

**Б**ета-адреноблокаторы совершенно объективно можно назвать фундаментом лекарственной терапии при таких тяжелых и социально значимых заболеваниях, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертония (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Их клиническая эффективность доказана результатами многочисленных крупных исследований, что нашло свое отражение в международных рекомендациях [1].

В нашей стране ситуация с применением БАБ в клинической практике остается неудовлетворительной. Этот класс препаратов назначается не так активно, как предписывают современные рекомендации, из-за настороженного отношения врачей. К сожалению, частота

применения БАБ особенно низкая именно в группах пациентов высокого кардиоваскулярного риска, т.е. у пациентов, лечение которых может дать максимальную клиническую пользу.

Почему врачи нередко избегают назначения БАБ? Это связано с рядом причин: с определенной переоценкой противопоказаний БАБ, опасностью развития побочных эффектов, потерей времени в связи с необходимостью наблюдения за их действием, но и возможно с недостаточными значениями преимуществ БАБ в сравнении с другими лекарственными средствами. Конечно, выбор того или иного препарата и его применение в силу разных (объективных и субъективных) обстоятельств не всегда является простым делом для практикующего врача.

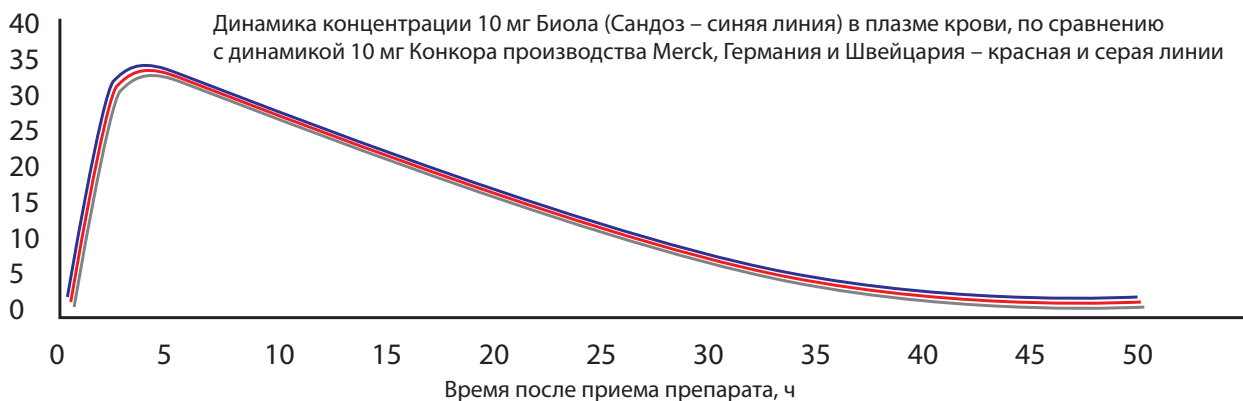


Рис. 1. Средние концентрации бисопролола в плазме крови после однократного приема Биоло® и оригинального препарата

возможности их применения при некоторых сопутствующих заболеваниях и состояниях, например, при бронхоспастических заболеваниях (нет блокирования  $\beta_2$ -адренорецепторов, расположенных в основном в легких). Преимущества применения селективных БАБ перед неселективными проявляются и в других аспектах, которые будут рассмотрены ниже.

Некоторые БАБ (бисопролол, бетаксол, метопролол CR/XL) обладают большой продолжительностью действия и, соответственно, плавным изменением кривой концентрации препарата, что позволяет назначать их 1 раз в сутки и при комбинированной терапии составлять простые, понятные больным схемы лечения, которые легче выполнять.

Анализ поисковых запросов по лекарствам в базе данных интернет-сайта RLSMET.RU (база данных Регистра лекарственных средств России) при обработке свыше 10 млн запросов показал, что в 100 наиболее популярных средств для лечения кардиологических больных среди БАБ вошли препараты бисопролола (12 и 15-е места). Ведущие позиции при назначении бисопролола по совокупности определяются его фармакологическими свойствами.

**Бисопролол** – БАБ с высокой кардиоселективностью (способностью избирательно блокировать  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда). Так, индекс селективности для неселективного пропранолола составляет 1,8:1, а для селективных

метопролола – 1:20, атенолола и бетаксола – 1:35, бисопролола – 1:75 [2]. Бисопролол не обладает внутренней симпатомиметической активностью (ВСА) и мембраностабилизирующим эффектом, что расширяет возможность его применения в кардиологической и терапевтической практике.

Препарат способен растворяться в липидах и воде, быстро всасываться из желудочно-кишечного тракта. Длительный период полувыведения (9–12 ч) с пиком действия через 2–4 ч после приема. Продолжительность действия 24 ч, что позволяет сократить кратность его приема до одного раза в сутки. На фармакокинетику бисопролола не влияет прием пищи, нарушение функции почек и печени (двойной путь выведения из организма), пожилой возраст. Зависимость фармакокинетики от дозы носит линейный характер, индивидуальные и межиндивидуальные колебания ее невелики, что обеспечивает постоянное и предсказуемое терапевтическое действие.

В настоящее время в России зарегистрирован новый генерик бисопролола – препарат Биол® (компания SANDOZ). Проведенное исследование его биоэквивалентности с оригинальным бисопрололом показало совпадение фармакокинетических кривых после однократного приема 10 мг препарата (рис. 1).

Врачу, применяющему БАБ в своей практике, следует помнить, что их адекватный режим дозирования зависит от клинического статуса больного и свойств вы-

бранного препарата.

### Применение и эффективность БАБ

Основные показания к клиническому применению БАБ четко обозначены для многих ССЗ и их назначение во многих клинических ситуациях давно стало общепринятым. Они могут назначаться также при других заболеваниях и состояниях, сопровождающихся сердечно-сосудистыми симптомами (тахикардией, желудочковой экстрасистолией, повышением уровня АД), если последние требуют лекарственной коррекции.

**Инфаркт миокарда и постинфарктный период.** При отсутствии противопоказаний к применению БАБ во время острой фазы инфаркта миокарда (ИМ) пероральное (в таблетках) назначение БАБ показано всем больным (по рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК), класс рекомендаций I и уровень доказательности А) с первого дня от начала заболевания [1]. Цели назначения в данной ситуации БАБ:

- 1) купирование болевого синдрома;
- 2) ограничение размеров инфаркта;
- 3) предупреждение развития тяжелых аритмий.

Это связано с такими эффектами БАБ как уменьшение ЧСС, уровня АД, напряжения стенки левого желудочка и, соответственно, потребности миокарда



Таблица 1. Клинические эффекты БАБ для вторичной профилактики после ИМ (ЕОК)

Условия/показания	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Повышение выживаемости	I	A
Профилактика повторных ИМ	I	A
Первичная профилактика внезапной смерти	I	A
Улучшение функционального класса и замедление прогрессирования СН	I	A
Предупреждение/лечение поздних желудочковых аритмий	IIa	B

в кислороде, а также подавление гиперактивности симпатико-адреналовой системы (САС) и электрической нестабильности миокарда. При упорном болевом синдроме, не поддающемся действию наркотических средств, повторных эпизодах ишемии миокарда, неконтролируемой АГ, тахикардии и аритмиях, особенно в первые часы-сутки ИМ показано внутривенное применение БАБ [1, 3].

Длительный (неопределенно долгий) пероральный прием БАБ рекомендован всем пациентам, пережившим ИМ и не имеющим в настоящее время противопоказаний (ЕОК, класс рекомендаций I и уровень доказательности A) (табл. 1).

Классы рекомендаций:

- класс I – доказано, что процедура или вмешательство полезно и эффективно;
- класс II – противоречивые доказательства и/или расхождение мнений о пользе/эффективности процедуры или вмешательства;
- класс IIa – доказательства свидетельствуют в пользу процедуры или вмешательства.

Уровни доказательств:

- A (наивысший) –  $\geq 2$  рандомизированных исследований или метаанализ;
- B (промежуточный) – одно рандомизированное исследование или крупные нерандомизированные исследования;
- C (низкий) – соглашение экспертов, малые или ретроспективные исследования, регистры.

Несколько крупных исследований показали, что кардиопротективный эффект БАБ не зависит от наличия или отсутствия их  $\beta 1$ -селективности, но отчетливо связан с такими дополнительными свойствами как ВСА и липофильность. Результаты крупных исследований ( $n > 35\ 000$  постинфарктных больных) свидетельствуют о том, что назначение БАБ улучшает выживаемость на 25% за счет снижения частоты смертей от ССЗ, внезапной сердечной смерти (ВСС) и повторных ИМ [1]. При этом наиболее выраженное кардиопротективное действие у больных после ИМ оказывают липофильные препараты – бетаксолол, карведилол, метопролол и т.д. (снижают смертность на 30%) без ВСА (снижают смертность в среднем на 28%). В тоже время ни

БАБ с ВСА (альпренолол, окспренолол и пиндолол), ни гидрофильные препараты (атенолол и соталол) при длительном применении не предупреждают летального исхода у больных после ИМ [4].

Эффективность и безопасность бисопролола проверялась в ряде исследований [5, 6]. При сравнении бисопролола с атенололом кардиопротективные эффекты после ИМ были установлены только для бисопролола [7, 8].

Лечение БАБ позволяет снизить ежегодную смертность у 100 постинфарктных больных на 1,2 смертей; иными словами, чтобы избежать одной смерти около 84 пациентов должны принимать БАБ в течение года. Наилучших результатов от долгосрочного лечения БАБ удается достичь у пациентов с высоким риском – после крупноочаговых или передних ИМ.

Сегодня считается, что польза от назначения БАБ – снижение смертности и частоты повторных ИМ может перевешивать возможный риск, даже у больных с сахарным диабетом I типа, хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ), тяжелым атеросклерозом артерий

Таблица 2. Клинические эффекты БАБ при хронической стабильной ИБС (без предшествующего ИМ) (ЕОК)

Условия/показания	Класс	Уровень
Улучшение выживаемости	I	C
Предупреждение развития инфаркта миокарда	I	B
Предупреждение/лечение ишемии	I	A



нижних конечностей, длиной интервала PR до 0,24 с и умеренной левожелудочковой СН [1]. Однако необходимо помнить, что такие больные требуют пристального наблюдения и вмешательства в случае развития побочных эффектов [1, 3].

**ИБС: стабильная стенокардия.** БАБ обладают выраженным антиангинальным или антиишемическим действием, сравнимым с таковым у нитратов и антагонистов кальция, поэтому они вместе с последними входят в группу препаратов первого ряда у больных ИБС, страдающих стабильной стенокардией [9].

Назначение БАБ приводит к уменьшению числа приступов стенокардии, потребности в приеме нитроглицерина и нитратов среднего и длительного действия. Они уменьшают гемодинамическую реакцию (за счет снижения ЧСС и АД) и потребление миокардом кислорода при физической нагрузке (ФН). В результате у больных улучшается переносимость ФН и снижается выраженность ишемии при ней. **БАБ показаны всем пациентам со стабильной стенокардией (класс рекомендаций I, уровень доказательств B) и их следует рассматривать как первый шаг терапии этой категории больных и больных с другими эквивалентами ишемии.** При этом БАБ у больных, которые никогда не переносили ИМ, назначают с целью терапии ишемии, профилактики ИМ и улучшения выживаемости (табл. 2).

Хорошо известно, что хронический стресс и острые стрессовые ситуации имеют прямое отношение к формированию АГ и манифестированной ИБС, а также являются одной из причин нестабильности их течения. Снижая реактивность САС и предохраняя сердце от повреждающего действия дополнительного выброса катехоламинов, БАБ защищают больного от стресса и его негативных последствий. Эта уникальная способность делает БАБ незаменимыми в лечении стенокардии, ИМ и профилактике сердечно-сосудистых осложнений. В пони-

мании кардиологов это свойство обозначается как кардиопротекция, хотя оно имеет, конечно, более широкое значение.

По данным нескольких крупных эпидемиологических исследований, выявлена прямая корреляционная связь между ЧСС в покое и смертностью: общей, сердечно-сосудистой и от других причин [10, 11, 12]. При изучении роли ЧСС в прогнозе ряда заболеваний обнаружено, что ее увеличение сопряжено с повышенным риском ВСС [13], а также (при ЧСС > 80 уд/мин) с вероятностью разрыва атероматозной бляшки [14]. Высокая ЧСС у больных ИБС – независимый фактор риска общей и сердечно-сосудистой смертности, а также предиктор нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Все это делает необходимым использование лекарственных средств, эффективно снижающих ЧСС, среди которых БАБ по праву занимают лидирующую позицию.

Назначая БАБ, необходимо добиваться отчетливой блокады  $\beta$ -адренорецепторов, на что указывает уменьшение ЧСС до оптимального уровня 55–60 уд/мин. Более того, по рекомендациям Американской ассоциации кардиологов у больных тяжелой стенокардией при назначении БАБ можно добиваться снижения ЧСС до 50 уд/мин, если при этом не возникает неприятных ощущений и не развивается АВ-блокада [9].

Поскольку чувствительность к БАБ у разных больных не одинакова, необходимый эффект может достигаться при разных дозах препарата. Однако если у больного нет признаков СН, лечение препаратом можно начать сразу в средней эффективной и, как правило, безопасной дозе (например, 100 мг метопролола, 5 мг бисопролола и т.д.) и затем в зависимости от реакции ЧСС уменьшить или увеличить ее.

При выборе БАБ большое значение имеет доказанная эффективность, хорошая переносимость и удобство его приема, например, 1 раз в сутки. К таким

БАБ относится бисопролол, продемонстрировавший свою хорошую антиангинальную активность в исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) [15]. Через 4 недели лечения бисопрололом (в дозе 10 мг/сут) число эпизодов ишемии миокарда снизилось с 8,1 до 3,2, общая продолжительность ишемии миокарда сократилась с 99,3 до 31,3 мин (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ), достоверно уменьшилось и число ишемических эпизодов в опасные утренние часы. По всем изучаемым показателям ишемии миокарда бисопролол был эффективнее нифедипина. При этом риск неблагоприятных исходов ИБС на фоне бисопролола был достоверно ниже (22,1% против 33,1% нифедипина,  $p = 0,033$ ). Значит, бисопролол не только обладает выраженным антиишемическим действием, но и улучшает прогноз при стенокардии.

Согласно рекомендациям ЕОК, БАБ (преимущество кардиоселективным) следует титровать до полной дозы, принимая во внимание необходимость 24-часовой защиты миокарда от ишемии (класс рекомендаций I, уровень доказательности A).

**Артериальная гипертония.** В настоящее время БАБ входят в состав пяти основных антигипертензивных препаратов (АГП), рекомендуемых экспертами ЕОК для лечения АГ (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [1, 16]. По способности снижать уровни АД они не уступают другим АГП.

В последние годы разгорелась острая дискуссия о месте БАБ в стратегии антигипертензивного лечения. Этому способствовали исследование ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) и проведенные метаанализы по оценке эффективности БАБ первых двух поколений (неселективного БАБ короткого действия – пропранолола, неселективных БАБ с внутренней симпатомиметической активностью – пиндолола, окспренолола и селективного гидрофильного атенолола), по-



Таблица 3. Показания к применению БАБ при ХСН [1]

Условия/показания	Класс	Уровень
У всех стабильных пациентов с клинически выраженной СН и ФК II и IV, сниженной фракцией выброса ЛЖ	I	A
Бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ после острого ИМ	I	A
Бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ после острого ИМ в анамнезе	I	B
ХСН с сохраненной систолической функцией	IIa	C
Острая компенсаторная СН после острого ИМ	IIa	B
Стабильные больные после эпизода острой декомпенсации ХСН	I	A

казавших сомнительный эффект этого класса препаратов как АГП «первого ряда» в предупреждении ССО.

Почему так произошло? Во-первых, атенолол показал свое преимущество перед плацебо только в снижении риска развития мозгового инсульта (МИ), но не риска смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти (ССС) (данные метаанализа 5 исследований с включением 6825 пациентов с АГ) [17]. Во-вторых, атенолол был менее эффективен при сравнении с другими АГП в снижении риска развития МИ, общей смертности и ССС [18]. Главный вывод, который был сделан, что именно БАБ первых двух поколений и селективный атенолол не являются оптимальными АГП для использования в рутинной практике с целью профилактики ССО.

При лечении АГ предпочтнее следует отдавать пролонгированным (действующим 24 часа и предотвращающим утренние подъемы АД) и высокоселективным БАБ. Согласно рекомендациям ЕОК по лечению АГ, дополнительными показаниями к назначению БАБ, т.е. делающими их выбор оптимальным (ЕОК, класс рекомендаций I, уровень доказательности A), являются наличие стенокардии, перенесенного ИМ, застойной СН, тахиаритмий [1, 16]. Их можно назначать также при АГ у беременных, однако в этом случае речь идет только о кардиоселективных БАБ, не влияющих на сократимость миомеритрия. БАБ показаны для снижения

уровня АД у больных с предположительным или подтвержденным диагнозом диссекции аорты (ЕОК, класс рекомендаций I, уровень доказательности C).

**Сердечная недостаточность.** Одним из тяжелых последствий ИБС, АГ и других ССЗ является ХСН. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность клинически выраженной ХСН среди населения России достигает 5,5%, что в 3–10 раз больше, чем в европейских странах [19]. Если добавить пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), то это показатель возрастет до 11,7%, что соответствует 16 млн человек.

Следует осознать тот факт, что при лечении ХСН БАБ наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и диуретиками – обязательные и постоянные компоненты терапии этого тяжелого заболевания. Их польза очевидна и вытекает из характера воздействия на патогенетические механизмы сердечной декомпенсации и результатов крупных международных исследований.

Хроническая гиперактивация САС и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) служит причиной наиболее важных нейрогуморальных сдвигов, приводящих к неуклонному прогрессированию ХСН. Поначалу активация САС в ответ на снижение функции сердца носит компенсаторный характер, обеспечивая кратковременный гемодинамический эффект за счет увеличения ЧСС, сократимости

миокарда и сердечного выброса. Однако в дальнейшем в условиях длительной гиперактивации САС этот процесс приобретает неуправляемый характер, так как положительные эффекты нивелируются и начинают преобладать процессы, которые приводят к ремоделированию сердца и прогрессированию ХСН [20, 21]. БАБ, предупреждая эффекты β-адренергической стимуляции, препятствуют реализации кардиотоксических эффектов катехоламинов, улучшают структурно-функциональное состояние миокарда, оказывают антиаритмическое и антиишемическое действия, предотвращают дальнейшую нейрогуморальную активацию и ремоделирование сердечно-сосудистой системы [21, 22].

Многочисленные плацебо-контролируемые исследования с использованием БАБ, доказали их клиническую эффективность и способность снижать риск смерти у больных ХСН. Это исследования с использованием бисопролола (CIBIS I, CIBIS II, CIBIS III), карведилола (US Carvedilol HF, COPERNICUS, CAPRICORN), метопролола-сукцината (MERIT HF), небивалола (SENIORS), которые убедительно продемонстрировали, что добавление БАБ к стандартной терапии больных ХСН разных функциональных классов (ФК, от II до IV по NYHA) приводит к значительному снижению риска смерти от всех причин и от ССЗ, снижает частоту госпитализаций, улучшает ФК ХСН, замедляет ее прогрессирование не





только по сравнению с плацебо, но и в некоторых ситуациях даже превосходит эффект ИАПФ [23].

Снижение риска смерти от прогрессирования ХСН, по данным вышеперечисленных исследований, составило от 31% (COPERNICUS) до 49% (MERIT-HF) [1]. БАБ достоверно снижают риск ВСС, которое на терапии бисопрололом (CIBIS II) достигло 44%. В данном исследовании показано, что добавление бисопролола к стандартному лечению больных с тяжелой СН III ФК (NYHA) существенно уменьшает смертность от ХСН (-36%), общую смертность (-34%), причем положительный эффект бисопролола не зависел от степени выраженности СН и ее этиологии [24]. Показания к назначению БАБ при ХСН представлены в таблице 3.

На практике у больных с ХСН следует пользоваться препаратами, доказавшими свою эффективность в сокращении смертности и частоты госпитализаций в крупных рандомизированных исследованиях – бисопрололом, метопрололом сукцинатом контролируемого высвобождения, карведилолом и небивололом, поскольку общность этих эффектов для всего класса БАБ не доказана. Например, отсутствовало влияние на выживаемость буциндолола (BEST), а в исследовании COMET карведилол превосходил метопролол тартрат (не путать с метопрололом сукцинатом (CR/XL), применяемым в MERIT-HF) в продлении жизни больных СН.

Действие БАБ может быть двухфазным, и долгосрочному улучшению может предшествовать эпизод ухудшения состояния, поэтому лечение БАБ следует начинать под тщательным контролем: с малых доз, постепенно повышая их до целевой дозы, доказавших свою эффективность и безопасность в больших клинических исследованиях (табл. 4). Титрование дозы зависит от индивидуальной реакции пациента.

Наиболее ответственный момент – это начало терапии БАБ при ХСН. Главные условия безопасности их применения: ста-

бильное состояние больного (отсутствие симптомов декомпенсации и тяжелой СН), начало лечения с минимальной дозы и постепенное ее титрование с периодичностью 1 раз в 2 недели в течение 1–1,5 мес. Следует избегать назначения верапамила, дилтиазема, антиаритмических и нестероидных противовоспалительных средств [1]. Клинические эффекты БАБ при СН представлены в таблице 5.

**Нарушения ритма сердца.** В настоящее время при неопасных тахикардиях и экстрасистолии практикующие врачи достаточно часто назначают БАБ, которые относятся к антиаритмическим препаратам (ААП) II класса. БАБ эффективно снижают ЧСС (и препятствуют тем самым прогрессированию СН, например при тахиформе фибрилляции предсердий) и не обладают непредсказуемым проаритмогенным эффектом. БАБ эффективны для предупреждения различных видов пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии. Однако их не рекомендуют назначать с этой целью у больных с синдромом WPW, так как они способны улучшать проведение по дополнительным проводящим путям, что может привести к резкому увеличению ЧСС и артериальной гипотонии, и даже ВСС.

Доказана их эффективность при профилактике пароксизмов фибрилляции предсердий, или катехоламин-чувствительной форме рецидивирующей мерцательной аритмии. С этой целью могут назначаться соталол, пропранолол, атенолол, метопролол, бисопролол, в том числе в комбинации с ААП I класса и амиодароном [25, 26]. БАБ позволяют эффективно контролировать ЧСС при постоянной форме фибрилляции предсердий, и их успешно применяют при лечении желудочковых нарушений ритма, в том числе желудочковой тахикардии. Доказано, что они снижают риск ВСС, в связи с чем их назначение обязательно больным с высоким риском этого осложнения [1].

Показания к назначению БАБ

при нарушениях ритма:

- класс рекомендаций I и уровень доказанности A (I A): профилактика фибрилляции предсердий (после острого ИМ, при СН, АГ, экстракардиальных хирургических вмешательствах, после кардиоверсии), пароксизм фибрилляции предсердий (контроль ЧСС), лечение желудочковых аритмий в остром периоде ИМ, после его завершения, профилактика ВСС при СН и после ИМ;
- I B: предсердная очаговая (фокусная) суправентрикулярная тахикардия (профилактика рецидивов), постоянная форма фибрилляции предсердий (контроль ЧСС);
- I C: АВ реципрокная суправентрикулярная тахикардия, трепетание предсердий (контроль ЧСС при хорошей субъективной переносимости);
- IIa A: контроль ЧСС в комбинации с дигоксином при фибрилляции предсердий;
- IIa B: фибрилляция предсердий (с целью кардиоверсии);
- IIa C: предсердная очаговая (фокусная) суправентрикулярная тахикардия (с целью кардиоверсии), очаговая тахикардия из АВ соединения, клинически значимые нарушения при синдроме WPW, трепетание предсердий (контроль ЧСС при плохой субъективной переносимости).

### Комбинированное лечение

БАБ совместимы и хорошо сочетаются с большинством кардиологических препаратов. Необходимость в комбинированной терапии с использованием БАБ при АГ, ИБС и ХСН возникает достаточно часто. Это диктуется тем, что лечение указанных заболеваний должно приводить не только к стабильному клиническому улучшению, но снижению риска ССО и смертности. Так, при вторичной профилактике ИБС риск общей смертности существенно и достоверно снижается при использовании БАБ в составе следующих комбинаций [27]:

- комбинация двух препаратов:



Таблица 4. Дозы БАБ, назначаемые больным с СН

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Бисопролол	1,25 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Карведилол	3,125 мг 2 раза в сутки	25–50 мг 2 раза в сутки
Метопролол (CR/XL)	12,5–25 мг 1 раз в сутки	200 мг 1 раз в сутки

БАБ + статин (снижение риска общей смерти -54%), или БАБ + ИАПФ (-36%), или БАБ + аспирин (-62%);

- комбинация трех препаратов: БАБ + статин + аспирин (-83%), или БАБ + иАПФ + аспирин (-66%);
- комбинация четырех препаратов: БАБ + статин + аспирин + ИАПФ (-75%).

### «Трудности» терапии БАБ

**Побочные действия БАБ.** В основном БАБ хорошо переносятся, но при назначении больших доз могут развиваться серьезные побочные эффекты [1]. Знание этих эффектов врачом и пациентом позволяет эффективно управлять ими.

Сердечно-сосудистые неблагоприятные события связаны с развитием синусовой брадикардии, АВ-блокадой. Как правило, эти эффекты развиваются у пациентов с нарушенной функцией синусового узла и АВ-проводения. БАБ могут провоцировать похолодание конечностей и феномен Рейно, а также усугублять симптоматику при тяжелом периферическом атеросклерозе. Тем не менее, у пациентов с наличием периферического атеросклероза позитивные влияния БАБ имеют важное клиническое значение. Перечисленные эффекты менее выражены у препаратов с вазодилатирующими свойствами и у высокоселективных БАБ.

При лечении больных с гипергликемией, метаболическими нарушениями и сахарным диабетом (прежде всего 1 типа) следует отдавать предпочтение кардиоселективным БАБ. Из-

вестно, что клиническая польза от лечения БАБ перевешивает возможный риск развития нарушений углеводного обмена по меньшей мере после ИМ. В исследованиях хорошо показана метаболическая нейтральность бисопролола у ряда пациентов: с дислипидемией, компенсированным сахарным диабетом 2 типа и нарушением толерантности к глюкозе.

БАБ могут вызывать жизнеугрожающий рост сопротивления в дыхательных путях, и они противопоказаны больным бронхиальной астмой или ХОБЛ с выраженным бронхоспастическим компонентом. У некоторых больных потенциальная польза от БАБ может превышать риск ухудшения бронхиальной проводимости. Наличие в анамнезе бронхиальной астмы следует считать абсолютным противопоказанием для назначения любого БАБ, в то время как при ХОБЛ без бронхоспазма и периферическом атеросклерозе назначение БАБ рассматривается как относительное противопоказание, напротив, их назначение может принести определенную пользу. В литературе приводятся данные исследований, установивших безопасность применения бисопролола у больных стенокардией напряжения и ИМ с сопутствующей ХОБЛ [5, 28].

При применении БАБ возможно также развитие сексуальной дисфункции. Однако указанные и другие хорошо известные побочные эффекты в большей степени присущи неселективным БАБ. Также надо помнить о синдроме отмены БАБ, который раз-

вивается при резкой их отмене вследствие повышенной чувствительности  $\beta$ -адренорецепторов при продолжительном лечении. Чтобы предупредить развитие описанных выше побочных эффектов, на первых порах достаточно сделать правильный выбор БАБ (приоритет высокоселективным).

### Факторы, влияющие на эффективность терапии БАБ

Рассчитывая на определенный эффект при назначении БАБ, следует помнить, что существуют факторы, снижающие их эффективность. В литературе имеются сведения об отрицательном влиянии курения на антигипертензивную активность БАБ [29, 30]. Как полагают, в основе этого негативного эффекта у курящих пациентов лежат две причины: активация САС и развитие эндотелиальной дисфункции, приводящей к спазму периферических сосудов и ухудшению микроциркуляции с последующей ишемией органа. Все это поддерживает повышенный уровень АД и ЧСС. Преодоление этого эффекта достигается увеличением дозировки АГП. Однако имеется и другая возможность – выбор более эффективного препарата у этого контингента пациентов.

Интерес привлекает двойное слепое, рандомизированное исследование, демонстрирующее эффективность бисопролола у 94 курящих пациентов с АГ, где сравнивались бисопролол и атенолол [31]. Частота реакции на терапию составила для бисопролола 68% и атенолола 56%, т.е.

# БИОЛ®

бисопролол

## Краски здорового сердца



- Обладает хорошей переносимостью и высокой кардиоселективностью<sup>1,2</sup>
- Снижает частоту приступов стенокардии у 89-96% пациентов<sup>3,4</sup>
- Принимается один раз в сутки<sup>5</sup>
- Эффективней атенолола и метопролола для лечения артериальной гипертензии<sup>6,7</sup>

Литература: 1. Höfler D et al: Zur Monotherapie der Hypertonie mit einem lang wirksamen Betablocker. Therapiewoche 1988; 38: 391. 2. Smith C, Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta1 and beta2 - adrenergic receptors. Cardiovasc Drugs Ther 1999; 13: 123. 3. Terol I et al. Bisoprolol in the treatment of chronic stable angina pectoris. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 16 (Suppl. 5): 208. 4. Wagner G. Summary of short- and long-term studies with bisoprolol in coronary heart disease (CHD). J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (Suppl. 11): S160-S166. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Биол ЛСР-001734/09-100309. 6. Buhler FR, Berglund G, Anderson OK et al. Double-blind of the cardioselective b-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (suppl. 11): S122-30. 7. Haasis R, Belhge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). Eur Heart J 1987; 8: 103-113.

 **SANDOZ**

123317 Москва, Пресненская набережная  
дом 8, строение 1, комплекс «Город столиц»  
8-9 этаж, ЗАО «Сандоз»  
тел.: (495) 660-75-09



Таблица 5. Клинические эффекты БАБ при ХСН (ЕОК)

Условия/показания	Класс	Уровень
Улучшение выживаемости у всех с клинической СН, сниженной фракцией ЛЖ, бессимптомной систолической дисфункцией	I	A
Снижение ЧСС при сохраненной систолической функции	IIa	C
Профилактика ВСС	I	A

антигипертензивная активность бисопролола была выражена у курящих пациентов.

Критерии эффективности терапии БАБ:

- ЧСС в покое 55–60 уд/мин, при тяжелой стенокардии возможно доведение ЧСС до до 50 уд/мин, но при условии отсутствия АВ-блокады и неприятных субъективных ощущений;
- степень бета-адренблокады может оцениваться нагрузочным тестом, при физической нагрузке прирост ЧСС не должен превышать 75% от исходного уровня;
- снижение уровня систолического АД не ниже 100 мм рт.ст. Что мешает применять БАБ так, как это рекомендуется? В 1990-х гг. в странах Западной Европы только 58% пациентов, перенесших ИМ, принимали БАБ, причем в эффективных дозах их получали только 11% [32]. В настоящее время ситуация с применением БАБ у больных ИБС улучшилась. Так, в исследовании CURAGE (2287 больных) прием БАБ в начале исследования и через 5 лет наблюдения в среднем составил уже 87% [27]. В российском исследовании по физическим тренировкам у больных ИБС после ИМ БАБ на протяжении 1 года наблюдения получали 90% [33].

Анализ амбулаторных историй болезни больных, страдающих стенокардией, в только что завершеном российском исследовании ПЕРСПЕКТИВА с включением 2768 больных показал, что БАБ принимают 78,5% [34]. Ранее в исследовании десятилетней давности АТР-Survey БАБ полу-

чали 67,8% больных стабильной стенокардией [35]. Причем, если раньше (в исследовании АТР-Survey) врачи активно назначали атиенолол (49,4% пациентам), то в 2010 году лидирующие позиции (и обоснованно!) занимает бисопролол (в исследовании ПЕРСПЕКТИВА его получали 47,7% пациентов). Назначение атиенолола сократилось до 0,83%.

Однако сегодня не решена главная проблема терапии БАБ – это назначение БАБ в неадекватных дозах. Так, средняя доза бисопролола, назначаемая больным стенокардией, составила 5,96 мг. Отсюда как и десять лет назад у наших пациентов со стенокардией ЧСС не снизилась:  $72,8 \pm 0,2$  уд/мин в исследовании АТР-Survey и  $73,8 \pm 0,9$  уд/мин в исследовании ПЕРСПЕКТИВА.

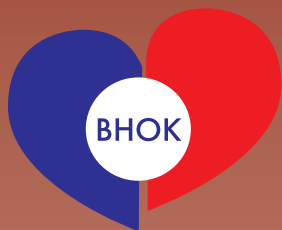
Несмотря на доказанную эффективность БАБ, как это ни парадоксально, имеется ряд субъективных обстоятельств, неоправданно сдерживающих их применение (учитывая частоту назначения и недостаточность применяемых доз) в широкой клинической практике. Со стороны врача это опасение развития побочных эффектов, со стороны пациентов – низкая информированность и приверженность к выполнению врачебных рекомендаций.

Опасение развития побочных эффектов БАБ заставляет врачей использовать малые (неадекватные) дозы препарата, редко их титровать и отменять препарат при достижении ЧСС в покое 60 уд/мин. Часто это необоснованно. Конечно, назначение БАБ, особенно при ХСН или у пожилых больных, требует повторных

визитов к врачу. В известных условиях работы поликлинических врачей такой подход может показаться нерациональным. Хотя, как раз именно применение БАБ в эффективных дозировках и комбинациях позволяет надежно контролировать АД, количество приступов стенокардии и существенно снизить число повторных госпитализаций и, следовательно, повторных обращений к врачу в связи с прогрессированием и ухудшением клинического течения ССЗ. Это хорошо продемонстрировано в исследовании SIBIS-II, где на фоне терапии бисопрололом число госпитализаций в связи – обострением ХСН снизилось на 36% [24], а в исследовании COPERNICUS при лечении карведилолом – на 31% [36].

Конечно, опасения развития побочных эффектов БАБ иногда бывают обоснованными, в особенности при ХСН в начале терапии, когда приходится особенно тщательно титровать их дозу. Однако в целом трудно предположить, что риск развития побочных эффектов настолько высок, насколько часто БАБ не назначаются в составе базисной терапии кардиологических больных.

Таким образом, выбор в пользу проверенных кардиоселективных БАБ, знание показаний и противопоказаний к их назначению, возможность управлять их нежелательными эффектами и объяснения важности их постоянного (долгосрочного) приема больным, которым они рекомендованы, расширяет врачебные возможности применения БАБ в клинической практике. ☺



Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
ФГУ «ГНИЦ ПМ Минздравсоцразвития РФ»  
Всероссийское общество кардиологов (ВНОК)  
Российское общество кардиосоматической реабилитации  
и вторичной профилактики (РосОКР)  
Департамент здравоохранения г. Москвы  
Главное медицинское управление Министерства обороны РФ  
Санаторно-курортное объединение ФНП России «ПРОФКУРОРТ»

18–19 мая 2011 года

МОСКВА, Пречистенка, 16. Центральный Дом ученых РАН



# Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии

**Российская научная конференция с международным участием**

## Адрес Оргкомитета:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10,  
ФГУ «ГНИЦ профилактической медицины  
Минздравсоцразвития РФ»  
Тел.: 8 (903) 752 21 86 (М.Г. Бубнова),  
8 (916) 596 51 54 (Д.М. Аронов)

Тезисы принимаются Оргкомитетом до 15 марта 2011 г. только  
в электронном виде в формате Word на E-mail: [parnes@pochta.ru](mailto:parnes@pochta.ru)  
либо по адресу: 121609, Москва, Осенняя ул., д. 2–24, Д.М. Аронову  
Заявку на бронирование мест в гостинице направлять в адрес  
Оргкомитета старшему научному сотруднику В.Б. Красницкому.

Тел.: 8 (967) 084 31 51; E-mail: [Kras-VB@yandex.ru](mailto:Kras-VB@yandex.ru)

Заявки на выступления направлять по электронной почте  
[aronovdm@mail.ru](mailto:aronovdm@mail.ru).

Организационный взнос в размере 300 руб.  
оплачивается при регистрации.

Подробнее о конференции – на сайте [www.rosokr.ru](http://www.rosokr.ru)

## Основные вопросы программы:

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



# Современные антагонисты кальция: органопротективные и сердечно-сосудистые профилактические эффекты

К.м.н. В.Б. Красницкий, И.В. Кузнецова, д.м.н. М.Г. Бубнова

*В клинической практике врачу часто приходится выбирать, какому препарату следует отдать предпочтение при назначении терапии. При этом выбор оказывается достаточно широким. Выраженность основного действия препарата, особенности его фармакодинамики, преимущества или, наоборот, негативный профиль воздействия в тех или иных клинических ситуациях, а также взаимодействие с препаратами других групп – знание данных моментов позволяет решить проблему правильного выбора лекарственного средства для пациента.*

**А**нтагонисты кальция (АК, синоним – блокаторы медленных кальциевых каналов) относятся к одному из основных классов препаратов, применяющихся для лечения артериальной гипертензии (АГ). Неоднократно описанные в литературе негативные последствия применения АК первого поколения, в основном, у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью (СН), по-видимому, до сих пор препятствуют более широкому применению в клинической практике современных АК, имеющих отличный от них фармакодинамический профиль и доказавших свою эффективность во многих исследованиях.

АК – довольно разнородная группа лекарственных средств, отличающихся друг от друга по химической структуре, фармакодинамике, клиническим и возможным побочным эффектам. Основной механизм их действия – уменьшение поступления  $Ca^{++}$  через кальциевые L-каналы, чувствительные к АК. Строго говоря, АК не вступают в какой-либо антагонизм с ионами  $Ca^{++}$  и не блокируют кальциевые каналы, но влияют на их модуляцию, увеличивая и/или уменьшая продолжительность разных фаз состояния (фаза 0 – закрытые каналы, N1 и N2 – открытые каналы) и изменяя таким образом кальциевый ток.

Как известно, сокращение гладкомышечных клеток (ГМК) сосу-

дов зависит от концентрации  $Ca^{++}$  в цитоплазме, и если подавить трансмембранный вход  $Ca^{++}$ , его количество в цитоплазме клетки и ее готовность к сокращению уменьшатся. Все АК, расслабляя гладкие мышцы артериол, снижают уровень артериального давления (АД) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС).

Из особенностей фармакокинетики АК следует отметить то, что они метаболизируются в печени и выводятся, в основном, с мочой. При заболеваниях почек фармакокинетика АК мало изменяется, тогда как при болезнях печени их период полужизни и биодоступность увеличиваются [1].

В литературе не отмечается эффект привыкания к АК. Это, по-видимому, объясняется тем, что длительное введение АК не оказывает существенного влияния на плотность и чувствительность рецепторов к ним в кальциевых каналах. При длительном применении верапамила и дилтиазема наблюдается их кумуляция. При этом время полужизни верапамила и его активного метаболита норверапамила увеличивается в два раза (до 10 ч), хотя активность последнего составляет 1/8 активности верапамила [1].

В клинической практике применяются препараты 3 подгрупп:



фенилалкиламины (верапамил), дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, исрадин и др.) и бензодиазепины (дилтиазем). Поскольку верапамил и дилтиазем проявляют определенное сходство между собой, их часто объединяют в одну условную подгруппу «недигидропиридиновые». По одной из классификаций с учетом органоспецифичности (Singh, 1986) препараты этой объединенной группы относятся к АК I типа, которые проявляют свое действие на сердце, сосуды и проводящую систему сердца. Дигидропиридиновые препараты относятся к АК II типа с преимущественно сосудистым эффектом (всего по этой классификации различают 4 типа АК). Между препаратами этих двух подгрупп действительно имеются существенные фармакодинамические различия и, в частности, в характере влияния на сердечно-сосудистую систему (табл. 1).

Так, дигидропиридиновые АК в отличие от верапамила и дилтиазема (проявляя свою высокую сосудистую селективность) значительно снижают ОПСС, практически не влияют на проводимость сердца и очень слабо влияют на его сократительную функцию.

В подгруппе дигидропиридинов по своим улучшенным (по сравнению нифедипином) характеристикам выделяются препараты длительного действия, в частности амлодипин. Главной его особенностью с точки зрения клинического применения является длительный период полувыведения (T<sub>1/2</sub> равен 35–50 ч) и большая продол-

жительность действия (72 ч), что позволяет принимать его 1 раз в сутки и не требует создания ретардных форм. Его сывороточная концентрация и эффект нарастают в течение 5–7 дней лечения [2]. Действие амлодипина проявляется медленно, так как растворимость в жирах в 3–4 раза ниже, чем у нифедипина. Кроме того, он обладает в небольшой степени также свойствами дилтиазема, поскольку частично связывается с его рецепторами [1].

### Антигипертензивная эффективность

Монотерапия АК в равной степени эффективна при I и II степени АГ [2]. Хорошая эффективность АК при лечении АГ была показана в многочисленных плацебо-контролируемых и сравнительных исследованиях. Антигипертензивный эффект АК дозозависимый [3–5]. Так, амлодипин в дозе 5–10 мг/сут у больных АГ в течение первых 4 недель снижает уровни артериального давления (АД) на 16/12,5 мм рт. ст. Нормализация или терапевтически значимое снижение уровней АД наблюдается у 61–91% пациентов.

По данным сравнительных исследований, АК снижают уровни АД по крайней мере столь же эффективно, как β-блокаторы, диуретики и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [6, 7, 8]. В завершеном крупном исследовании ALLHAT (33357 больных) амлодипин продемонстрировал равную антигипертензивную активность при

сравнении с хлорталидоном и лизиноприлом [8]. Разница наблюдалась лишь в том, что хлорталидон лучше снижал систолическое АД (САД), а амлодипин – диастолическое АД (ДАД). Вместе с тем профиль снижения АД в качестве результата лечения в группе амлодипина оказался более приемлемым, поскольку число случаев повышения или чрезмерного снижения уровня давления в этой группе было меньше, чем в других. Основываясь на результатах многоцентровых рандомизированных исследований, сегодня можно полагать, что ни один из основных классов антигипертензивных средств (АГС) не имеет существенного преимущества в снижении уровня АД.

### Влияние на сердечно-сосудистую систему

Все АК вызывают расширение артериол и коронарных артерий. В большей степени это свойство присуще препаратам подгруппы дигидропиридинов. Характерным для них является отсутствие или слабое влияние на сократимость и проводимость (если они применяются в терапевтических дозах). Особенного внимания в этом отношении заслуживают долгодействующие препараты амлодипин и фелодипин. По гемодинамическому эффекту амлодипин близок другим дигидропиридинам – никардипину и нисольдипину, и отличается от верапамила и дилтиазема. Препарат снижает АД и ОПСС, увеличивает сердечный индекс и частоту сердечных со-

Таблица 1. Кардиальные и гемодинамические эффекты основных АК при нормальной функции сердца (адаптировано из Epstein M., 1998)

Эффект	Нифедипин	Дилтиазем	Верапамил	Фелодипин
Дилатация артериол	++++	++	++	++++
Дилатация коронарных артерий	++++	++	++	++++
Преднагрузка	0/↓	?	↓	0/↓
Посленагрузка	↓↓	↓	↓	↓↓
Сократимость	0/↓	↓	↓↓	0
ЧСС	↑	↓ или →	↓ или →	↓ или →
АВ-проведение	0	↓↓	↓↓↓	0
Синоатриальный автоматизм	0	↓↓	↓	?

Примечание: ++++ – максимальный положительный эффект, + – минимальный положительный эффект, ↓ – снижение, → – не влияет, ↑ – увеличение, 0 – отсутствие эффекта, ? – данные не однозначны



*В подгруппе дигидропиридинов по своим улучшенным (по сравнению нифедипином) характеристикам выделяются препараты длительного действия, в частности амлодипин. Главной его особенностью с точки зрения клинического применения является длительный период полувыведения ( $T_{1/2}$  равен 35–50 ч) и большая продолжительность действия (72 ч), что позволяет принимать его 1 раз в сутки и не требует создания ретардных форм.*

кращений (ЧСС). Однако при длительном применении амлодипина реакция ЧСС уменьшается. Отрицательный инотропный эффект при применении амлодипина отсутствует или менее выражен, чем у нифедипина [1]. Профиль воздействия амлодипина на сердечно-сосудистую систему в сравнении с АК первого поколения имеет существенные отличия (см. табл. 1).

Рефлекторное повышение симпатического тонуса в большей степени выражено при лечении дигидропиридиновыми АК, особенно нифедипином. Недигидропиридиновые АК, наоборот, замедляют ЧСС. Они также вызывают снижение сократимости миокарда (отрицательный инотропный эффект) и замедление проводимости сердца.

Расширяя периферические сосуды, АК могут увеличить венозный возврат и сердечный выброс, т.е. преднагрузку. Этот эффект необходимо учитывать у больных АГ, у которых имеется гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) и его диастолическая дисфункция. Влияние АК на скорость расслабления ЛЖ сложное. Так как расслабление желудочков регулируется на разных уровнях, поэтому даже один и тот же препарат может влиять на него по-разному [2]. Например, у больных АГ и ИБС наполнение и опорожнение ЛЖ могут улучшаться за

счет уменьшения зон дискинезии вследствие антиишемического действия и снижения постнагрузки, как это наблюдается при лечении амлодипином. Напротив, нифедипин способен уменьшать степень диастолической дисфункции, и данное свойство может быть присуще другим дигидропиридином, которые сходны с ним по гемодинамическому эффекту [9].

АК оказывают ангиопротекторный эффект, обусловленный торможением агрегации тромбоцитов, уменьшением адгезии моноцитов и пролиферации ГМК, инактивацией ЭТ-I. В исследованиях VHAS (верапамил), PREVENT (амлодипин), INSIGHT (нифедипин) и ELSA (лацидипин) результаты оценки толщины интима-медиа показали, что АК замедляют развитие атеросклеротического поражения сонных артерий у больных АГ. Имеются сообщения о благоприятном влиянии, в частности, амлодипина на функцию эндотелия сосудов и их структуру, то есть предотвращение их ремоделирования. Так, в результатах проспективного плацебо-контролируемого исследования PREVENT (2000) отмечалось выраженное антиатеросклеротическое действие амлодипина в сонных артериях в виде регресса толщины комплекса интима-медиа на 0,046 мм против ее утолщения на 0,011 мм в группе контроля [10]. Это важный факт, поскольку в настоящее время доказана четкая корреляция степени утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий с частотой развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ).

Атеросклеротический эффект АК – их главный плеiotропный эффект. Он связан со способностью высоколипофильных (амлодипина) АК уменьшать агрегацию липопротеидов низкой плотности с мембранными липидами клеток, что лежит в основе повреждения клеток, дисфункции эндотелия и деструктивного воспаления, ассоциируемых с атеросклерозом [11]. Так, антиокислительное действие амлодипина (ингибирование перекисидации липидов) было под-

тверждено в экспериментальных условиях [12]. В клиническом исследовании CAMELOT у больных ИБС изучалась динамика состояния атеросклеротической бляшки в коронарных артериях [13]. Только на фоне терапии амлодипином (в отличие от эналаприла и плацебо) показано достоверное замедление роста атеромы, что в свою очередь ассоциировалось со снижением сердечно-сосудистых осложнений на 31%.

Клинические и гемодинамические эффекты вазоселективных дигидропиридинов III поколения (амлодипин, фелодипин, лерканидипин и др.), связанные с их способностью расширять коронарные артерии и периферические сосуды, позволяют успешно применять их не только при АГ и легочной гипертензии, но и стенокардии, ИМ, сердечной недостаточности, синдроме Рейно [14]. В исследовании Chahine R.A. et al. (1993) пациенты с доказанной стенокардией вазоспастического характера показывали значительное уменьшение эпизодов стенокардии, частоты дополнительного приема нитроглицерина [15]. В многоцентровом исследовании CAPE (1994) по данным 48-часового мониторинга ЭКГ амлодипин значительно снижал частоту эпизодов депрессии сегмента ST и общее время ишемии, а также частоту болевой ишемии и прием короткодействующих нитратов.

### **Влияние на сердечно-сосудистые осложнения**

В последние годы целый ряд крупных клинических испытаний, таких как ALLHAT, VALUE, ASCOT и ACCOMPLISH, подтвердил клиническую пользу терапии, основанной на АК, в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений и снижении сердечно-сосудистой смертности.

По данным нескольких крупных сравнительных исследований с применением недигидропиридинов – верапамила и дилтиазема (INVEST, NORDIL, CONVINCENCE, VHAS, n = 51473) и трех сравнительных исследований с применением дигидропиридинов дли-





тельного действия – нифедипина ГИТС, амлодипина, фелодипина и исрадипина (STOP-2, ALLHAT, INSIGHT, n = 37238) было показано, что АК в сравнении с другими АГС (диуретики, ИАПФ и β-блокаторы) приблизительно в одинаковой степени снижали уровень АД и частоту возникновения «больших сердечно-сосудистых осложнений», включая ИМ, МИ и смерть от сердечно-сосудистых причин [16].

В другом метаанализе (64 рандомизированных клинических исследования, 9417 клинических событий), сравнивающим эффект монотерапии с плацебо или контролем, также подтвердилась статистически значимая сопоставимость пяти основных классов АГС как в отношении предупреждения коронарных событий (тиазидный диуретик – 14%, β-блокаторы – 11%, ИАПФ – 17%, АК – 15%), так и в отношении предотвращения МИ (38%, 17%, 22%, 34% соответственно). В то же время у АК отмечался дополнительный эффект в отношении предупреждения развития МИ.

При анализе рандомизированных клинических исследований оказалось, что снижение САД на 10 мм рт. ст. или ДАД на 5 мм рт. ст. сопровождается сходной клинической эффективностью различных АГС, а именно на 22% (17–27%) снижается риск коронарных событий и на 41% (33–48%) риск инсульта. Полученные данные свидетельствуют о том, что профилактическая польза АГС обусловлена прежде всего их гипотензивным эффектом как таковым.

Использование любых АК при остром ИМ и наличии признаков СН считается противопоказанным. Также они противопоказаны и при хронической СН (ХСН). Однако в исследовании PRAISE выявлено, что добавление амлодипина к терапии больных с выраженной ХСН оказывало дополнительное положительное влияние на показатели смертности. В этом отношении амлодипин выгодно отличается от других известных АК.

Установлено, что дигидропиридины длительного действия

снижают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пожилых больных [17]. В шведском исследовании STOP (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension), в котором участвовало 6614 пациентов, было продемонстрировано, что лечение фелодипином или исрадипином по эффективности и влиянию на смертность не отличалось от схемы лечения, включавшей диуретик и/или β-блокатор, либо ИАПФ (эналаприл или лизиноприл). Однако в группе АК риск развития ИМ и СН был выше, чем у больных, принимавших ИАПФ [18]. В свою очередь, в исследовании ТНОМ (1993) у не пожилых больных АГ (средний возраст 55 лет) была продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность длительного (средний период наблюдения 4,4 года) лечения амлодипином.

В упоминавшемся выше исследовании PREVENT оценивалось влияние амлодипина на прогноз больных ИБС. У больных, получавших амлодипин, наблюдалось уменьшение числа госпитализаций вследствие прогрессирования или дестабилизации течения стенокардии и СН, операций реваскуляризации миокарда.

Как известно, применение АК короткого действия при ИМ увеличивает смертность. Кроме того, как показали В.М. Psaty и соавт. (1995), применение дигидропиридинов короткого действия увеличивает риск развития ИМ у больных АГ по сравнению с терапией диуретиками и β-блокаторами. В то же время, по данным другого исследования дилтиазем и верапамил могут снижать риск повторного ИМ у больных с впервые возникшим ИМ без зубцов Q, которым противопоказаны β-блокаторы (Ryan и соавт., 1999). В настоящее время признано, что АК не улучшают общую выживаемость после ИМ [2]. Вместе с тем признается, что нужны дальнейшие исследования с новыми длительно действующими АК.

На основании приведенных данных можно сделать вывод, что **у больных АГ и ИБС стабильного течения применение длительно**

*Сывороточная концентрация и эффект амлодипина нарастают в течение 5–7 дней лечения [2]. Действие амлодипина проявляется медленно, так как растворимость в жирах в 3–4 раза ниже, чем у нифедипина. Кроме того, он обладает в небольшой степени также свойствами дилтиазема, поскольку частично связывается с его рецепторами [1].*

**действующих АК может иметь преимущество перед препаратами в определенной части случаев, если учитывать их адекватный антигипертензивный и антиангинальный эффект, а также метаболическую нейтральность.**

Хорошие результаты дает комбинированное использование препаратов АК с ИАПФ. Так, в исследовании EUROPA у пациентов с ИБС на фоне лечения комбинацией амлодипина с периндоприлом (при сравнении с общей группой, к терапии которой был добавлен только периндоприл) отмечалось более выраженное снижение частоты первичной точки (сердечно-сосудистая смертность, ИМ, остановка сердца) и других исходов ИБС, отражающее синергизм в действии данных АГС [19].

### **Влияние на толерантность к физической нагрузке**

При АГ и ИБС наблюдается снижение физической работоспособности. Это очень важный вопрос, поскольку переносимость физической нагрузки (ФН) существенно влияет на самочувствие больных, их активность в повседневной деятельности и качество жизни. Улучшение переносимости ФН на фоне применения АК, в основном, связывают с положительными гемодинамическими эффектами. При однократном приеме и в условиях длительного лечения препаратами данной группы отмечаются следующие эффекты: относительное уменьшение ЧСС, САД, двойного



произведения (ДП) и ОПСС. Снижение темпа прироста показателей нагрузки сердечно-сосудистой системы и потребности в кислороде при физической работе обеспечивает увеличение толерантности к ней. В свое время, в частности, на примере лечения больных АГ нифедипином и верапамилем это убедительно продемонстрировал Lund-Johansen в 1987 г. [20]. Подобные результаты при изучении эффективности АК были получены в работах многих других авторов. Так, существенное увеличение времени нагрузки до достижения субмаксимальной ЧСС при пробе с ФН отмечено на фоне как однократного, так и длительного приема форидона, нифедипина, верапамила и дилтиазема [3].

Многочисленные плацебо-контролируемые исследования показали, что АК снижают частоту приступов стенокардии и уменьшают депрессию сегмента ST при ФН [2]. В исследовании J.A. Van Der Vring et al. (1999) при добавлении АК, в том числе амлодипина, к β-блокаторам значительно задерживалось появление ишемической депрессии сегмента ST во время пробы с ФН.

АК уменьшают ДП при ФН, хотя на пике нагрузки оно не меняется. Это говорит о том, что при стабильной стенокардии АК, главным образом, снижают потребность миокарда в кислороде, а не повышают коронарный кровоток. Именно этим объясняется их антиишемический эффект. Выгодным отличием амлодипина при ФН от более ранних АК считается отсутствие у него влияния на ЧСС,

увеличение которого является одним из пусковых механизмов ишемии.

## **Влияние на гипертрофию левого желудочка**

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является независимым фактором риска при АГ. Поэтому способность АГС при длительном применении уменьшать гипертрофию миокарда – важный критерий его эффективности. Наблюдающаяся регрессия ГЛЖ при лечении АК, как полагают, объясняется не только вазодилатацией, но и влиянием на процессы ремоделирования в тканях. Так, по экспериментальным данным при длительном применении АК уменьшалась выраженность гипертрофии миокарда и средней оболочки артерий. При применении нифедипина регрессия ГЛЖ сопровождается снижением содержания коллагена в миокарде [21]. Доказано, что регрессия ГЛЖ наблюдается при длительном лечении АК и, в частности, амлодипином [22].

J.D. Neaton и соавт. (1999) по результатам исследования ТНОМ показали, что на фоне продолжительного лечения больных с мягкой АГ амлодипин уменьшал ГЛЖ в такой же степени, как при лечении β-адреноблокатором (ацебутолол), α-адреноблокатором (доксазозин) и ИАПФ (эналаприл). Обзор всех проведенных исследований показал, что АК вызывают обратное развитие ГЛЖ в большей степени, чем диуретики, но в меньшей степени, чем ИАПФ [23].

## **Влияние на стенку сосуда**

При АГ как одно из звеньев патогенеза развивается ремоделирование сосудов с изменением их структуры, механических свойств и местной регуляторной (эндотелиальной) функции. Наблюдается также перестройка микрососудистого русла с уменьшением числа или плотности капилляров. Поражение органов-мишеней при АГ во многом обусловлено именно этими процессами. Предупреждение или замедление их в определенной степени должно влиять

на клиническое течение болезни и прогноз. АК в этом отношении демонстрируют положительные качества.

По результатам исследований VHAS [24] и INSIGHT [25], верапамил длительного действия (Верапамил SR) и нифедипин, соответственно, превосходили диуретики по скорости замедления увеличения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, при том, что не отличались от них своей антигипертензивной активностью и влиянием на сердечно-сосудистые осложнения.

АК благотворно влияют на микроциркуляторное русло при АГ, уменьшая величину отношения «толщина стенки / диаметр просвета» и увеличивая плотность капилляров, препятствуя, таким образом, ремоделированию сосудов. Применение дигидропиридиновых АК у больных АГ сопровождается значительным снижением жесткости сосудистой стенки [26, 27]. Кроме того, дигидропиридины длительного действия, в частности амлодипин, улучшают эндотелийзависимую вазодилатацию за счет увеличения выработки NO [28, 29, 30].

## **Влияние на функцию почек**

Ценными свойствами АК являются диуретический и натрийуретический эффекты, которые связаны с увеличением почечного плазмотока и непосредственным воздействием препаратов на канальцевую экскрецию натрия [1]. Микроальбуминурия (МАУ) расценивается как один из ранних неблагоприятных прогностических признаков и факторов риска поражения органов-мишеней при АГ и сахарном диабете. Снижение АД до целевых уровней и уменьшение МАУ, если таковая имеется, следует считать одними из главных промежуточных критериев эффективности АГС и профилактики почечной недостаточности.

По результатам разных исследований антигипертензивное лечение дигидропиридиновыми АК (нифедипин, фелодипин, амлодипин)

*В исследовании PRAISE выявлено, что добавление амлодипина к терапии больных с выраженной ХСН оказывало дополнительное положительное влияние на показатели смертности. В этом отношении амлодипин выгодно отличается от других известных антагонистов кальция.*



амлодипин  
**Амлотоп**



**Входит в список  
ЖНВЛС**

## Лидер врачебных рекомендаций\*

- ▲ самый назначаемый антагонист кальция
- ▲ производится по европейским стандартам GMP
- ▲ доступен для длительной терапии артериальной гипертонии, стенокардии напряжения и вазоспастической стенокардии

\* Данные аналитической компании Comcon Pharma, Medi-Q, 2010 г.

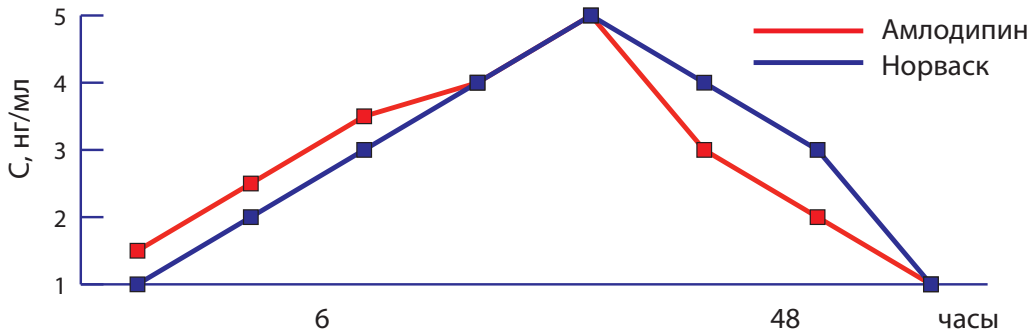


Рис. 1. Средние концентрации амлодипина в плазме крови после однократного приема Амлотона® и оригинального препарата

пин) у больных мягкой и умеренной АГ сопровождалось достоверным снижением МАУ, сравнимым с аналогичным эффектом при лечении ИАПФ и β-блокаторами [31]. Конечно, ИАПФ и блокаторы рецепторов АТ1 более эффективно снижают МАУ и являются препаратами первого ряда при АГ и нарушении функции почек [32, 33]. Однако в таких случаях (при наличии признаков поражения органов-мишеней) всегда применяется комбинированная антигипертензивная терапия. По мнению Е.И. Чазовой (2001), наиболее заметным ренопротективным эффектом обладают комбинации ИАПФ и АК.

С клинической точки зрения полезно обратить внимание на то, что применение АК позволяет избежать назначения мочегонных препаратов, которые оказывают неблагоприятное воздействие на липидный спектр плазмы крови, показатели электролитного и углеводного обмена.

### Применение в клинической практике

Общим показанием для назначения АК является АГ, в том числе и стойкая, обусловленная повышением ОПСС [2]. По современным международным и национальным рекомендациям ВНОК преимущественными показаниями для

применения АК в клинической практике являются следующие состояния:

- АК дигидропиридиновые длительного действия (например, амлодипин) – изолированная систолическая АГ (пожилые больные), ИБС, стенокардия, атеросклероз сонных и коронарных артерий, беременность;
- АК недигидропиридиновые (верапамил, дилтиазем) – ИБС, стенокардия, атеросклероз сонных артерий, суправентрикулярная тахикардия.

### Побочные эффекты и переносимость при длительной терапии

Побочные эффекты при применении АК известны и достаточно подробно описаны в разных руководствах. Хотелось бы обратить внимание лишь на некоторые аспекты этой темы. Побочные эффекты чаще встречаются при применении короткодействующих АК первого поколения и при использовании препаратов в больших дозах. Дигидропиридины короткого действия, особенно нифедипин, часто вызывают побочные эффекты. Полагают, что это связано с резким расширением сосудов (головная боль, приливы, отеки лодыжек) и последующим рефлекторным повышением симпатического тонуса (тахикардия) [2, 34]. При приеме нифедипина побочные эффекты наблюдаются в 10% случаев и реже бывают при лечении длительно действующими дигидропиридинами (амлодипин, фелодипин). Для недигидропиридинов (верапамил) из побочных эффектов чаще наблюдаются запоры, брадикардия и нарушения проводимости.

В настоящее время для постоянной терапии при АГ рекомендуются длительно действующие АК (амлодипин, фелодипин, Верапамил SR и др.). В то же время увеличение дозы любого антигипертензивного препарата при монотерапии выше средней терапевтической дозы не считается целесообразным, и в таких случаях показана комбинированная терапия.



Рис. 2. Дизайн исследования по оценке эффективности генерика амлодипина – Амлотона® в сравнении с оригинальным амлодипином



Длительно действующие АК второго поколения в указанной дозировке переносятся, как правило, хорошо. В частности, амлодипин в меньшей степени вызывает побочные реакции, например, рефлекторную тахикардию. Как считают, это связано с большим T1/2 амлодипина и относительно постоянной его сывороточной концентрацией [2]. Хорошая переносимость, стабильное влияние на гемодинамику и метаболическая нейтральность и безопасность терапии амлодипином была продемонстрирована в ряде крупных исследований.

В исследовании ASCOT-BPLA впервые установлено, что терапия, основанная на применении современных АГС – амлодипина и периндоприла, по сравнению с комбинацией β-адреноблокатора (атенолола) и тиазидного диуретика приводила не только к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, предотвращала появление новых случаев СД (на 30%), но и к статистически значимому снижению общей смертности (на 11%) [35].

### Генерики амлодипина

**Выгодное сочетание эффективности, безопасности и благоприятных фармакокинетических свойств обуславливают важную роль амлодипина в органопroteкции и профилактической терапии ССЗ.** Однако в последние годы, наряду с эффективностью и безопасностью, большое значение придается фармакоэкономическим показателям. В этой связи ведущие эксперты в области рационального применения лекарственных средств рекомендуют использование качественных генерических препаратов.

Мировой опыт показывает, что гарантией терапевтической эквивалентности (одинаковой степени эффективности и безопасности) генерика оригинальному препарату являются доказательства его фармацевтической эквивалентности и биоэквивалент-

ности, полученные в корректно проведенных исследованиях. Генерик считается биоэквивалентным оригинальному препарату в том случае, если его фармакокинетическая кривая, определенная в исследовании здоровых добровольцев, не более чем на 15–20% отличается от таковой оригинального препарата.

Таким генериком, содержащим в качестве действующего вещества амлодипин, является Амлотоп® (ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА»). Его биоэквивалентность оригинальному препарату амлодипина была установлена на здоровых добровольцах в адекватном исследовании, проведенном Ю.Б. Белоусовым и соавт. (на кафедре клинической фармакологии РГМУ) (рис. 1).

Фармакокинетическое исследование выявило практически одинаковый профиль концентрации в крови Амлоптопа® в сравнении с оригинальным препаратом [36]. В настоящее время в ГНИЦ профилактической медицины Минздрава России завершено рандомизированное перекрестное, сравнительное исследование, в которое было включено 30 больных, страдающих АГ (I и II степени) и ожирением. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.

Первые результаты статистического анализа свидетельствуют о том, что Амлотоп® и оригинальный препарат (Норваск®, Pfizer) практически сходны по антигипертензивному действию. Не было также отмечено статистически значимых различий в переносимости препаратов.

### Заключение

АК эффективно снижают уровни АД. При этом их антигипертензивная активность сравнима с таковой препаратов других основных групп, применяющихся для лечения АГ. При длительном применении у больных АГ выявляются четкий органопroteктивный эффект: они уменьшают ГЛЖ, препятствуют процессам ремоделирования сосудов и микрососудистого русла,

*Генерик считается биоэквивалентным оригинальному препарату в том случае, если его фармакокинетическая кривая, определенная в исследовании здоровых добровольцев, не более чем на 15–20% отличается от таковой оригинального препарата. Таким генериком, содержащим в качестве действующего вещества амлодипин, является Амлотоп® (ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА»).*

а также положительно влияют на функцию эндотелия. АК проявляют диуретический и натрийуретический эффекты, не влияя при этом на экскрецию калия, и уменьшают микроальбуминурию. Препараты этой группы не ухудшают липидный обмен и гликемический профиль. Важным достоинством этого класса антигипертензивных средств является сердечно-сосудистое профилактическое действие: снижение смертности и риска сердечно-сосудистых осложнений, хороший антиишемический и антиангинальный эффекты.

Сравнимое с препаратами других групп небольшое количество побочных эффектов и хорошая переносимость при длительной терапии отличает длительнодействующие АК, такие как амлодипин. Их преимущества (гемодинамический профиль, метаболическая нейтральность и др.) становятся очевидными при назначении комбинированной терапии. Пожалуй, единственным абсолютным противопоказанием для назначения АК является выраженная СН. Однако применение амлодипина (в комбинации с ИАПФ, диуретиками и β-блокаторами) при СН считается оправданным (исследование PRAISE) ввиду позитивного влияния на показатели смертности в комбинации с базовой терапией больных ХСН [37].

Литература  
→ С. 134–135



# Метформин – единственный препарат для одновременной профилактики осложнений сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний

Д.м.н. М.Н. Мамедов, М.Н. Ковригина, к.м.н. Е.А. Поддубская

*На сегодняшний день метформин является одним из широко применяемых антидиабетических препаратов. В 2006 году Международная федерация диабета приняла новые рекомендации по лечению сахарного диабета, в которых метформин был предложен в качестве препарата первой линии в сочетании с изменением образа жизни для стартового лечения [1]. На протяжении последних пяти лет это положение не подверглось изменению.*

Однако история применения бигуанидов в эндокринологической практике была полна надежд и разочарований. Первые бигуаниды – фенформина и буформина применялись в середине XX века, скоро были сняты с продажи по причине развития лактацидоза. Метформин был синтезирован Sterne в 1957 году. В 1960 году были инициированы первые клинические исследования, которые показали, что снижение гликемии не сопровождается увеличением массы тела и риском гипогликемии. В 1980 году с помощью клямп-метода было продемонстрировано, что метформин снижает инсулинорезистентность.

В 1995 году впервые FDA (Американский комитет по контролю за пищевыми продуктами и средствами медицинского назначения) разрешил широкое применение метформина в США.

В исследовании, инициированном FDA, метформин оказался сопоставимым по безопасности с другими антидиабетическими препаратами [2]. Также показано, что метформин имеет преимущества перед другими бигуанидами, он накапливается преимущественно в тонком кишечнике и в слюнных железах, а не в мышцах, которые являются основным местом образования лактата. По данным многочисленных клинических исследований, частота метформин-ассоциированного лактацидоза составляет 8,4 на 100 тыс. пациентов, а на терапии любыми другими сахароснижающими препаратами (в том числе глибенкламидом) – 9 на 100 тыс.

На протяжении 50 лет были проведены 5500 экспериментальных и клинических исследований, посвященных различным аспектам эффективности и безопасности метформина.

## Антигипергликемические эффекты метформина

Влияние метформина на уровень глюкозы в крови сопоставимо с эффектом других антидиабетических средств. Метформин не вызывает гиперинсулинемию, наоборот, уровень инсулина натощак часто снижается, что связано с улучшением инсулиночувствительности.

В крупном клиническом исследовании (double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study) с участием 451 пациента изучались доза-зависимые антигипергликемические эффекты метформина. Отмечается параллельное снижение уровня глюкозы в крови и гликированного гемоглобина на фоне метформина в дозах 500–2000 мг/сут. У пациентов с сахарным диабетом точная доза метформина 2000 мг оказалась оптимальной для контроля уровня глюкозы в крови [3]. На российском рынке оригинальный метформин Глюкофаж представлен в трех дозировках 500 мг, 850 мг и 1000 мг.

Наряду с этим метформин достоверно увеличивает утилизацию глюкозы во время клямпа, что связано с улучшением периферической инсулиночувствительности. Улучшение метаболизма глюкозы связано с увеличением неокислительного метаболизма



глюкозы, то есть без эффекта на окисление глюкозы [4]. Эффекты метформина на синтезе глюкозы в печени изучены у 7 пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии метформином длительностью 3 мес. Метформин достоверно снижает продукцию глюкозы в печени и частоту глюконеогенеза по сравнению с исходным уровнем [5].

Данные Британского проспективного исследования по сахарному диабету продемонстрировали, что метформин обладает инсулинсберегательным эффектом. Уровень инсулина остается низким у лиц, рандомизированных в группу метформина, по сравнению с группами терапии сульфонилмочевинной (глибенкламид или хлорпропамид) или инъекциями инсулина [6].

### **Первичная профилактика сахарного диабета с применением метформина**

Первичная профилактика СД подразумевает применение комплексных мер, включающих изменение образа жизни и лекарственную терапию среди лиц, относящихся к группе риска. В первую очередь, к этой группе относятся лица, имеющие преддиабет (высокая гликемия натощак и нарушение толерантности к глюкозе).

В 1976–1980 годах в рамках национального исследования US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II), 3092 взрослым проводился тест толерантности к глюкозе. Наличие гипергликемии через 2 ч после приема 75 г глюкозы ассоциировалось увеличением всех случаев сердечно-сосудистой смертности [7]. Убедительные данные были получены в проспективном исследовании Data from the Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe (DECODe) study, в котором продемонстрирована важная роль преддиабета в развитии клинических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Гипергликемия оценивалась по уровню глюкозы натощак и после

теста толерантности к глюкозе у 22,514 лиц на протяжении 8,8 лет. Наличие высокой гликемии натощак способствовало увеличению риска смертности от ССЗ. Однако НТГ (нарушение толерантности глюкозы) имеет большее значение в развитии клинических осложнений [8].

В литературе опубликованы результаты ряда клинических исследований с применением препаратов с различными механизмами действия по первичной профилактике сахарного диабета. В литературе имеются три проспективных исследования (BIGPRO 1, BIGPRO 1.2 и DPS), в которых изучалась эффективность метформина в группах больных с абдоминальным ожирением, гипертонией, гипертриглицеридемией и у пациентов с НТГ [7]. The Diabetes Prevention Program (DPP) пожалуй является одним из масштабных клинических исследований посвященных первичной профилактике сахарного диабета [9]. Исследование было проведено в 27 центрах США, спланировано продолжительностью от 3 до 6 лет, однако завершилось досрочно в августе 2001, поскольку были достигнуты основные цели. В исследовании DPP применялся оригинальный препарат метформина Глюкофаж®. В нем пациенты с НТГ были рандомизированы в три группы:

- 1) плацебо + стандартные рекомендации по изменению образа жизни (пациенты получали письменные рекомендации по соблюдению диеты, увеличению физической активности и прекращению курения);
- 2) метформин (Глюкофаж®) 850 мг 2 раза в сутки + стандартные рекомендации, касающиеся образа жизни;
- 3) интенсивное изменение образа жизни (снижение массы тела по крайней мере на 7%, соблюдение низкокалорийной и гипополипидемической диеты, умеренные физические нагрузки 150 мин/нед, с ежемесячным медицинским контролем).

Сравнительное исследование между группами плацебо и метформина носило двойной, слепой характер [9]. В целом риск развития СД 2 типа снизился на 58% у лиц, изменивших образ жизни, и на 31% – у лиц, получавших метформин в дозе 850 мг 2 раза в день в течение 3 лет. При анализе подгрупп, входивших в исследование, оказалось, что наиболее эффективно метформин снижал риск развития СД 2 типа у лиц в возрасте до 45 лет, а также у лиц с выраженным ожирением (ИМТ  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>). В этих группах риск развития СД 2 типа снижался на 44–53% даже без изменения привычного образа жизни.

### **Метформин и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений**

В 1998 году опубликованы результаты Британского проспективного исследования по сахарному диабету (UKPDS), в котором были показаны блестящие эффекты на сердечно-сосудистые конечные точки у лиц, страдающих СД. Это исследование демонстрировало преимущество метформина по сравнению с другими сахароснижающими препаратами в снижении макрососудистых осложнений и сопоставимый эффект в контроле уровня гликемии [6].

В проспективном исследовании оценивалась эффективность различных методов лечения, включая изменение образа жизни, метформин, препараты сульфонилмочевины и инсулин-терапию у лиц с впервые выявленным сахарным диабетом. Результаты исследования свидетельствуют, что интенсивное лечение с применением трех групп препаратов оказалось эффективнее по сравнению с обычной (conventional) терапией. В плане контроля уровня гликемии достоверные различия между препаратами не выявлены.

В качестве исследуемого препарата метформина в UKPDS применялся оригинальный препарат метформина Глюкофаж®.

Метформин (Глюкофаж®) оказался более эффективным по



Таблица 1. UKPDS: профилактика сердечно-сосудистых осложнений путем нормализации уровня глюкозы у больных с впервые выявленным СД 2 типа (n = 5100)

Конечные точки	Метформин (2550 мг/сут)		Препараты сульфаниламочевин / инсулин	
	Динамика риска %	Достоверность различия	Динамика риска %	Достоверность различия
Смерть, связанная с СД	↓42%	0,017	↓20%	0,19
Смертность от любой причины	↓36%	0,011	↓8%	0,49
Риск развития любых осложнений	↓32%	0,0023	↓7%	0,46
Риск инфаркта миокарда	↓39%	0,01	↓21%	0,11
Инсульт	↓41%	0,13	↓14%	0,60

сравнению с изменением образа жизни. Гипогликемический эффект метформина сопоставим с сульфаниламочевинной и инсулинотерапией. Улучшение гликемического контроля не сопровождалось увеличением уровня инсулина в плазме, при этом отмечалось улучшение инсулиночувствительности [6].

Препарат применялся у лиц с впервые выявленным сахарным диабетом и избыточной массой тела и ожирением (n = 1704 пациентов с превышением 120% нормальной массы тела). Среднетерапевтическая доза метформина составила 2550 мг/сут. В результате лечения метформин способствовал снижению общей смертности на 36%, смертности, обусловленной диабетом, – на 42%, всех осложнений диабета – на 32%, инфаркта миокарда – на 39% (см. табл.).

В группе пациентов, принимающих метформин в трех дозах < 1000 мг, 1000–1699 мг, 1700 мг, кардиопротективные эффекты были сопоставимыми. Также было показано превосходство метформина по сравнению с сульфаниламочевинами или инсулинотерапией по снижению микро- и макрососудистых осложнений (-32% vs 7%, p = 0,0034), инсульта (-41% vs +14%, p = 0,032), и все случаи смертности (-36% vs -8%, p = 0,021). По снижению сердечно-сосудистых осложнений эффективность метформина является сопоставимой с антигипертензивными и липидснижающими препаратами. Учитывая эти обстоятельства, European prescribing information (SPC) включил метформин в число препаратов, имеющих статус сердечно-сосудистой защиты [10].

### Возможно ли применение метформина у детей и подростков?

Метформин улучшает гликемию у подростков, страдающих СД 2 типа. В рандомизированном, двойном-слепом исследовании у подростков, страдающих СД 2 типа, метформин по сравнению с плацебо достоверно снижает уровни глюкозы натощак и гликированного глобулина (p < 0,001 для каждого показателя). В этом исследовании также оценивалась динамика липидного профиля. Метформин снизил уровень общего ХС (общего холестерина) и ХС ЛНП (холестерин липидов низкой плотности) [11].

В Европе метформин 500 мг назначается в виде монотерапии или в комбинации с инсулином у подростков в возрасте 10 лет и старше. Стартовая доза метформина составляет одну таблетку во время или сразу после приема пищи. Через 10–15 дней при необходимости доза препарата увеличивается. Медленная титрация дозы препарата позволяет минимизировать побочные действия со стороны желудочно-кишечного тракта.

Действующие рекомендации по лечению СД 2 типа поддерживают использование фармакотерапии у детей и подростков, страдающих СД 2 типа. Комитет Консенсуса при Американской Диабетической Ассоциации решил, что пациенты без острой симптоматики гипергликемии «могут лечиться диетотерапией и физической нагрузкой, но в большинстве случаев нуждаются в применении лекарственной терапии». В США метформин назначается в виде монотерапии у подростков с СД 2 типа и в составе комбинированной терапии у подростков старшего возраста (17 лет и старше) [12]. Таким

образом, метформин является единственным пероральным сахароснижающим препаратом, разрешенным к применению у детей старше 10 лет. В России, Европе и США один из препаратов этой группы – Глюкофаж – разрешен к использованию в педиатрической практике, начиная с 10-летнего возраста.

### Заключение

Метформин является эффективным антидиабетическим препаратом и при необходимости может успешно применяться с другими антидиабетическими препаратами: сульфаниламочевин, меглитиниды, глитазоны, ингибиторы альфа-глюкозидазы. Благоприятно влияя на классические факторы риска, а также через инсулин-зависимые и независимые механизмы метформин достоверно снижает сердечно-сосудистые события и смертность.

Метформин хорошо переносится и является безопасным. Риск развития молочнокислого ацидоза не выше по сравнению с другими антидиабетическими препаратами.

По рекомендациям международной Федерации Диабета и Американской Диабетической Ассоциации, метформин является препаратом первого выбора у пациентов СД 2 типа. В исследовании Diabetes Prevention Program метформин снизил риск развития сахарного диабета у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена. Согласно данным Британского проспективного исследования по сахарному диабету, среди всех антидиабетических препаратов метформин отличается уникальностью по снижению заболеваемости и смертности. В обоих клинических исследованиях был использован оригинальный препарат метформина – Глюкофаж®. ☺



# **Глюкофаж**®

**С МОМЕНТА ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА И НА ВСЕХ ЭТАПАХ  
ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2**

**ОРИГИНАЛЬНЫЙ  
МЕТФОРМИН  
(ГЛЮКОФАЖ®)  
ВЛИЯЕТ НА ОСНОВНЫЕ  
ФАКТОРЫ РИСКА  
РАЗВИТИЯ  
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО  
СИНДРОМА  
И ПРЕ-ДИАБЕТА:**

- Снижает инсулино-резистентность
- Улучшает профиль липидов
- Способствует снижению массы тела
- Достоверно улучшает выживаемость и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом типа 2



**NYCOMED**

[www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru)  
[www.glucophage.ru](http://www.glucophage.ru)

Информация для специалистов здравоохранения: Инструкция по применению. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.  
ООО «Ньюкомед Дистрибушн Сентер», 119048, Москва, ул. Уланов, 2, стр. 1, тел.: 4951 933 0511, факс: 4951 502 1625  
Рег. № ПН 01490501 от 13.09.09.



# Растительные стерины и станола в профилактике болезней системы кровообращения

Д.м.н., профессор Н.В. Перова, М.А. Хучиева

*Атеросклеротическое поражение артериальной стенки является одной из основных причин болезней системы кровообращения (БСК) и их острых осложнений, которые, в свою очередь, выступают как наиболее частая причина инвалидности и смертности в большинстве популяций населения мира.*

Гиперхолестеринемия (ГХС) входит в число самых мощных факторов риска БСК, обусловленных атеротромбозом: в первую очередь, ишемической (или коронарной) болезни сердца (ИБС или КБС), а также цереброваскулярных заболеваний и заболеваний периферических артерий. Доказана прогрессивная связь между смертностью от ИБС и концентрацией холестерина (ХС) в сыворотке крови [1].

В ряде научных программ доказано, что снижение уровня в сыворотке крови общего ХС и ХС, входящего в состав атерогенных липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), даже у лиц без ГХС, ведет к положительным сдвигам в параметрах течения ИБС и смертности от нее.

Однако в практическом здравоохранении, особенно в России, гипополипдеическая терапия, включая применение таких мощных ХС-снижающих препа-

ратов, как статины, назначается пациентам преимущественно при наличии клинических симптомов ИБС, реже при наличии других БСК. При их отсутствии она практически не используется для снижения даже значительно повышенного уровня ХС.

В то же время опыт западных стран, например, Финляндии, свидетельствует о том, что значительное снижение заболеваемости и смертности от ИБС на национальном уровне достигается при активном оздоровлении образа жизни населения всех возрастных групп с включением снижающих уровень ХС факторов питания [2]. В материалах Американской национальной образовательной программы по холестерину [NCEP] содержатся четкие рекомендации по изменению образа жизни и привычек питания, направленные на снижение уровня ХС в сыворотке крови, приводятся доказательства

взаимосвязи оздоровления питания со снижением риска развития осложнений БСК [3].

## Растительные стерины и станола

В последние десятилетия активно обсуждается возможность создания и применения в рационе питания так называемых функциональных продуктов [4]. Активно обсуждается их роль в коррекции не только ГХС, но и в профилактике БСК, связанных с атеросклерозом.

Функциональные продукты, как правило, обогащены эфирами стерина (в западной литературе их называют стеролами) и станола растительного происхождения. Их также называют фитостеринами и фитостанолами. Они содержатся в малых количествах в растительных маслах, семенах растений, орехах и выполняют в них функцию, аналогичную ХС у высших видов животных организмов, включая человека [5]. Фитостерины и, особенно, фитостанола всасываются в кишечнике менее эффективно, чем ХС, и это является одной из причин того, что в норме содержание в сыворотке крови стерина составляет менее 0,5%, а станола менее 0,05% от содержания ХС. Абсорбция ХС в кишечнике составляет 20–80%, а абсорбция



поступившего с пищей ситостерина – всего 1,5–5% [6]. Уровень в сыворотке крови ситостерина составляет 0,3–1,7 мг/дл, а содержание станолов еще меньше [7], тогда как уровень ХС в крови в норме около 200 мг/дл. Другая причина такой разницы связана с тем, что уровень ХС в крови в значительной степени определяется его эндогенным синтезом.

### **Влияние растительных стерина и станолов на обмен ХС**

В опытах на цыплятах и крысах было показано, что потребление повышенных количеств растительных станолов, наряду со снижением алиментарной ГХС, ведет к снижению проявлений экспериментального атеросклероза [8, 9]. Позднее ХС-снижающее действие растительных стеринов было продемонстрировано в клиническом исследовании у людей с гиперхолестеринемией [10].

Показано, что потребление человеком растительного ситостерина в количестве всего 3 г/сут приводит к снижению уровня ХС в сыворотке крови примерно на 10% [11].

В тонком кишечнике молекулы ХС, фитостеринов и станолов входят в состав мицелл, растворимость которых обусловлена желчными кислотами, формирующими эти мицеллы. Фитостерины и фитостанолы обладают большей гидрофобностью, чем молекулы ХС [12], поэтому они конкурируют с ХС за «место» в мицеллах. Нагруженные стеринами и станолами мицеллы взаимодействуют со щеточной каймой энтероцитов и легко транспортируются из просвета кишечника внутрь клетки, где при участии фермента ацетилхолестерин-ацилтрансферазы ХС эстерифицируется и включается в формирование хиломикронов (ХМ) с последующей их секрецией в лимфу и кровь [13]. Абсорбция ХС и фитостеринов происходит с участием белка, так называемого Niemann-Pick CI Like 1 Protein (NPC1L1) [14].

Не исключено, что супрессия белка NPC1L1 при накоплении ХС и растительных станолов в энтероцитах предохраняет организм от избыточной абсорбции ХС.

Молекулы неэстерифицированного ХС и фитостерина, которые не вошли в состав мицелл, транспортируются обратно в просвет кишечника с участием специфического так называемого стеринового насоса, содержащего белки ABCG5 и ABCG8. Они выводятся из организма с кишечным содержимым [15, 16].

Фитостерины и фитостанолы, ингибируя всасывание как экзогенного (пищевого), так и эндогенного (поступающего с желчью из печени) ХС, уменьшают его поступление в гепатоциты. В ответ на это в гепатоцитах несколько увеличивается синтез ХС и значительно возрастает захват несущих ХС частиц ЛНП клетками печени из крови благодаря повышению активности ЛНП-рецепторов. Суммарным итогом этих процессов является снижение содержания на 10–15% общего ХС и ХС, входящего в состав наиболее атерогенных ЛНП. Это весьма существенно, поскольку, согласно данным метаанализа, снижение уровня общего ХС сыворотки крови на 10% ведет к снижению риска ИБС на 20–50%, причем этот эффект зависит от возраста: чем моложе пациенты, тем более выражено у них снижение риска ИБС при снижении уровня ХС крови [17].

### **Наследственно обусловленная ситостеринемия**

В 1974 г. было описано наследственно обусловленное заболевание – семейная ситостеринемия, которое характеризуется резким накоплением в сыворотке крови и тканях растительных стеринов в связи с их повышенной абсорбцией в кишечнике и преждевременным развитием атеросклероза [18, 19].

Ситостеринемия (фитостеринемия) представляет собой крайне редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое в популяциях встречается у 1 из 5 млн человек и связано с гомозиготным дефектом одного из генов белков-транспортеров стеринов: ABCG5 или ABCG8 [20]. Обнаружение того факта, что гиперабсорбция фитостеринов, обусловленная генетическим дефектом белков-транспортеров стеринов ABCG5/ABCG8, может способствовать преждевременному развитию ИБС, позволило высказать опасение, что повышение в плазме крови фитостеринов может быть добавочным фактором риска ИБС как в популяции, так влиять и на индивидуальный риск ИБС [20].

Гетерозиготы по функциональным дефектам в генах (ABCG5 или ABCG8) не имеют каких-либо симптомов БСК. Наличие у них повышенной абсорбции фитостеринов при нормальной или увеличенной их экскреции позволяет сохранять общий пул стеринов в организме нормальным [19]. Ситостеринемия сопряжена со снижением синтеза ХС на 50–80% из-за снижения активности его ключевого фермента ГМГ-КоА редуктазы, в основном, в печени. При этом активность ЛНП-рецепторов остается неизменной или даже возрастает, видимо, для компенсации сниженной продукции ХС в клетках [21].

При ситостеринемии угнетена активность изоформы CYP7A цитохрома P450 и ряда печеночных ферментов, вследствие чего синтез желчных кислот из ХС снижается, а уровень ХС в крови повышается. Вариации активности множественных механизмов обмена ситостерина и ХС, определяющие нормальный или повышенный уровень ХС при ситостеринемии и влияние их на развитие БСК четко не установлены [22].

Поскольку при обычных биохимических методах определе-



ния уровня ХС на результатах сказывается и концентрация фитостеринов, подозрение на генетически обусловленную фитостеринемия могут возникнуть в тех случаях, когда при лечении статинами снижение уровня ХС выражено в меньшей степени, чем обычно [23].

## **Фитостеринемия и атерогенез**

По вопросу о связи повышенной концентрации в плазме крови ХС и фитостеринов в научной литературе имеются противоречивые данные. При обследовании группы лиц с ГХС и гиперфитостеринемией и их ближайших родственников была обнаружена ассоциация повышенного уровня в крови суммарных стеридов с наличием клинических проявлений ИБС [7]. Более высокое содержание в крови кампестерина и ситостерина, сопряженное с их повышенным отношением к уровню ХС, обнаружено у пациентов с положительным семейным анамнезом по ИБС, перенесших аорто-коронарное шунтирование, а также у женщин в постменопаузе, что объясняли повышенной абсорбцией в кишечнике всех стеридов [22, 24].

В эпидемиологическом исследовании PROCAM, проведенном в Германии, было показано, что увеличение уровня ситостерина в плазме крови у лиц с гиперхолестеринемией удваивает риск эпизодов ИБС [25]. Фитостерины были обнаружены в атероматозных бляшках, полученных после артериоэктомии. Авторы высказали предположение, что эти соединения могут быть вовлечены в атерогенез [26]. Есть предположение, что фитостерины способны ускорять отложение ХС в тканях. Об этом свидетельствует тот факт, что сухожильные ксантомы у пациентов с генетически обусловленной фитостеринемией состоят, в основном, из ХС. Фитостерины в большей степени, чем ХС, подвержены окислению, что может усили-

вать их атерогенный потенциал [22, 27]. Однако имеются и противоположные данные о благоприятном действии стеридов на артериальную стенку. Так, было показано, что потребление людьми растительных стеридов и станолов улучшает функции эндотелия [28].

Конечно, возможность того, что повышенный уровень в крови фитостеринов является фактором риска ИБС, пока носит характер предположения, но этого опасаются, поскольку фитостерины в настоящее время широко используются для обогащения ими продуктов питания. Ведь нельзя игнорировать данные многочисленных исследований, в которых было показано, что потребление продуктов, обогащенных фитостеринами, ведет к снижению уровней общего ХС и ХС ЛНП, которые являются мощнейшими факторами риска БСК, обусловленных атеросклерозом.

Но при установлении диагноза генетически детерминированной фитостеринемии, необходимо начать раннюю агрессивную профилактику и лечение атеросклероза с использованием специфических средств: ионообменных смол, плазменного и ЛНП-афереза, хирургического анастомоза тонкого кишечника, эзетимиба, который ингибирует абсорбцию из кишечника всех стеридов, в том числе и фитостеринов.

Для окончательного выяснения связи между частотой эпизодов ИБС и уровнем фитостеринов в сыворотке крови, повышенным умеренно, как это может быть у большинства людей при их потреблении с пищей, требовалось проведение крупномасштабных многоцентровых плацебо-контролируемых исследований, проведенных по правилам доказательной медицины.

Проведенные исследования по изучению безопасности потребления фитостеринов и фитостанолов в составе обогащенных ими пищевых продуктов не

выявили каких-либо серьезных нежелательных явлений или большей частоты клинических проявлений атеросклероза в группах лиц, потреблявших такие продукты [29]. Это было подтверждено результатами длительной профилактической программы, проведенной в Финляндии, при наблюдении за большим контингентом лиц ( $n = 2500$ ), потреблявшими маргарины (спреды), обогащенные растительными станолами, по сравнению с лицами, потреблявшими аналогичные спреды без станолов [30].

В исследованиях на экспериментальных животных – мышках с «выбитыми» генами белков ABCG5/ABCG8 – развивалась гиперфитостеринемия, не сопровождающаяся более высоким, чем в контроле, уровнем в крови ХС или более развитыми атеросклеротическими повреждениями артерий [31]. Эти результаты экспериментальных исследований позволяют полагать, что уровень в сыворотке крови фитостеринов и фитостанолов не может рассматриваться как фактор, способствующий развитию атеросклеротического повреждения артериальной стенки.

## **Функциональные продукты, обогащенные растительными стеринами и станолами**

На пути создания пищевых продуктов, обогащенных растительными стеринами и станолами в необходимом для снижения уровня ХС крови количестве, было много препятствий. В первую очередь, широкому практическому использованию этих соединений мешала их низкая растворимость. Эти ограничения были решены посредством эстерификации стеридов и станолов, т.е. превращением их из кристаллического практически не растворимого порошка в субстанцию, которую можно легко включить в различные пищевые продукты: спреды, кефир, йогурт, молоко и др.

# Клинически доказано: Снижает уровень холестерина

Регулярное употребление  
1 бутылочки Данакор в день  
помогает снизить уровень  
холестерина на 10% за 3 недели.

При дальнейшем регулярном  
употреблении помогает  
поддерживать сниженный  
уровень холестерина.

Данакор рекомендуется  
включить в антиатерогенную  
диету.



на правах рекламы

Телефон горячей линии 8 800 200 5556, [www.danacor.ru](http://www.danacor.ru)



Технология этого процесса принадлежит финским исследователям [32]. Они провели реакцию эстерификации станолов после добавления к препарату станолов растительного (рапсового) масла и получили эфиры станолов, которые прекрасно смешивались с любыми пищевыми продуктами и не теряли свойств ингибировать всасывание ХС в энтероцитах тонкого кишечника. Оказалось, что эфиры растительных стеринов и станолов легко включаются в состав спредов и менее жирных молочных продуктов (молока, йогурта, кефира и др.). Такие продукты, обогащенные эфирами фитостеринов и фитостанолов, эффективны в снижении ГХС и безопасны, т.е. это функциональные продукты.

За последние годы во всем мире были проведены многочисленные клинические исследования по оценке эффективности различных видов пищевых продуктов, обогащенных растительными стеринами и станолами. В одном из них изучали эффект потребления майонеза из рапсового масла, содержащего и не содержащего эфиры ситостанола, пациентами с умеренной гиперхолестеринемией [33]. После введения с пищей эфиров ситостанола в количестве 3,4 г/сут (выражено как свободный станол) в течение 6 недель ХС ЛНП снизился на 10% в сравнении с плацебо. В аналогичном исследовании было выявлено снижение уровня ХС ЛНП почти на 16% после потребления эфиров ситостанола в дозе 2 г/сут в виде майонеза, тогда как значимого эффекта при использовании ситостанола в дозе 0,8 г/сут получено не было [34]. Снижение уровней общего ХС и ХС ЛНП на 15% под действием эфиров ситостанола в дозе 3 г/сут было продемонстрировано у больных сахарным диабетом 2 типа и у детей с семейной гиперхолестеринемией [35].

Кульминацией успеха была публикация в 1995 г. результатов исследования в рамках

Северо-Карельского проекта, в котором изучали влияние на уровень ХС ЛНП краткосрочного и длительного (1 год) введения в питание пациентов с умеренной гиперхолестеринемией спреда на базе рапсового масла, содержащего различные дозы эфиров ситостанола. Результаты были впечатляющими: введение в питание вместо обычных жиров спреда из рапсового масла с добавкой эфиров ситостанола (2,6 г/сут) в течение первых 6 месяцев привело к устойчивому снижению ХС ЛНП на 12,9–13,5% [36]. Еще через 6 месяцев уровень ХС ЛНП еще более снизился и к концу года был на 15,2% ниже исходного, или на 14% ниже по сравнению с группой, получавшей спред-плацебо (без ситостанола).

Северо-Карельский проект доказал, что потребление эфиров фитостанолов является эффективным, длительно действующим средством по снижению уровня общего ХС и ХС ЛНП плазмы крови. Результаты этого проекта послужили основой для рекомендаций по широкому использованию функциональных продуктов для немедикаментозной коррекции уровней ХС и ХС ЛНП сначала в Финляндии, затем в других регионах Европы, а также в Северной Америке.

В 2007–2008 гг. были опубликованы результаты 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных по единому протоколу в 23 центрах Франции (n = 194) [37], Италии (n = 116) [38] и Испании (n = 86) [39] с участием лиц в возрасте 18–85 лет с уровнем ХС ЛНП 3,35–4,9 ммоль/л. На протяжении 6 недель пациенты получали ежедневно 100 г йогурта, содержащего 1,6 г эфиров фитостеринов. Все три группы, получавшие йогурт с фитостеринами, включали 199 человек, 3 группы плацебо – 195 человек. Во всех 3 исследованиях [37–39] опытная и контрольная группы не различались по исходным величинам

исследуемых параметров. Через 3 нед. лечения у пациентов, принимавших продукт, обогащенный фитостеринами, снижение содержания общего ХС в сыворотке крови по сравнению с исходными величинами составило от 5,7 до 13,9%, через 6 нед. – от 5,6 до 10,2%. У лиц разных групп через 3 нед. потребления йогурта, обогащенного фитостеринами, уровень ХС ЛНП снижался с 8,6 до 10,6%, а через 6 нед. – с 8,5 до 12,2% по сравнению с исходными значениями и с 7,8 до 11,3% по сравнению с контрольной группой. В группах получавших контрольный продукт, не содержащий фитостеринов, через 3 и 6 недель достоверных изменений уровня общего ХС и ХС ЛНП не наблюдалось.

Корректирующие спектр липопротеинов эффекты кислomолочного продукта (питьевого йогурта) Данакор, обогащенного эфирами стеринов, принимаемого коротким курсом (21–23 дня), были оценены в плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 44 больных хронической ИБС с умеренной гиперхолестеринемией (ХС ЛНП 3,4–5,0 ммоль/л) и избыточной массой тела в исследовании, проведенном в ГНИЦ профилактической медицины в Москве [40]. Дневная порция фитостеринов составляла 1,6 г, жиров она содержала 1,1 г, в том числе рапсового масла 1,05 г и молочного жира всего 0,05 г. Группа плацебо получала такой же йогурт, но не содержащий стеринов.

В группе плацебо уровни липидов достоверно не изменились. В группе пациентов, получавших Данакор, уровень ХС ЛНП снизился по сравнению с исходным на 11,2%, по сравнению с группой плацебо – на 7,1%. Средний уровень триглицеридов (ТГ) снизился на 17% по сравнению с исходным их уровнем и на 13,7% по сравнению с достигнутым на плацебо. Уровни ХС ЛВП и основного апопротеина ЛВП – а по А1 не изменились в обеих груп-



пах. Уровень атерогенного не-ЛВП ХС (суммы ХС ЛНП и ХС ЛОНП) в группе, получавшей Данакор, снизился на 12,5%. Содержание в сыворотке крови основного апопротеина атерогенных липопротеинов – апо В снизилось на 11,8%. Апопротеиновый индекс атерогенности системы липопротеинов – величина отношения апо В/А1 под влиянием потребления продукта, обогащенного фитостеринами, достоверно снизился с 0,94 до 0,88. При исследовании параметров коагулограммы было обнаружено, что в группе пациентов, получавших Данакор, достоверно снизился уровень фибриногена, что очень важно для профилактики тромботических осложнений.

Контроль за безопасностью потребления фитостеринсодержащего продукта, как клинический, так и лабораторный (активность печеночных ферментов АСТ и АЛТ, уровень билирубина) не выявил нежелательных явлений. Обнаруженные эффекты даже краткосрочного потребления продукта – йогурта Данакор у больных ИБС с избыточной массой тела, в основном, соответствовали холестеринснижающим эффектам, достигнутым в ряде зарубежных исследований для стеринсодержащих «функциональных» продуктов. Добавочно к ним в этом российском исследовании было обнаружено ТГ-снижающее действие продукта Данакор при исходно повышенном уровне ТГ на фоне избыточной массы тела, а также фибриноген-снижающий эффект.

Полученные результаты давали основание авторам предположить, что фитостеринсодержащий продукт может использоваться в комплексе немедикаментозных мероприятий для снижения риска осложнений ИБС, обусловленных гиперлипидемией и атеротромбозом [40].

Многочисленные исследования показали, что количества потребления стерина и стано-лов, введенных в пищевые про-

дукты и требуемых для адекватного снижения абсорбции ХС в кишечнике и уровня ХС сыворотки крови, должно составлять примерно 1,6–2,6 г/сут. В последнем варианте диеты, рекомендуемой NCEP (II этап) [41], появилась рекомендация о целесообразности введения в ежедневный пищевой рацион населения продуктов, содержащих растительные стеринны или стано-лы в дозе 2 г/сут.

Конечно, систематическое потребление продуктов, обогащенных растительными стеринами, способствует хотя и небольшому, но все-таки повышению уровня стерина в плазме крови. И возникает вопрос, не будет ли это ассоциироваться с повышенным риском заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Однако данные современных экспериментальных и эпидемиологических исследований такую ассоциацию не подтверждают.

В одной из работ [42] не было обнаружено ассоциации между уровнем в плазме крови растительных стерина как у мышей, так и у мужчин. Наиболее убедительными представляются данные недавно проведенного исследования LASA (Longitudinal Aging Study Amsterdam) с участием 1242 пожилых людей старше 65 лет [43]. Случайные выборки лиц этого возраста были обследованы в трех регионах Нидерландов. Из числа обследованных 125 человек страдали ИБС. Концентрация растительных стерина в плазме крови у пациентов с ИБС оказалась значительно ниже, чем у обследованных лиц без этого заболевания. Полученные в разных исследованиях противоречивые данные об ассоциации уровня растительных стерина и ИБС могут быть объяснены различными методами их определения, характеризующимися разной специфичностью в отношении отдельных стерина. В исследовании LASA была применена наиболее чувстви-

тельная комбинация современных методов газовой хроматографии и масс-спектрометрии с селективным мониторингом ионов, исключавшая перекрестное определение индивидуальных фитостерина и ХС или его предшественников. Результаты эпидемиологического исследования LASA, проведенного на популяционном уровне у пожилых лиц, показали, что концентрация растительных стерина в плазме крови и их отношение к уровню ХС значительно выше у лиц без ИБС, чем у пациентов с этим заболеванием. Иными словами, повышенная концентрация растительных стерина в крови была ассоциирована не с повышенным, а, напротив, со сниженным риском наличия ИБС. При оценке относительно-го риска было обнаружено, что двукратное увеличение концентрации ситостерина в сыворотке крови ассоциировалось со снижением риска ИБС на 22%.

### Заключение

Итак, продукты (йогурты, кефир, молоко, маргарин-спреды и др.), обогащенные эфирами фитостерина и фитостанолов, т.е. растительными соединениями, близкими по формуле к ХС и снижающими его всасывание в кишечнике, вошли в число первых, по праву заслуживающих название функциональных пищевых продуктов.

Полученные в многочисленных международных исследованиях данные дают веские основания полагать, что такие функциональные продукты могут с успехом использоваться в комплексе немедикаментозных мероприятий как в первичной, так и во вторичной профилактике БСК, обусловленных атеросклерозом. Появление в продаже в России функциональных продуктов, обогащенных растительными стеринами и стано-лами, дает возможность использовать ХС-снижающую эффективность таких продуктов питания и в нашей стране, что поможет профилактике БСК и их осложнений. ☺



# Кофе и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Г.Я. Масленникова, д.м.н., профессор Р.Г. Оганов

*Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – основная причина смерти населения развитых и многих развивающихся стран мира [1, 2]. В Российской Федерации (РФ) вклад ССЗ в общую смертность (ОС) составляет около 60%. Среди мужчин и женщин России в возрастной группе 25–64 лет смертность от ССЗ в 5–7 раз превышает таковую среди мужчин и женщин в развитых странах Европы, США и Японии [3].*

Среди факторов, повышающих риск преждевременной смерти населения России от ССЗ, первые 3 места занимают такие факторы риска (ФР), как артериальная гипертония (АГ) – 35,5%, гиперхолестеринемия (ГХС) – 23% и курение – 17,1%, за ними следуют недостаточное потребление фруктов и овощей (12,9%), избыточная масса тела (МТ) – 12,5%, повышенное потребление алкоголя – 11,9% и гиподинамия – 9% [4]. Одним из факторов образа жизни, оказывающих влияние на здоровье населения, является питание. Кофе – весьма распространенный напиток в России. Поэтому важно представлять его эффекты на здоровье населения страны. Согласно анализу публикаций [5] было сделано заключение, что потребление кофе в умеренных (до 4 чашек в день) количествах не увеличивает риск развития ССЗ и смертности от них, а риск развития сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) – обратный пропорционален количеству потребляемого кофе. В опубликованных ранее [6–9] и недавно [10] длительных проспектив-

ных исследованиях показано, что употребление кофе не увеличивает риск геморрагического и ишемического мозговых инсультов (МИ). Более того, среди тех женщин, кто употреблял кофе в умеренных (до 4 чашек в день) и больших (более 4 чашек в день) количествах, риск развития МИ был ниже, чем среди тех, кто употреблял кофе в малых количествах: от < 1 чашки в мес. до 1 чашки в нед. [10].

Наблюдение в отношении развития у больных, госпитализированных по поводу острого инфаркта миокарда, сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в виде сердечной недостаточности (СН), фибрилляции предсердий (ФП), МИ и повторных госпитализаций показало, что между потреблением малых (< 1 чашки в день), умеренных (1–4 чашек в день) и больших (≥ 5 чашек в день) количеств кофе такими больными и риском ССО существует обратная зависимость. Протективный эффект потребления кофе в отношении развития последующих ССО, может быть обусловлен влиянием кофе на

окислительный стресс, воспаление и эндотелиальную функцию. Известно, что кофе является хорошим источником антиоксидантов, и, следовательно, обладает антиокислительными свойствами [12–15], оказывает сосудорасширяющее/сосудосуживающее действие [16], улучшает эндотелиальную функцию [17], снижает маркеры воспаления [18].

Хорошо известно, что повышенные уровни АД являются одними из основных ФР ССЗ. Результаты ранних [5] и более поздних [19, 20] исследований свидетельствуют о том, что потребление кофе не ассоциируется с повышенным риском развития АГ.

В обзорной статье представлены данные о влиянии потребления кофе на величину АД и риск развития АГ [20]. При этом были проанализированы разного вида исследования: одномоментные, перекрестные, проспективные, рандомизированные, контролируемые. Одномоментные, перекрестные исследования свидетельствуют как о прямой, так и об обратной или U-образной связи между потреблением кофе, и уровнями АД. В таких исследованиях, проведенных в США, Австралии, Швейцарии, после стандартизации по курению, потреблению алкоголя, ИМТ, ФА, полу, возрасту, уровню САД у тех, кто потреблял кофе в количествах > 4 чашек в день, были выше на 3–4 мм рт. ст., по сравнению с теми, которые не употребляли кофе совсем.





В других исследованиях, проведенных в США, Италии и Японии, наоборот была представлена обратная зависимость между потреблением кофе в количестве 4–5 чашек в день и величиной САД; уровни САД были на 2–3 мм рт. ст. ниже, по сравнению с теми, кто не пил кофе совсем.

Наконец, еще одна группа таких исследований, выполненных в США, Дании, Норвегии, показывают U-образную зависимость между потреблением кофе и величиной САД: наибольшие показатели САД у тех, кто употреблял кофе в количествах 1–2 и > 6 чашек в день. Делается вывод (заключение), что результаты большинства одномоментных, перекрестных исследований свидетельствуют об отрицательной или U-образной зависимости между потреблением кофе и величиной САД. Что касается проспективных исследований (6–33 года наблюдений), то работы, выполненные в Австралии, США, Германии, Нидерландах, Финляндии, свидетельствуют о более высоких уровнях САД на 0,19 мм рт. ст. и ДАД на 0,27 мм рт. ст. среди тех, кто употребляет кофе, по сравнению с теми, кто не употребляет кофе совсем. В то же время, другие проспективные исследования, проведенные также в Германии и Нидерландах, свидетельствуют, что у женщин, пьющих кофе в количествах > 4 и > 6 чашек в день, риск развития АГ снижен на 10 и 33% соответственно, по сравнению с теми, кто употребляет кофе в меньших количествах. Таким образом, проспективные исследования не дают четкой картины зависимости риска развития АГ и потреблением кофе: риск может быть повышен и среди тех, кто не употребляет кофе совсем и среди тех, кто употребляет его в больших количествах. Рандомизированные, контролируемые исследования, продолжительностью 1–12 нед., свидетельствуют о незначительном повышении АД (1–2 мм рт. ст.) у тех, кто потребляет кофе в больших количествах (> 5 чашек в день), и этот эффект более заметен у молодых. Регулярное потребление кофе не повышает риск развития АГ.

В рамках длительного (30-летнего) исследования The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study изучали влияние потребления кофе на метаболический синдром (МС) и его основные компоненты: АГ, общий ХС (ОХС) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), триглицериды (ТГ), уровень гликемии натощак и окружность талии (ОТ) [21]. МС представлен наличием  $\geq 3$  из 5 ФР: уровень АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст., ХС ЛВП  $< 1,03$  ммоль/л у мужчин и  $< 1,29$  ммоль/л у женщин, ТГ  $\geq 1,69$  ммоль/л, гликемия натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л, ОТ  $> 94$  см у мужчин и  $> 80$  см у женщин. В начале исследования в нем приняли участие 450 мальчиков и девочек (средний возраст на момент начала исследования  $13,1 \pm 0,8$  лет). В процессе длительного наблюдения у мужчин различия в уровнях АД – 5,2, ХС ЛВП – 0,02, ТГ – 1,03, гликемии натощак – 1,00, ОТ – 0,5 среди употребляющих кофе в количествах от 2 до 4, от  $\geq 5$  чашек в день статистически значимо ( $p > 0,05$ ) не отличались от таковых у тех, кто употребляет кофе в количестве  $< 2$  чашек в день. У женщин при длительном наблюдении ситуация аналогичная. Таким образом, длительное (15-летнее) потребление кофе не оказывает статистически значимого влияния на показатели МС, после стандартизации по потреблению энергии, алкоголя, ФА и курению.

В последнее время для развитых стран и в перспективе для развивающихся стран проблема избыточной МТ, ожирения и СД 2 типа становится особенно актуальной. Уже в будущем году, по сравнению с 2000 г., распространенность СД 2 типа в мире увеличится на 46%, а в развивающихся странах – на 57% [22, 23]. По прогнозам, во всем мире с 2000 по 2030 г. число больных СД увеличится более чем в 2 раза, со 171 млн человек до 366 млн [24]. Поэтому важно знать, как может потребление кофе повлиять на ожирение, СД 2 типа и его осложнения.

В проспективном (1986–2004 г.), когортном исследовании с участием в 1986 г. 51529 мужчин 40–75 лет с СД 2 типа и без признаков ССЗ

на начало исследования изучали связь между потреблением кофе и всеми случаями смерти, нефатальных и фатальных всех ССЗ, отдельно ИБС и МИ [25]. После стандартизации по возрасту, курению, ИМТ, физической активности, потреблению алкоголя, отягощенной наследственности по ИМ, АГ, ГХС, длительности СД 2 типа, приему гипогликемических препаратов и факторам питания, было показано, что у больных мужчин, страдающих СД 2 типа, потребление кофе не увеличивает риск развития и смерти от ССЗ, а также отдельно от ИБС и МИ.

В перекрестном исследовании COPENHAGEN MALE STUDY, в котором приняли участие 3290 мужчин в возрасте 63–75 лет, изучали распространенность ожирения ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) и связь ожирения с потреблением сладкого кофе и чая [26]. Среди мужчин, употребляющих сладкий кофе, распространенность ожирения ниже, чем среди тех, кто употребляет несладкий кофе, и она тем ниже, чем больше количество чашек сладкого кофе они употребляют: для кофе  $\leq 7$  чашек в день – 6,7% vs 11,2% (ОШ 0,6;  $p < 0,001$ ),  $> 7$  чашек в день – 3,7% vs 7,4% (ОШ 0,5;  $p = 0,09$ ). Такая обратная связь между потреблением сладкого кофе и распространенностью ожирения наблюдалась во всех исследуемых подгруппах мужчин, включающая различия в распространенности других ФР (потребление алкоголя, жирной пищи и ФА), общего здоровья, социальных классов, возраста и наличия ожирения в семье.

Таким образом, результаты опубликованных работ свидетельствуют о том, что потребление кофе как составляющей питания населения, не повышает риск развития ССЗ, в частности КБС, МИ и их осложнений. Особенно следует отметить, что потребление кофе не приводит к увеличению распространенности ФР ССЗ, таких как АГ, ГХС, гипертриглицеридемия, ожирение, СД 2 типа. У лиц, страдающих ССЗ и СД 2 типа, потребление кофе не способствует развитию осложнений. ☺



# Влияние курения на плейотропные эффекты симвастатина при лечении больных ИБС с гиперлипидемией

Д.б.н., профессор В.А. Метельская, к.м.н. Л.Р. Газданова,  
д.м.н., профессор И.Е. Колтунов

*К настоящему времени во многих исследованиях показаны плейотропные эффекты статинов [1–5]. Статины оказывают противовоспалительное действие, о чем свидетельствует их способность снижать накопление провоспалительных соединений в атеросклеротической бляшке [6]; они ингибируют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток – один из ключевых процессов атерогенеза; угнетают агрегационную активность тромбоцитов, тормозят активацию каскада свертывания и усиливают фибринолиз [7, 8], снижая, тем самым, тромбогенный потенциал сосудистой стенки; уменьшают окислительный стресс, а также улучшают функциональную активность эндотелия, способствуя, в основном, увеличению биодоступности оксида азота (NO) [9, 10].*

в будущем можно ожидать значительного увеличения его вклада в смертность от ССЗ. Курение как фактор риска в два раза повышает риск развития ССЗ, ишемической болезни сердца (ИБС), поражений периферических артерий, хронической сердечной недостаточности, мозгового инсульта. Курение усиливает клинические проявления стенокардии и ускоряет развитие атеросклероза [13, 14].

Показано, что сам факт вдыхания табака приводит к острой (немедленной) эндотелиальной дисфункции вследствие подавления продукции NO и простаглицлина, а также через усиление окислительного стресса [15]. Курение запускает процесс хронического асептического воспаления в сосудистой стенке, что ускоряет развитие системного атеросклероза.

Представляется важным оценить эффективность симвастатина у больных ИБС с наличием нескольких факторов риска этого заболевания, в первую очередь курения и гиперлипидемии (ГЛП) [16]. В связи с этим актуален вопрос, имеются ли особенности гиполипидемического действия симвастатина в зависимости от статуса курения. Не меньший интерес представляет оценка существующих различий в тера-

**М**еханизмы плейотропных эффектов статинов обусловлены в основном тем, что, блокируя биосинтез мевалоновой кислоты, эти препараты, в том числе и симвастатин (что было продемонстрировано в экспериментах на животных и клеточных культурах), снижают не только образование холестерина (ХС), но и продукцию изопреноидов, играющих существенную роль в посттрансляционной модификации целого ряда низкомолекулярных белков (ГТФ-

связывающие, или G-белки) – регуляторов многих внутриклеточных процессов [8, 11].

Курение является самой распространенной вредной привычкой в России у мужчин, среди которых курит 63% [12]. Вклад курения в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) составляет у них 29%. В последние годы отмечается распространенность курения и среди женщин молодого возраста до 25%. Если сегодня вклад курения в смертность женщин от ССЗ составляет 2%, то



пии симвастином у курящих и некурящих в отношении плейотропных эффектов, а именно показателей системы гемостаза и функциональной активности сосудистого эндотелия.

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение влияния курения на эффективность симвастина в отношении показателей системы гемостаза, эндотелиальной функции и липидного профиля у больных ИБС с ГЛП.

### Материалы и методы

В работе представлены результаты открытого сравнительного клинического исследования. В исследование были включены 43 пациента (22 мужчин и 21 женщина) в возрасте 41–79 лет (средний возраст  $59,4 \pm 7,9$  лет). У всех пациентов имелась документированная ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, либо ангиографически подтвержденная ИБС, либо положительная проба с физической нагрузкой, ФН) и ГЛП в виде изолированной гиперхолестеринемии (уровень общего ХС  $\geq 5,0$  ммоль/л и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП)  $\geq 3,0$  ммоль/л) или ее сочетания с гипертриглицеридемией (уровень триглицеридов (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л). Критерии исключения были стандартными для проведения подобных исследований.

В зависимости от статуса курения все пациенты были разделены на 2 группы: I группа – никогда не курившие пациенты ( $n = 23$ ) и II группа – активные курильщики – пациенты, имеющие в анамнезе более 5 лет табакокурения более 1 пачки сигарет в сутки ( $n = 20$ ). Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, антропометрическим показателям, показателям спектра липопротеидов (ЛП) плазмы крови. Все больные с ГЛП в течение 12 нед. принимали симвастин в дозе 40 мг/сут на фоне гипополипидемической диеты [17].

Физикальное обследование включало: осмотр, измерение уровней артериального давления (АД), частоты сердечных сокра-

щений (ЧСС), определение массы тела (кг), роста (см) и расчет индекса массы тела (ИМТ), а также наблюдения за состоянием и клиническими событиями, связанными с лечением.

Больным проводили пробу с ФН на велоэргометре (ВЭМ-проба) на фоне предварительной 48-часовой отмены препаратов, влияющих на ишемию миокарда (за исключением таблеток нитроглицерина по показаниям) на аппарате Shiller AT-60 (Швейцария) в положении пациента сидя со скоростью вращения педалей 60 об/мин по методике ступенчатой непрерывно возрастающей нагрузки. При проведении ВЭМ-пробы после 12-недельного курса терапии статином в случае отсутствия критериев ее прекращения ВЭМ-пробу выполняли до достижения такой же ЧСС, как и до начала лечения. Оценивали максимальную мощность ФН, показатели  $\max$  систолического артериального давления (САД) и диастолического АД (ДАД),  $\max$  ЧСС, двойного произведения (ДП) [(исходное САД  $\times$  исходная ЧСС)/100],  $\max$  ДП [( $\max$  САД  $\times$   $\max$  ЧСС)/100], индекс экономичности (ИЭ) (ДП/пороговая мощность),  $\max$  потребление кислорода, выраженное в метаболических единицах (МЕ) [МЕ = (90 + 3,44  $\times$  пороговая мощность) / вес в кг].

Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) изучали с помощью пробы с реактивной гиперемией с применением ультразвука высокого разрешения, согласно описанной методике [18] и протоколу Международной рабочей группы [19]. За 4–6 ч до начала исследования пациентам рекомендовали не курить, не заниматься спортом, не употреблять кофеин. Непосредственно перед исследованием пациент отдыхал лежа не менее 10 мин. Измерения диаметра правой плечевой артерии проводили с помощью линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы «Acuson 128 X P10» (США). Плечевую артерию лоцировали в продольном сечении на 2–15 см выше локтевого сгиба. Результаты

оценивали по исходному диаметру плечевой артерии, величине абсолютного прироста ее диаметра и проценту прироста ЭЗВД к исходному размеру.

Забор крови осуществляли из локтевой вены утром натощак у не куривших в этот день больных. Липидный спектр определяли в сыворотке, которую получали путем центрифугирования крови в течение 20 мин при 2500 об/мин и температуре 4° С. Концентрацию общего ХС и ТГ измеряли на автоанализаторе «Sapphire-400» с помощью ферментативных наборов «Human». Содержание ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) определяли на том же автоанализаторе после осаждения аполипопротеинов (апо) В-содержащих ЛП фосфорновольфраматом Na с 0,5 М раствором MgCl<sub>2</sub>. Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Уровень ХС не-ЛВП рассчитывали как разность между содержанием общего ХС и ХС ЛВП [20].

Параметры системы гемостаза определяли в цитратной плазме, которую получали из крови, взятой в пробирку с 3,8% раствором лимоннокислого Na. Уровень фибриногена оценивали с помощью метода Клаусса по скорости образования кровяного сгустка после добавления тромбина. Об активности фактора Виллебранда судили по скорости агрегации стандартной взвеси тромбоцитов человека под действием ристомицина в присутствии плазмы обследуемого пациента. Измерения осуществляли на анализаторе агрегации 220LA (НПФ «Биола», Россия) с применением программного обеспечения AGGR. Для построения стандартной кривой использовали не содержащую тромбоциты обедненную донорскую плазму. Фибринолитическую активность оценивали по времени спонтанного лизиса сгустка, образованного эуглобулиновой фракцией (ВЛСЭФ) плазмы крови в ответ на добавление CaCl<sub>2</sub>.

Стандартизацию и контроль качества анализа биохимических



Таблица 1. Динамика уровня липидов и ЛП сыворотки крови в зависимости от статуса курения пациентов исходно, через 6 и 12 недель приема симвастатина (M ± SD)

Показатель ммоль/л	I гр. (некурящие)			II гр. (курящие)		
	исходно	через 6 нед.	через 12 нед.	исходно	через 6 нед.	через 12 нед.
Общий Х	6,9 ± 1,07	4,8 ± 0,69 <sup>ааа</sup>	4,6 ± 0,73 <sup>ввв</sup>	6,8 ± 1,4	5,3 ± 1,09 <sup>ааа,б</sup>	4,9 ± 0,84 <sup>ввв,б</sup>
ХС ЛНП	4,8 ± 1,02	2,9 ± 0,72 <sup>ааа</sup>	2,8 ± 0,71 <sup>ввв</sup>	4,6 ± 1,62	3,3 ± 1,07 <sup>ааа</sup>	2,95 ± 0,83 <sup>ввв</sup>
ХС неЛВП	5,6 ± 1,05	3,5 ± 0,8 <sup>ааа</sup>	3,3 ± 0,74 <sup>ввв</sup>	5,5 ± 1,55	4,1 ± 1,18 <sup>ааа</sup>	3,7 ± 0,94 <sup>ввв</sup>
ХС ЛВП	1,3 ± 0,43	1,3 ± 0,36	1,3 ± 0,38	1,3 ± 0,77	1,2 ± 0,26	1,2 ± 0,30
ТГ (Ме, квартили)	1,51 (1,04–2,27)	1,15 <sup>а</sup> (0,72–1,55)	0,92 <sup>в</sup> (0,65–1,3)	1,9 (1,12–2,7)	1,69 (1,1–2,22)	1,41 <sup>в</sup> (1,07–1,91)

Примечание: а р < 0,05, аа р < 0,01, ааа р < 0,001 – достоверность между исходным значением и через 6 нед.; б р < 0,05, бб р < 0,01, ббб р < 0,001 – достоверность между значением через 6 нед. и 12 нед.; в р < 0,05, вв р < 0,01, ввв р < 0,001 – достоверность между исходным значением и через 12 нед.

параметров проводили в соответствии с требованиями федеральной системы внешней оценки качества исследований (ФСВОК).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакетов статистических программ SPSS 14.0 и STATISTICA 6.0. Для каждой из непрерывных величин приведены: среднее (M) и стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) и нижняя (25%) и верхняя (75%) квартили в зависимости от типа распределения. Достоверность отличий между двумя группами проверяли с помощью t-критерия Стьюдента или непараметрического U-критерия Манна-Уитни. При парных сравнениях уровней показателей внутри групп исходно и через 12 недель после лечения применяли парный критерий Вилкоксона. Уровнем статистической значимости считали р < 0,05.

### Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ гиполипидемического действия симвастатина у курящих и некурящих больных ИБС с ГЛП показал, что влияние препарата более динамично развивается в первые 6 недель терапии. Как видно из таблицы 1, в группе некурящих пациентов через 6 недель приема препарата концентрация общего ХС в сыворотке крови достоверно снизилась на 30,7% от исходного уровня; в то же время у курящих пациентов в первые 6 недель концентрация общего ХС хотя и снизилась достоверно на 22,2%, но снижение оказалось менее выраженным, чем у некурящих (с тенденцией к достоверности между группами р = 0,06). К концу 12 нед. лечения симвастатином уровень общего ХС в группе некурящих пациентов по сравнению с 6 нед.

практически не изменялся, тогда как в группе курильщиков наблюдалось достоверное дополнительное снижение этого показателя на 7,9% (р = 0,046).

Результаты, представленные в таблице 1, демонстрируют также достоверное снижение концентрации ТГ в группе некурящих пациентов через 12 нед. с 1,51 до 0,92 ммоль/л (Me) (р = 0,028); причем в первые 6 нед. имело место более выраженное и достоверное снижение уровня ТГ (р = 0,045) по сравнению с последующими 6 нед. (р = 0,74). В группе курящих пациентов уровень ТГ через 6 нед. приема симвастатина практически не снизился и лишь через 12 нед. изменения достигли статистической значимости: медиана уровня ТГ составила 1,41 ммоль/л по сравнению с исходным значением 1,9 ммоль/л (р = 0,03).

Сравнение зависимости липидснижающей эффективности симвастатина от наличия мощного фактора риска – курения – показало, что целевых значений по уровню общего ХС достигли 34,8% и 52,2% некурящих и 25,0% и 35,0% курящих пациентов через 6 и 12 недель соответственно, с тенденцией к достоверно более выраженному снижению уровня ХС атерогенных ЛП у некурящих (см. рис.).

В первые 6 нед. лечения в группе некурящих пациентов целевых значений ТГ (< 1,7 ммоль/л) достигло 87% пациентов, тогда как в группе курильщиков только 50% (р < 0,05). Через 12 нед. приема генерика симвастатина сохраняется статистически значимое различие по количеству пациентов, достигших целевого уровня по ТГ между

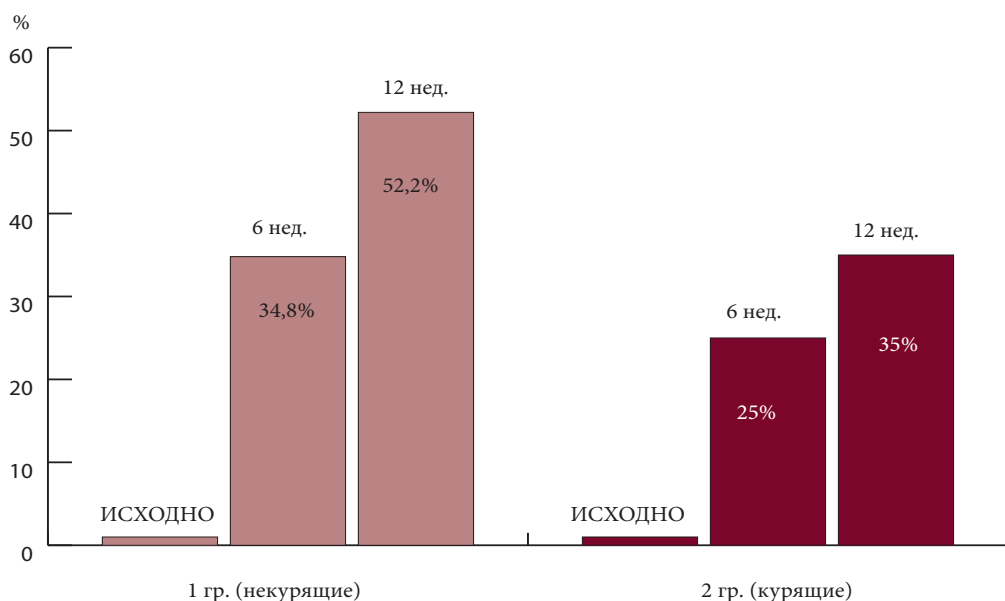


Рис. Доля пациентов, достигших целевого уровня общего ХС на фоне приема симвастатина



группами некурящих и курящих пациентов – 87% и 55% соответственно ( $p < 0,04$ ).

Таким образом, курение несколько препятствует развитию гипополипидемического эффекта симвастина; по результатам 6- и 12-недельного приема препарата отмечено более выраженное его положительное действие на липидный профиль некурящих пациентов. Об этом свидетельствует процент снижения содержания липидов и большее число некурящих пациентов, достигших целевого уровня общего ХС, на фоне отсутствия достоверных изменений концентрации ТГ в первые 6 нед. приема препарата в группе курильщиков. Однако разница между значениями общего ХС, ХС ЛНП, ХС не-ЛВП, в группах курящих и некурящих с течением времени сокращается, и курильщики как бы «нагоняют» значениями некурящих пациентов.

Проблема коррекции гиперкоагуляции и снижения фибринолиза у больных ИБС не менее актуальна, чем достижение у них адекватного контроля уровня липидов. В связи с этим одной из основных задач исследования был анализ влияния симвастина на показатели системы гемостаза в зависимости от статуса курения пациента.

Пациенты обеих групп исходно не различались по показателям параметров системы гемостаза: уровню в плазме крови фибриногена, активности фактора Виллебранда и фибринолитической

активности (табл. 2). На фоне 12-недельной терапии симвастином отмечено достоверное снижение уровня фибриногена как у некурящих пациентов (I группа) на  $24,1 \pm 24,2\%$  ( $p = 0,001$ ), так и у курильщиков (II группа) на  $39,5 \pm 34,5\%$  ( $p = 0,0003$ ). Хотя у курящих пациентов эти изменения были более выраженными, различия между группами не достигли статистической достоверности.

Литературные данные о влиянии статинов на систему гемостаза носят противоречивый характер. Так, в одних контролируемых клинических исследованиях с использованием статинов показано, что эти препараты практически не влияют на уровень фибриногена [1, 21]. В то же время опубликованы работы, свидетельствующие об эффективности статинов в отношении снижения уровней фибриногена [22]. В настоящем исследовании для симвастина, принимаемого в дозе 40 мг/сут, показан один из плеiotропных эффектов в виде снижения уровня фибриногена, избыток которого сопряжен с гиперкоагуляцией; обнаруженный эффект не зависел от статуса курения.

Увеличение в плазме крови активности фактора Виллебранда, продуцируемого, в основном, клетками эндотелия, служит свидетельством нарушения их функциональной активности, или дисфункции эндотелия. Так, было показано, что у больных ИБС с ГЛП IIa и IIb типов активность

фактора Виллебранда достоверно выше, чем у больных ИБС с нормальным уровнем липидов. Кроме того, отмечалась тенденция к повышению в плазме крови активности фактора Виллебранда у курильщиков по сравнению с некурящими [23]. При оценке активности фактора Виллебранда у всей когорты пациентов после 12 нед. приема препарата выявлена достоверная динамика снижения активности на 18,8% ( $p = 0,005$ ). Однако анализ по группам в зависимости от статуса курения показал, что это снижение обусловлено изменениями активности фактора Виллебранда, в основном, за счет группы некурящих пациентов, где изменения носили достоверный характер, тогда как у курильщиков активность фактора Виллебранда хотя и несколько снижалась, но не достигала статистической значимости (табл. 2).

Возможно, наличие дополнительного фактора риска – курения, негативно влияющего на целостность эндотелиального монослоя сосудистой стенки и способствующего выбросу в кровь избыточных количеств фактора Виллебранда в сочетании с его повышенной активностью, стало препятствием для полноценной положительной динамики этого показателя у курящих пациентов. Вместе с тем, учитывая некоторую его динамику (снижение на 11%), нельзя исключить и более медленное развитие отдельных плеiotропных эффектов симвастина

**Таблица 2. Динамика концентрации фибриногена, активности фактора Виллебранда и фибринолиза исходно и через 12 нед. приема симвастина ( $M \pm SD$ )**

Значения	Фибриноген (г/л)	Фактор Виллебранда (%)	ФА (мин)
<b>I гр. (некурящие)</b>			
Исходно	$4,89 \pm 1,25$	$168,8 \pm 69,8$	$256 \pm 69$
Через 12 нед.	$3,69 \pm 1,48$	$123,7 \pm 69,9$	$233 \pm 89$
$\Delta$	$-1,20 \pm 1,23$ aaa	$-45,3 \pm 72,9$ aa	$-22,9 \pm 39,4$ a
$\Delta \%$	$-24,1 \pm 24,2$ aaa	$-20,9 \pm 47,4$ aa	$10,1 \pm 17,5$ a
<b>II гр. (курящие)</b>			
Исходно	$5,39 \pm 1,17$	$171,6 \pm 83,2$	$247 \pm 85$
Через 12 нед.	$3,28 \pm 1,91$	$152,9 \pm 83,8$	$209 \pm 55$
$\Delta$	$-2,11 \pm 1,72$ aaa	$-18,8 \pm 49,0$	$-42,5 \pm 100,9$
$\Delta \%$	$-39,5 \pm 34,5$ aaa	$-11,0 \pm 31,4$	$-7,5 \pm 6,3$
Примечание: a $p < 0,05$ , aa $p < 0,01$ , aaa $p < 0,001$ достоверность между исходным значением и значением через 12 нед. лечения; $\Delta$ – изменение в абсолютных единицах, $\Delta \%$ – изменение в процентах.			



Таблица 3. Показатели физической работоспособности пациентов (M ± SD)

Показатель	I гр. (некурящие)		II гр. (курящие)	
	исходно	через 12 нед.	исходно	через 12 нед.
тах мощность (Вт)	96,43 ± 22,76	103,57 ± 21,34a	97,06 ± 36,32	108,82 ± 33a
тах ЧСС (уд/мин)	120,38 ± 18,75	125,24 ± 20,46aa	120,29 ± 22,73	120,77 ± 16,89
тах САД (мм рт. ст.)	184,52 ± 24,77	190,38 ± 23,29	180,94 ± 29,81	191,65 ± 24,66a
Мах ДАД (мм рт. ст.)	97,62 ± 10,5	99,71 ± 8,3	99,71 ± 9,51	101,18 ± 10,16
ДП (усл. ед.)	96,37 ± 17,81	100,27 ± 22,58	96,32 ± 21,78	99,62 ± 13,58
тах ДП (усл. ед.)	223,34 ± 49,25	239,86 ± 53,95a	222,61 ± 71,32	233,23 ± 53,61
ИЭ	1,07 ± 0,38	1,01 ± 0,32	1,17 ± 0,6	1,03 ± 0,48
МЕ	5,47 ± 1,19	5,76 ± 0,97	5,23 ± 1,58	5,71 ± 1,41a

Примечание: a 0,05 < p < 0,1, aa p < 0,05 достоверность между исходным значением и через 12 нед. лечения.

у курящих пациентов, которое, возможно, достигнет достоверности при более длительном лечении. Таким образом, снижение активности фактора Виллебранда у некурящих можно отнести к положительным плейотропным эффектам препарата.

При анализе времени лизиса кровяного сгустка, образованного эуглобулиновой фракцией крови (ВЛСЭФ) как показателя активности фибринолиза в группе некурящих пациентов была обнаружена тенденция в сторону сокращения времени лизиса сгустка, свидетельствующая об активации процесса фибринолиза (табл. 2). В то же время в результате терапии симвастатином изменений фибринолитической активности в группе курящих пациентов не отмечалось. Вероятно, наличие курения как дополнительного фактора риска стало препятствием для реализации плейотропного эффекта симвастатина в отношении фибринолитической активности.

С целью оценки влияния симвастатина на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в данном исследовании пациентам обеих групп проведены манжеточная (ЭЗВД) и ВЭМ-проба. С помощью непараметрического парного критерия Вилкоксона у некурящих пациентов выявлено статистически значимое нарастание диаметра плечевой артерии во время проведения манжеточной пробы как до лечения (на 4,1%, p = 0,006), так и через 12 недель терапии симвастатином (на 4,8%, p = 0,0006). Иными словами, у некурящих больных

ИБС с ГЛП в результате лечения имело место умеренное улучшение ЭЗВД. В группе курящих до лечения имелась лишь тенденция к увеличению диаметра плечевой артерии при проведении манжеточной пробы, однако терапия симвастатином сопровождалась выраженным, практически двукратным, увеличением ЭЗВД (на 9,2%, p = 0,001).

Спустя 12 нед. лечения в группе некурящих пациентов зафиксировано достоверное увеличение (на 4%) тах ЧСС, достигнутой при ВЭМ-пробе (p < 0,04). В этой же группе отмечена тенденция к увеличению тах мощности выполненной ФН и тах ДП, что свидетельствует о некотором увеличении физической работоспособности больных (табл. 3).

В группе курящих пациентов достоверно значимых изменений показателей физической работоспособности не выявлено, но отмечена тенденция к увеличению тах. мощности выполненной ФН (на 12%), тах САД (на 6%) и тах потребления кислорода миокардом (на 9%), основного показателя аэробных возможностей организма, выраженного в МЕ.

Результаты, полученные при проведении пробы с ФН, продемонстрировали увеличение физической работоспособности и возрастание аэробных возможностей организма, о чем свидетельствует увеличение таких показателей, как тах мощность, тах ЧСС, тах САД, величины ДП и показателя тах потребления кислорода миокардом (МЕ). Иными словами, вне зависимо-

сти от статуса курения пациента лечение его симвастатином сопровождалось повышением толерантности к ФН уже через 12 нед., а в группе курильщиков намечалась положительная тенденция к увеличению максимального потребления кислорода.

### Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования у больных ИБС с ГЛП с разным статусом курения выявлена определенная специфика действия симвастатина: независимое от статуса курения снижение уровня фибриногена и улучшение ЭЗВД, замедленный гиполипидемический эффект и неэффективность влияния препарата на активность фактора Виллебранда и фибринолиз у курильщиков. Полученные результаты комплексной оценки гиполипидемического и ряда нелипидных эффектов симвастатина дают основание ожидать несколько отсроченное во времени наступление эффекта препарата у курящих пациентов. Это может служить обоснованием необходимости титрования дозы препарата при не достижении целевого уровня общего ХС и/или ТГ не ранее, чем через 12 нед. терапии.

Симвастатин в дозе 40 мг/сут целесообразно использовать у больных ИБС с ГЛП с целью одновременной коррекции повышенного уровня общего ХС и ТГ крови, нарушений свертывающей системы и фибринолиза, а также улучшения показателей физической работоспособности. ☺

# 2011



**25–27 мая**  
Москва,  
МВЦ «Крокус Экспо»

#### Уважаемые коллеги!

С 25 по 27 мая 2011 года в г. Москве в «Крокус Экспо» будет проходить III Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Медицинская диагностика – 2011». Форум является одним из крупнейших медицинских мероприятий в России, масштабным общенациональным проектом, объединяющим специалистов во всех областях диагностики, который ежегодно собирает около 4000 тысяч делегатов более чем из 70 регионов РФ и 14 стран мира. Форум является единственным мероприятием, объединяющим ключевые события в области диагностики человека в Российской Федерации:

- **V Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2011»** (включая совместное заседание с представителями Европейского конгресса радиологов — «Россия встречается с ECR»)
- **Всероссийская Конференция «Функциональная диагностика-2011»**
- **Международная специализированная выставка «МЕДдиагностика-2011»**

**III Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием**

# Медицинская диагностика

#### Организаторами проекта выступают:

- Общество специалистов по лучевой диагностике
- Общество интервенционных онкорадиологов
- Санкт-Петербургское радиологическое общество
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Московское объединение медицинских радиологов
- Российское научное общество интервенционных кардиоангиологов
- Ассоциация медицинских физиков России
- Общество ядерной медицины
- Российское научное общество интервенционных радиологов и эндоваскулярных хирургов
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики (РАСФД)
- Российское общество холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии (РОХМиНЭ)
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики
- Первый московский государственный университет имени И. М. Сеченова
- Российский кардиологический научно-производственный комплекс (РКНПК) МЗ РФ
- Московский государственный стоматологический университет (МГМСУ)
- ГУ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского
- Российская академия послепломного образования (РМАПО)
- Российский университет дружбы народов (РУДН)
- Центр синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России
- ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России
- ФГУ Главный военный клинический госпиталь (ГВКГ) им. Н. Н. Бурденко
- ФГУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
- ГУ Медицинский радиологический научный центр РАМН
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Конгресс-оператор компания «МЕДИ Экспо»

#### При поддержке и участии:

- Министерства здравоохранения и социального развития РФ
- Торгово-промышленной палаты РФ,



Тел./факс: +7 (495) 721 88 66  
e-mail: expo@mediexpo.ru  
www.mediexpo.ru



# Новые возможности применения корректоров метаболизма в клинической практике

Д.м.н., профессор А.Л. Верткин, Н.О. Ховасова, Е.А. Петрик,  
О.Ю. Аристархова, Е.В. Адонина

*В настоящее время в России высокая смертность населения является одной из наиболее сложных медико-демографических проблем. Это обусловлено не только высокой распространенностью, прежде всего, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и увеличением доли пожилых лиц и ассоциированных с возрастом сопутствующих состояний (Верткин А.Л. и соавт., 2009).*

**В** настоящее время в России высокая смертность населения является одной из наиболее сложных медико-демографических проблем. Это обусловлено не только высокой распространенностью, прежде всего, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и увеличением доли пожилых лиц и ассоциированных с возрастом сопутствующих состояний (Верткин А.Л. и соавт., 2009).

Этот тезис наглядно иллюстрируется в структуре больных, поступающих в стационар с острыми хирургическими заболеваниями (ОХЗ) органов брюшной полости, доля которых в Москве ежегодно увеличивается на 3–5%. Справедливости ради следует отметить, что несмотря на сохраняющуюся тенденцию

к росту этих заболеваний, летальность при этом продолжает снижаться, что, безусловно, связано с современными возможностями диагностики и лечения, внедрением малоинвазивных оперативных вмешательств и специализации хирургической помощи.

В то же время летальность от сопутствующей патологии и прежде всего у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями сохраняется высокой. Ситуация осложняется еще и тем, что у пожилых больных имеет место сочетание сразу двух или более сопутствующих заболеваний (рис. 1).

Для описания этого феномена предложен термин полиморбидность – состояние, обусловленное множеством

патологических процессов (патоморфологических и патофизиологических), которые могут квалифицироваться как нозологические формы, синдромы, клинико-диагностические признаки и симптомы (Feinstein A.R., 1970; Akker M., Buntinx F., Knottnerus A., 1996; Yancik R., Ershler W., Satariano W., 2007). При ретроспективном анализе 3500 протоколов вскрытий умерших больных в многопрофильном стационаре в 2005–2007 гг. у 2751 (78,6%) была коморбидная патология. При этом несмотря на заболевания, составляющие коморбидность, причинами летальных исходов у них более чем в 90% случаях были острые и хронические сердечно-сосудистые заболевания (рис. 2).

Роль полиморбидности всегда отрицательная, как с клинической, так и с социальной точки зрения. Она утяжеляет течение ОХЗ, видоизменяет привычную клинику, осложняет и удлинняет по времени диагностику и лечение больных, способствует развитию послеоперационных и смертельных нехирургических осложнений (тромбозы и эмболии, острые эрозии и язвы слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, декомпенсация сердечной недостаточности,





гноино-септические процессы и др.). По нашим данным, 44,5% больных умирают от сочетания ОХЗ и ССЗ, 62,3% – от сердечной декомпенсации, каждый четвертый – от пневмонии, а каждый пятый – от острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой верхних отделов пищеварительного тракта, осложненных желудочно-кишечными кровотечениями (ЖКК).

Полиморбидность нередко является причиной непрофильной госпитализации больных, низкой оперативной активности, увеличения затрат на диагностику и лечение заболеваний, длительности пребывания больных в стационаре. Так, в США примерно 80% расходов на медицинское обслуживание тратится на больных с четырьмя и более хроническими заболеваниями, а затраты на здравоохранение увеличиваются в геометрической прогрессии при увеличении количества заболеваний (Wolff J.L., Starfield B., Anderson G., 2002; Valderas J.M., 2009).

Итак, пожилой возраст больных с ОХЗ, наличие полиморбидной патологии и, прежде всего, кардиоваскулярной с полиорганными нарушениями обуславливает необходимость оптимизации фармакотерапии этих пациентов на всех этапах ведения.

Как хорошо известно, концепция ведения хирургического больного, поступающего в приемное отделение многопрофильного стационара, определяется тяжестью состояния и наличием показаний к экстренному или плановому оперативному пособию.

Задачи врача в пред- и послеоперационный периоды различны. Так, в предоперационный период терапевт с учетом полиморбидной патологии должен:

- 1) определить степень компенсации имеющихся полиорганных нарушений с акцентом на кардиоваскулярную патологию;
- 2) определить риск госпитальных и послеоперационных

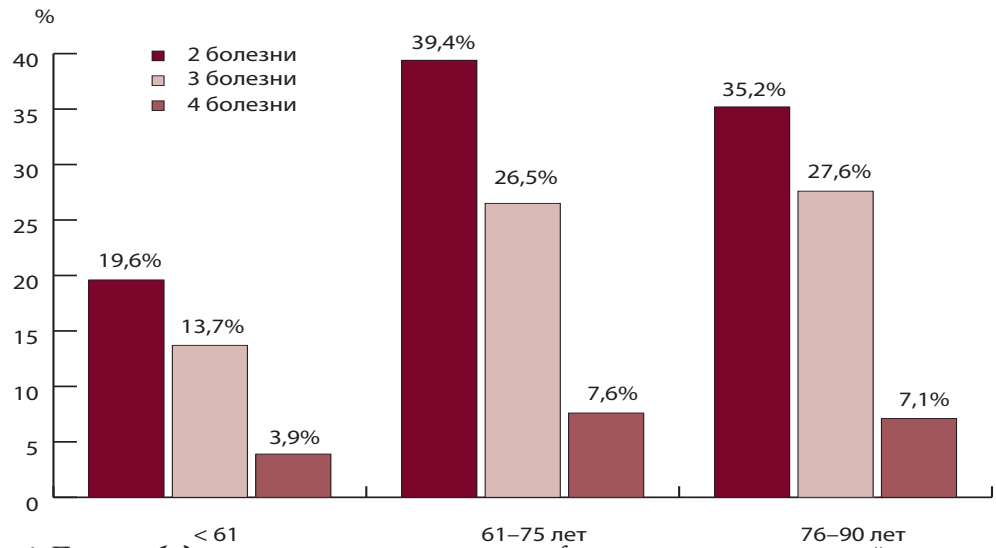


Рис. 1. Полиморбидность у пациентов в многопрофильном стационаре скорой медицинской помощи

- 3) своевременно назначить адекватную терапию или провести ее коррекцию в рамках предоперационной подготовки;
  - 4) совместно с анестезиологом определить метод обезболивания.
- В послеоперационном периоде задачи терапевта следующие:
- 1) при отклонениях в привычном течении послеоперационного периода (одышка, боли в области сердца, аритмия и др.) проведение дифференциального диагноза и терапии возникших осложнений;
  - 2) оценка возникшей декомпенсации сердечно-сосудистой патологии;
  - 3) определение общих рекомендации (режим, диета, объем физических нагрузок)

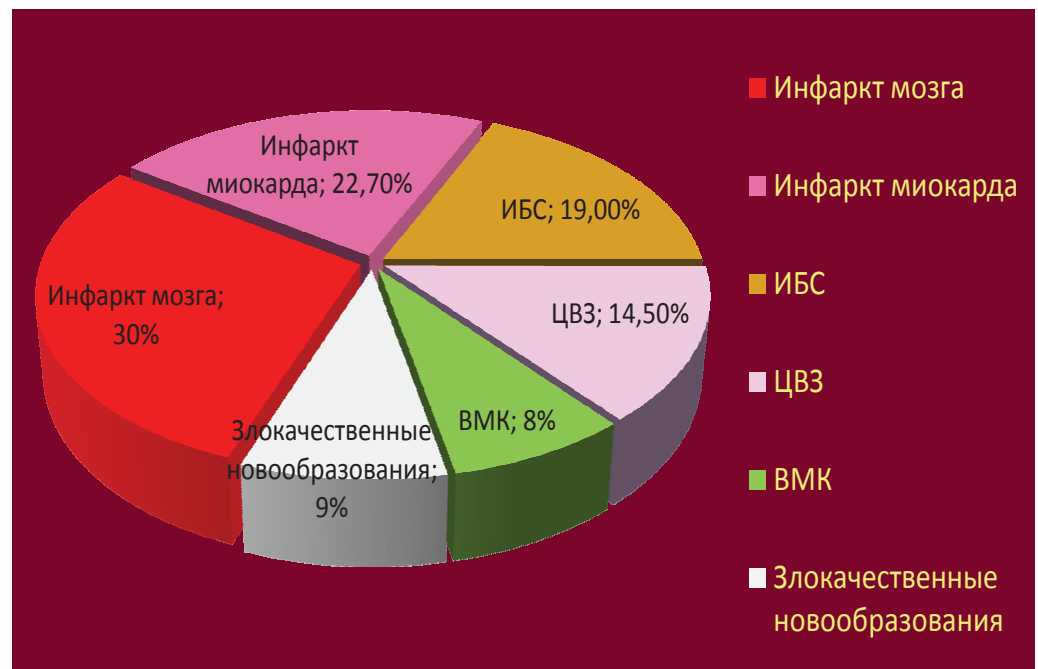


Рис. 2. Основные причины летальных исходов при полиморбидности



Таблица 1. Индекс полиморбидности (по Чарльсон)

Баллы	Заболевания
1	Инфаркт Застойная сердечная недостаточность Периферические заболевания артерий (атеросклероз сосудов н/конечностей) Атеросклероз мозга: перенесенный инсульт без или с минимальными последствиями Деменция ХОБЛ Язвенная болезнь Умеренное поражение печени (например, гепатит; цирроз и портальная гипертензия исключаются) Умеренный диабет (без терминальных поражений внутренних органов; если корректируется только диетой, баллы не даются)
2	Перенесенный инсульт, гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Тяжелый диабет с поражением органов (ретинопатия, нефропатия, полинейропатия, неконтролируемый) Злокачественные опухоли без метастазов (исключаются, полная ремиссия > 5 лет) Лейкемия Лимфомы
3	Тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД
Баллы	Возраст, годы
1	50–59
2	60–69
3	70–79
4	80–89

и лекарственной терапии, в том числе и при выписке пациента.

Эти задачи реализуются терапевтом во время осмотра всех больных, поступающих в хирургическое отделение, во время которого необходимо провести количественную оценку полиморбидной отягощенности, используя, например, шкалу

Чарльсона для прогнозирования риска неблагоприятного госпитального исхода у больного (табл. 1).

Итоговый балл показывает, во сколько раз риск развития госпитальных осложнений и неблагоприятный исход заболевания выше у больных с полиморбидной отягощенностью. Так, при сумме до 3 баллов индекс

полиморбидности (ИП) определяется как низкий, 3–6 баллов – умеренный, 7–9 баллов – высокий и более 9 баллов – очень высокий.

Затем на основании подсчитанного ИП совместно с хирургом определяется тактика ведения больного (оперативное лечение или консервативное ведение). У больных, которым

Таблица 2. Степени риска послеоперационных венозных тромбозмемболических осложнений (по С. Samata и М. Samata, 1999)

Риск	Факторы риска, связанные	
	с операцией	с состоянием больного
Низкий (IA)	I. Неосложненные вмешательства продолжительностью до 45 мин. (например, аппендэктомия, грыжесечение, роды, аборт, трансуретральная аденомэктомия и др.)	A. Отсутствуют
Умеренный (IB, IC, IIA, IIB)	II. Большие вмешательства (например, холецистэктомия, резекция желудка или кишечника, осложненная аппендэктомия, кесарево сечение, ампутиация матки, артериальная реконструкция, чреспузырная аденомэктомия, остеосинтез костей голени и др.)	B. Возраст старше 40 лет Варикозные вены Прием эстрогенов Недостаточность кровообращения Постельный режим более 4 дней Инфекция Ожирение Послеродовый период (6 недель)
Высокий (IIC, IIIA, IIIB, IIIC)	III. Расширенные вмешательства (например, гастрэктомия, панкреатэктомия, колэктомия, экстирпация матки, остеосинтез бедра, ампутиация бедра, протезирование суставов и др.)	C. Онкологические заболевания ТГВ и ТЭЛА в анамнезе Паралич нижних конечностей Тромбофилии



Таблица 3. Риск сердечно-сосудистых осложнений (по Гольдману)

Признак	Характеристика	Балл	Вероятность осложнений (%)
Возраст	Старше 70 лет	5	
ИБС в анамнезе	ИМ в предшествующие 6 мес.	10	
Сердечная недостаточность	Ритм галопа или растяжение шейных вен	11	
Нарушения ритма сердца	Несинусовый ритм	7	
	Желудочковые экстрасистолы > 5 в 1 мин.	7	
Другие заболевания сердца	Выраженный стеноз аортального клапана	3	
Общее состояние	Любое из следующих:	3	
	PO <sub>2</sub> < 60 мм		
	pCO <sub>2</sub> > 50 мм рт. ст.		
	калий крови < 3 ммоль/л		
	остаточный азот крови > 50 ммоль/л		
	постельный режим вследствие некардинальных причин		
Характер операции	Операция на грудной клетке, в брюшной полости или на аорте	3	
	Экстренная операция	4	
Степень риска	I класс	0–5	1–8
	II класс	6–12	3–30
	III класс	13–25	14–38
	IV класс	> 25	30–100

показано оперативное лечение, терапевт, используя общепринятые шкалы, определяет прогноз возможных нехирургических осложнений в послеоперационном периоде. Среди них главное – риски сердечно-сосудистых и тромбоэмболических осложнений (табл. 2, 3).

После определения прогноза становится ясной и обоснованной необходимость профилактики этих осложнений по общепринятым позициям. Вместе с тем, современная клиническая особенность больных – полиморбидность – требует поиска лекарственных препаратов, влияющих не прицельно на один орган, а системно, на каждую клетку организма, испытывающую оперативный стресс. В настоящее время такие препараты существуют. Это корректоры метаболизма, способные предотвратить негативное воздействие

кислородного голодания на жизнеспособность клеток. Наиболее изученным в этом плане является Милдронат, который предотвращает накопление токсических продуктов обмена веществ в клетке путем переключения метаболизма для образования АТФ со свободных жирных кислот на использование глюкозы. Сегодня имеются убедительные доказательства эффективности Милдроната при ИБС, сердечной недостаточности, периферического атеросклероза, острых ишемических повреждений мозга.

В связи с такими теоретическими предпосылками мы решили посмотреть эффективность Милдроната у хирургических больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике.

Цель исследования – определить эффективность Милдроната

в условиях оперативного стресса у хирургических больных с коморбидной, прежде всего карлиоваскулярной патологией для снижения частоты послеоперационных нехирургических осложнений.

### Материалы и методы

В исследование были включены 99 больных, госпитализированных в отделение общей хирургии многопрофильной больницы скорой медицинской помощи города Москвы. Среди пациентов было 64 женщин и 35 мужчин, в возрасте  $64,4 \pm 8,4$  лет, из них 39 были госпитализированы в плановом порядке, 60 – по экстренным показаниям. Основными причинами госпитализации в хирургический стационар были острый холецистит и панкреатит, соответственно в 47% и 18%, а также в 22% грыжа различной локализации (рис. 3).

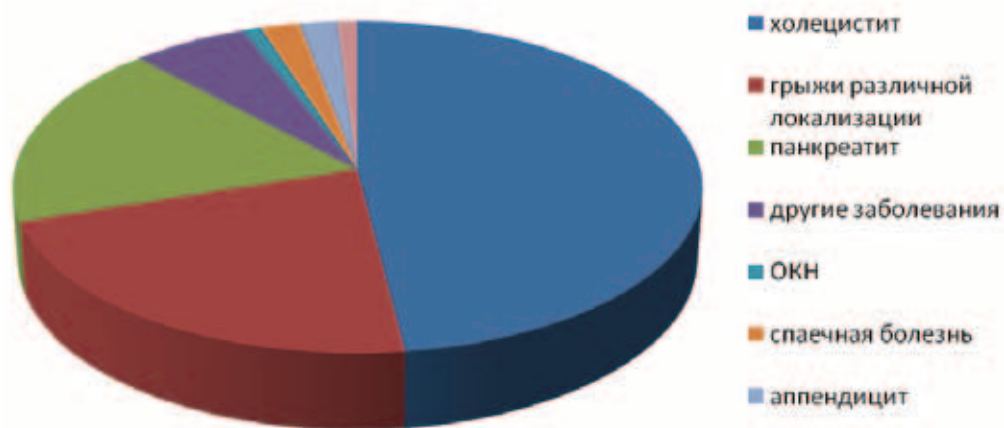


Рис. 3. Причины госпитализации в хирургический стационар

В течение 1–2 суток все пациенты были консультированы терапевтом, который диагностировал сопутствующую коморбидную патологию (рис. 4). Так, у большинства хирургических больных была диагностирована сердечно-сосудистая патология: у 81 больного – АГ, у 27 – хронические формы ИБС и у 10 – последствия перенесенного ОНМК. Среди пациентов с АГ 51 длительно страдают повышенным АД, а 30 (37,03%) болели менее 5 лет. При этом постоянную терапию амбулаторно получали

только 45 пациентов, а нерегулярно лечились 36 больных. 15 человек ранее переносили инфаркт миокарда, что доказывалось анамнестическими данными и рубцовыми изменениями на ЭКГ, в том числе у 7, по данным ЭхоКГ, были выявлены зоны гипо- и акинеза различной локализации. Клинические признаки сердечной недостаточности (СН) имели место у 17 больных, в том числе у 12 – ПА, у 3 – ПБ и у 2 – III стадии. 12 человек имели мерцательную аритмию. Амбулаторно только каждый

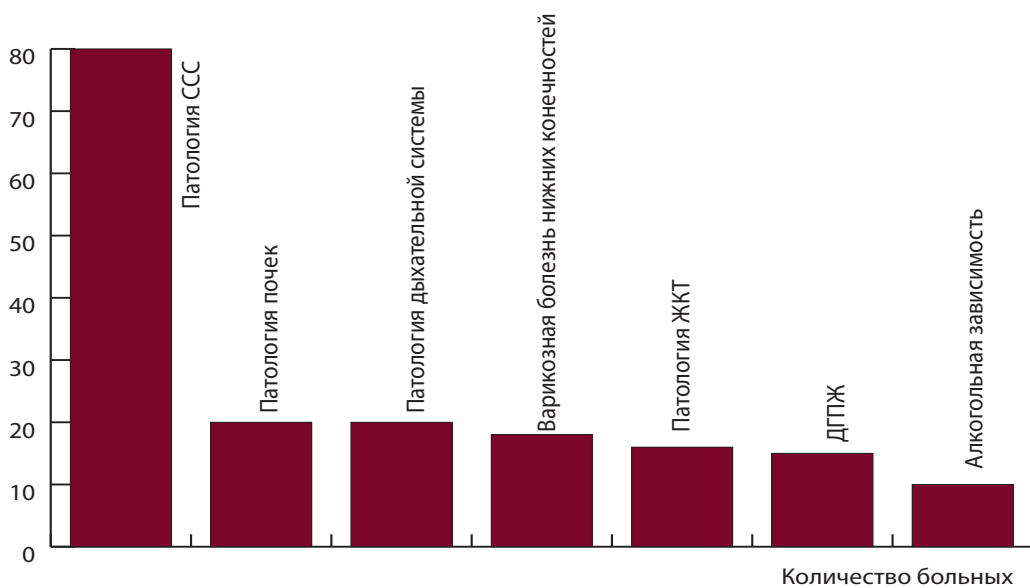


Рис. 4. Коморбидная патология у пациентов хирургического стационара

второй больной с хроническими формами ИБС получал препараты ацетилсалициловой кислоты, а каждый пятый – статины, несмотря на современные клинические рекомендации.

Фоном для ССЗ у большей половины были атеросклероз аорты и ее ветвей (53,5%), абдоминальное ожирение (56,6%) и в 23,2% – СД типа 2, причем у 15 больных в стадии субкомпенсации и у 5 – декомпенсации, в 3 случаях диабет был выявлен впервые в жизни.

Помимо ССЗ у 20 больных была ХОБЛ, у 19 – варикозная болезнь ног, у 14 – язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, у 21 – мочекаменная болезнь. Злоупотребляли алкоголем 10 больных, курили – 23. Инвалидность имели 44 пациента, в том числе 5 – по онкологическому заболеванию, 39 – по сердечно-сосудистой патологии.

В анамнезе 71 пациент ранее уже переносил какое-либо оперативное вмешательство, из них 36,6% – более двух операций: аппендэктомия (34 больных), холецистэктомия (12), грыжесечение (11), резекция или экстирпация щитовидной железы (9), флебэктомия (5), гинекологические операции (11) и др.

27 больных поступило в хирургический стационар в удовлетворительном состоянии, 71 – средней тяжести и 1 – в тяжелом. Примерно в половине случаев тяжесть состояния была обусловлена сопутствующей коморбидной патологией. Из поступивших больных 70 (70,7%) были прооперированы, в том числе в плановом порядке – 41, в экстренном – 26 и отсрочено – 3. Среди оперативных пособий на первом месте по частоте была выполнена холецистэктомия – 33 больных, 21 случай – грыжесечение, в 6 – операции по поводу кишечной непроходимости и спаечной болезни, в единичных наблюдениях ушивание перфоративной язвы желудка (2 случая), аппендэктомия (1), дренирование сальниковой сумки по поводу деструктивных



Таблица 4. Риски осложнений

Степень риска	Вероятность осложнений (%)	% больных
1	1–8	75,7% (53 чел.)
2	3–30	12,9% (9 чел.)
3	14–38	11,4% (8 чел.)
4	30–100	0%

Таблица 5. Характеристика больных, получавших Милдронат

Параметры	I группа (с Милдронатом)	II группа (без Милдроната)
<b>Мужчины</b>		
Возраст	20	15
	61,7 ± 7,7	68,5 ± 9,4
<b>Женщины</b>		
Средний возраст	41	23
	67,2 ± 9,1	67,1 ± 7,4
ГК при поступлении	6	6
Тахиформа МА	2	3
АД	135,6/83,9	134,2/81,5
ЧСС	75,6	81,5
Индекс Чарльсона: низкий	23	7
Умеренный	31	24
Высокий	5	6
Очень высокий	2	1
Риск ТЭЛА: умеренный	40	19
Высокий	4	7
Риск Гольдмана 1	25	14
Риск Гольдмана 2	17	6
Риск Гольдмана 3	2	6
Оперировано планоно	28	13
Экстренные операции	16	9
Отсроченные операции	3	1
Консервативное лечение	15	14
<b>Оценка после окончания курса Милдроната</b>		
АД	127,6/76,4 мм рт. ст.	129,5/79,4 мм рт. ст.
ЧСС	72,3 в мин	77,6 в мин
ГК в послеоперационном периоде	0	3
Тахиформа МА	1	4
СН	3	7
Пневмония	3	5
Острые эрозии	1	3
Выписано	60 (98,3%)	28 (73,7%)
Перевод в терапию	1 (1,7%)	9 (23,7%)
Перевод в ОР (длительность госпитализации)	0	1 (5 к/д)
Перевод в КРО	1 (3 к/д)	0
Из них смерть	0	1
Длительность пребывания в стационаре (койко-день)	11,8	10,6



форм панкреатита (3), панкреатодуоденальная резекция (1) и диагностическая лапаротомия (4). Большая часть оперативных вмешательств (51) выполнялась под эндотрахеальным наркозом, эпидуральная анестезия использовалась у 11 больных, местное обезболивание – у 8.

У всех больных были посчитаны риски:

- 1) коморбидной отягощенности по Чарльсон – низкий индекс коморбидности имели 30 больных (30,3%), умеренный 55 (55,6%), высокий 11 (11,1%) и очень высокий 3 (3%);
- 2) тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде – 84,3% оперированных больных имели умеренный риск и только 15,7% больных – высокий;
- 3) сердечно-сосудистых осложнений в послеоперационном периоде

Всем больным в соответствии с рисками проводилась профилактика нехирургических послеоперационных осложнений, методика которой описана выше. Часть больных в процессе подготовки к операции и в послеоперационном периоде получала Милдронат по схеме 500 мг на 200,0 мл 0,9% NaCl. Затем мы сравнили исходы в двух группах: I (n = 61), которым наряду со стандартной терапией был добавлен Милдронат и II (n = 38) – больные, получавшие стандартную терапию без Милдроната. Как видно из таблицы 5, обе группы оказались сопоставимы по полу, показателям гемодинамики при поступлении, индексу коморбидности по Чарльсон и послеоперационным рискам, а также срокам проведения операций. Несколько отличались группы по возрасту, во II группе средний возраст больных оказался несколько выше, чем в I.

### Результаты

По окончании наблюдения в группе Милдроната показатели гемодинамики (АД, ЧСС) оказались в пределах референт-

ных значений, но ниже, чем при поступлении больных. В этой группе не было зарегистрировано ни одного гипертонического криза, в отличие от группы контроля, где были зарегистрированы гипертонические кризы у 3 больных, в том числе у 2 – при экстренной и отсроченной операции у пациентов с умеренным и высоким индексом коморбидности и у 1 больного с низким индексом по Чарльсон при плановом оперативном лечении.

На фоне приема Милдроната в послеоперационном периоде у больных с умеренным и высоким риском в 4 раза реже наблюдалась тахиситологическая форма мерцательной аритмии, симптомы СН и развитие острых эрозивно-язвенных повреждений слизистой верхних отделов ЖКТ.

В группе Милдроната в 1,7 раза реже встречалась пневмония, причем это осложнение фиксировалось только после операций, выполненных в экстренном порядке, и у неоперированных больных с очень высоким риском при наличии СН.

Мы констатировали развитие осложнений преимущественно у больных с умеренным и высоким коморбидным индексом. Однако в основной группе кардиоваскулярные осложнения (гипертонический криз, СН, тахисистолия) встречались реже, чем в группе контроля. С учетом того, что в обеих группах проводилась одинаковая предоперационная подготовка и разница между группами состояла только в добавлении Милдроната, можно сделать вывод, что кардиопротекция была обеспечена именно Милдронатом.

У больных обеих групп с очень высоким риском несмотря на терапию Милдронатом мы не получили положительных результатов, что может объясняться очень маленькой выборкой больных, изначальной тяжестью их состояния в связи с тяжелой декомпенсацией основной и сопутствующей патологии.

### Заключение

Таким образом, терапевтическая коморбидность у лиц хирургического стационара составляет более 50%. Среди больных, имеющих коморбидную отягощенность, преобладают пожилые пациенты с 4–5 заболеваниями, а лидером по частоте коморбидной патологии является патология сердца и сосудов – риск госпитальных осложнений, связанный с коморбидностью, увеличивается с возрастом, пропорционально количеству нозологических форм.

Возникновение нехирургических осложнений в послеоперационном периоде определяет более тяжелое течение послеоперационного периода, что удлиняет пребывание больного в хирургическом отделении (увеличение койко-дня и снижение оборота койки), а подчас и перевод в отделения реанимации и интенсивной терапии или профильные отделения терапевтического профиля. Так, при низком и умеренном индексе коморбидности 94% пациентов были выписаны из хирургического отделения, 6% были переведены в терапевтическое отделение. Тогда как при высоком индексе только 43% больных выписаны и 50% больных этой группы были переведены в терапевтическое отделение для продолжения лечения в связи с развитием нехирургических осложнений в послеоперационном периоде.

Проведение предоперационной подготовки больных способствовало уменьшению частоты обострений ССЗ в послеоперационном периоде. Применение Милдроната рекомендовано в качестве дополнительной цитопротективной и кардиометаболической терапии у хирургических больных с низким, умеренным и высоким рисками полиморбидной отягощенности, подвергшихся оперативному вмешательству. Это позволяет снизить число нехирургических осложнений, и прежде всего сердечно-сосудистых. ☺

29-30 марта  
2011 года

Москва, МВЦ  
«Крокус Экспо»

[www.labdiag.ru](http://www.labdiag.ru)  
[www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)

XVI Научно-практическая конференция

# Высокие технологии и модернизация в лабораторной медицине



## Организаторы

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Российская Медицинская Академия Последипломного Образования
- Научное общество специалистов клинической лабораторной диагностики
- Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»

**М+Э МЕДИ Экспо**



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66  
e-mail: [expo@mediexpo.ru](mailto:expo@mediexpo.ru)  
[www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)



# Оценка эффективности ранней комплексной постстационарной реабилитации больных КБС после вмешательств на коронарных сосудах на диспансерно-поликлиническом этапе

Д.м.н., профессор М.Г. Бубнова, к.м.н. Е.В. Сеченова, д.м.н., профессор Д.М. Аронов

*Несмотря на достижения современной медицины, коронарная болезнь сердца (КБС) продолжает оставаться основной причиной преждевременной смерти населения в экономически развитых странах. Кроме того, сегодня по инвалидизирующим последствиям она занимает пятое место среди всех заболеваний и может выйти на первое место к 2020 году [1].*

Особенно остро данная проблема стоит в Российской Федерации (РФ), где заболеваемость и смертность от КБС среди трудоспособного населения в несколько раз выше, чем в других европейских странах [2]. В связи с этим разработка, совершенствование и внедрение в практическое здравоохранение программ реабилитации (ПР) и мер профилактики КБС приобретают большое медико-социальное значение и оцениваются как приоритетные задачи современной кардиологии и общества в целом.

За последние десятилетия появились новые методы лечения КБС, такие как коронарное шунтирование (КШ), транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА) и стентирование коронарных артерий (КА). Повышение их безопасно-

сти и клинической эффективности, совершенствование хирургической техники позволило значительно расширить показания к этим вмешательствам и существенно увеличить количество больных, подвергаемых данным процедурам. Так, за пять лет (1999–2003) в РФ число оперированных больных КБС увеличилось на 78,6%, количество учреждений, в которых выполняется КШ, – на 26% [3]. Использование эндоваскулярной хирургии при поражении КА с 1995 по 2004 год выросло в 12,7 раз и продолжает расти [4].

Особенностью восстановительного периода у больных ИБС, перенесших эндоваскулярные вмешательства (ЭВВ) на КА, является ранняя выписка из стационара и обычно быстрое возвращение к труду. У пациентов после ЭВВ довольно часто возникает

ощущение полного выздоровления, поскольку заметно улучшается самочувствие, прекращаются приступы стенокардии или же резко уменьшается их частота. Во многих случаях это позволяет больным вернуться к прежнему физическому состоянию, т.е. к физическому состоянию в доклинической фазе болезни или до развития острого коронарного синдрома (ОКС).

Впрочем, и сами хирурги-интервенционисты нередко объявляют больным, прошедшим ЭВВ, что теперь они здоровы и не нуждаются в лечении и соблюдении каких-либо ограничений в жизни. Такая позиция врачей ведет к очень частому развитию у больных синдрома «отрицания болезни», возникновению сомнений в необходимости лечения, соблюдения диеты, режима физической активности, регулярного и длительного приема лекарств. Больной после успешного ЭВВ продолжает считать себя здоровым и свободным от любых ограничений. Действительно, зачем реабилитировать больных после ЭВВ, у которых, во-первых, восстановлен коронарный кровоток и, во-вторых, сама процедура малотравматична, а ограничения в их подвижности имеются лишь в течение нескольких дней после



вмешательства? Эти больные сами достаточно быстро могут восстановиться и возвращаться к труду.

К сожалению, «безалаберное» поведение пациента приводит к прогрессированию болезни и рецидивам острых состояний в ближайшем или не очень отдаленном будущем. Даже успешная реваскуляризация миокарда при КШ или ЭВВ не устраняет лежащий в основе КБС атеросклеротический процесс. Атеросклероз продолжает прогрессировать, вовлекая новые участки сосудистого русла и увеличивая стенозирование ранее пораженных сосудов.

Кроме того, нельзя забывать, что широкое применение ЭВВ расширяет диапазон пациентов для вмешательства. Эти больные различаются по исходному клиническому состоянию, наличию перенесенного в прошлом ОКС, «остаточной» стенокардии, признакам сердечной недостаточности (СН), количеству факторов риска, применяемому типу ЭВВ (ТБКА или стентирование), использованию того или иного вида стента, ближайшему прогнозу и др.

Международный опыт показывает: чтобы улучшить прогноз заболевания и качество жизни (КЖ), пациенты, перенесшие вмешательства на сосудах сердца, должны участвовать в комплексных ПР и программах вторичной профилактики, которые приобретают решающее значение в предупреждении прогрессирования атеросклероза и КБС у этой категории больных.

У больных, перенесших ТБКА/стентирование или КШ, многие аспекты реабилитации требуют дальнейших исследований, поскольку не решены вопросы, касающиеся продолжительности и оптимальности структуры физических тренировок (ФТ), возможности и безопасности применения физического метода реабилитации на ранних сроках после вмешательства.

Пациенты после ЭВВ быстрее возвращаются к работе. Так, в исследовании Albrecht D. et al. показано, что среднее время пребывания на больничном листе таких пациентов составило 14 дней [5]. Причем через 4 мес. после вмешательства к труду вернулись 78% больных. Столь ранняя выписка из стационара и, в большинстве своем, быстрое возвращение к труду пациентов после ЭВВ заставляют применять короткие реабилитационные программы, клиническая эффективность которых требует изучения.

Цель исследования – оценить эффективность ранней постстационарной реабилитации больных КБС, перенесших КШ или ЭВВ на КА, на диспансерно-поликлиническом этапе.

### Материалы и методы

В исследование вошли 100 больных КБС спустя 1 неделю и не позднее 8 недель с момента операции ТБКА/стентирование, которая была выполнена по поводу острого инфаркта миокарда (n = 58), или нестабильной стенокардии (n = 13), или стенокардии

напряжения (n = 29) в плановом порядке. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения пациентов в исследование были: острый период инфаркта миокарда (давностью менее 3 недель), ранняя послеоперационная стенокардия, аневризма левого желудочка (ЛЖ) и аорты, выраженные нарушения сердечного ритма и проводимости, выраженная сердечная недостаточность, мощность пороговой физической нагрузки (ФН) при велоэргометрической пробе (ВЭМ) менее 50 Вт, уровень артериального давления (АД) выше 180/100 мм рт. ст., мозговой инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, сужение внутреннего диаметра сонных артерий  $\geq 50\%$ , синдром перемежающейся хромоты, рецидивирующие тромбоэмболические осложнения, сахарный диабет тяжелого течения, морбидное ожирение, сопутствующие заболевания, мешающие проведению ФТ.

После исходного клинико-инструментального обследования больные КБС были рандомизированы в 2 подгруппы:

- 1) основную – «О» подгруппу (n = 50), средний возраст  $54,9 \pm 5,2$  лет, включение в исследование через  $5,3 \pm 2$  недели (после острого ИМ через  $5,8 \pm 1,6$  недели), где больные занимались по программе ФТ + Школа здоровья для больных КБС (далее Школа);

Таблица 1. Характеристика больных КБС после ЭВВ, включенных в исследование

Параметры	«О» подгруппа (n = 50)	«К» подгруппа (n = 50)	P
ИМ в анамнезе	47 (94)	39 (78)	< 0,05
Артериальная гипертония	39 (78)	33 (74)	НД
Сахарный диабет 2 типа	6 (12)	3 (6)	НД
Курение	7 (15)	16 (36)	НД
Гиперлипидемия	32 (64)	32 (64)	НД
Фракция выброса ЛЖ < 50%	19 (38)	9 (18)	< 0,05
Избыточный вес/ожирение	38 (76)	37 (74)	НД



Таблица 2. Основная медикаментозная терапия больных КБС после ЭВВ исходно, в процессе наблюдения и к концу исследования

Класс препаратов (%)	Исходно	Через 6 мес.	Через 12 мес.	P, исходно/12 мес.
«О» подгруппа (ФТ + Школа)				
Бета-адреноблокаторы	88	90	90	НД
Статины	80	92	92	< 0,05
Нитраты	20	14	18	НД
Ингибиторы АПФ	86	82	82	НД
Ацетилсалициловая кислота	100	100	100	НД
Антагонисты кальция	22	30	34	< 0,05
«К» подгруппа (Школа)				
Бета-адреноблокаторы	92	94	92	НД
Статины	90	92	94	НД
Нитраты	16	12	14	НД
Ингибиторы АПФ	70	68	66	НД
Ацетилсалициловая кислота	100	96	96	НД
Антагонисты кальция	24	22	32	< 0,05

2) контрольную – «К» (n = 50), средний возраст  $53,5 \pm 5,9$  лет, включение в исследование через  $5,6 \pm 2$  недели (после острого ИМ через  $6,0 \pm 2$  недели), где больные занимались только по программе Школа.

Характер вмешательства до включения в исследование: ТБКА в каждой подгруппе у 26 человек (52%) и ТБКА со стентированием КА в каждой подгруппе у 24 человек (48%). Характеристика больных КБС после ЭВВ по сопутствующей патологии и сердечно-сосудистым факторам риска представлена в таблице 1.

В «О» подгруппу входило большее количество больных с перенесенным ИМ, поэтому у них чаще встречалась ФВ ЛЖ < 50%, чем в «К» подгруппе. Обращает на себя внимание выраженная распространенность сердечно-сосудистых ФР у больных КБС, подвергнутых ЭВВ на КА.

Медикаментозная терапия, которую пациенты получали на момент включения в исследование (исходно), в процессе наблюдения и к концу исследования, представлена в таблице 2. Как видно из указанной таблицы, число больных, принимающих антагонисты кальция, в обеих подгруппах к 12 мес. наблюдения несколько увеличилось, что связано с необходимостью коррекции уровней АД. Также возросло число боль-

ных «О» подгруппы, принимающих статины, за год с 80 до 92% (p < 0,05). Кроме того, после ЭВВ 80% больных «О» подгруппы принимали клопидогрел (54%) в течение 6 мес. или тиклид в течение 1 мес. (26%), а в «К» подгруппе, соответственно, 54 и 25%. За указанный срок отмены препаратов данной группы из-за развития побочных эффектов не было.

Контролируемые ФТ проводились по методике, разработанной в ГНИЦ профилактической медицины проф. Д.М. Ароновым с соавт., под врачебным контролем 3 раза в неделю на протяжении 1,5 мес. [6]. Занятия были групповыми (по 6–10 чел.), продолжительностью до 60 мин, состояли из комплекса гимнастических упражнений и велотренировок на механических велотренажерах фирмы Tunturi (Финляндия). Тренировочная нагрузка проводилась в режиме умеренной интенсивности и составляла 50–60% от индивидуальной пороговой. После окончания курса ФТ тренировавшимся после ЭВВ на КА больным в течение последующих месяцев (до года) рекомендовались ФТ в домашних условиях, которые состояли из комплекса гимнастических упражнений по методике Д.М. Аронова с соавт. [6] и предлагались больным в виде распечаток или учебного видеofilма. Приверженность больных к вы-

полнению домашних ФТ в «О» подгруппе в течение года наблюдения постепенно уменьшалась с 82% через 4 мес. до 67% через 6 мес. и до 61% через 12 мес. Занятия в Школе под руководством врача кардиолога были групповыми (по 6–10 чел.), 1–2 раза в неделю, продолжительностью 60–80 мин, в течение 5 недель [7].

Больные КБС после ЭВВ на КА обследовались на момент включения, через 1,5, 4, 6 и 12 месяцев. План обследования больных включал: сбор анамнеза, физикальный осмотр, измерение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), антропометрические характеристики, снятие ЭКГ в покое в общепринятых 12 отведениях на электрокардиографе «МАС 1200» РФ, эхокардиографию (ЭхоКГ) на ультразвуковом сканере «Acuson 128XP/10» (США) по стандартной методике с определением линейных и объемных показателей сердца (объемные показатели и ФВ ЛЖ определялись по методу Симпсона), ВЭМ пробу на велоэргометре Schiller SDS 200 (Швейцария), лабораторные методы (анализ крови на липиды, фибриноген, глюкозу) и опросник КЖ (Д.М. Аронов, В.П. Зайцев, 1982, 2002).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики с помощью

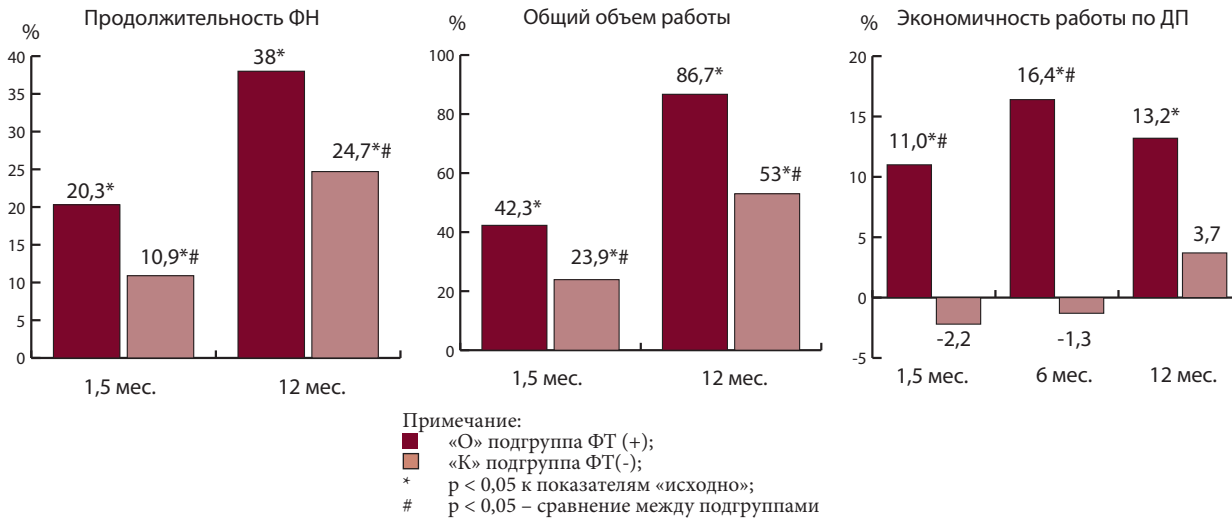


Рис. 1. Сравнение изменений ( $\Delta\%$ ) показателей ФРС от исходного значения у больных КБС, перенесших ТБКА/стентирование, за период наблюдения

пакета прикладных программ SAS (Statistical Analysis Systems, SAS Institute. USA). Данные представлены в виде средних арифметических значений (M) и среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ). Достоверность различий оценивали с помощью парного и непарного t-критерия Стьюдента, а также критерия  $\chi^2$ . Различия, при которых  $p < 0,05$ , рассматривали как статистически значимые.

### Результаты и их обсуждение

**Влияние ПР на физическую работоспособность (ФРС).** Исходно (до начала ПР) пациенты после ТБКА/стентирования обеих

подгрупп не различались по показателям ФРС. Применение 1,5-месячного курса ФТ благоприятно повлияло на большинство изучаемых показателей ФРС больных «О» подгруппы не только к моменту их окончания, но и через 12 мес. наблюдения. Так, к концу года наблюдения тренировавшиеся пациенты по сравнению с нетренировавшимися выполняли ФН больше продолжительности (13,3%,  $p < 0,05$ ) и объема (на 33,7%,  $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Такой показатель, как «экономичность работы сердца», рассчитанный по динамике величины отношения объема выполненной работы к среднему

приросту величины «двойного произведения» (ДП) за период ФН-только в «О» подгруппе достоверно возрастал от исходного на всех визитах исследования от 11% ( $p < 0,05$ ) через 1,5 мес. ФТ до 13,2% ( $p < 0,05$ ) к году наблюдения (рис. 1). Иначе говоря, нетренированным пациентам для выполнения пороговой ФН требовалось большее количество кислорода, чем тренированным больным, которые могли выполнять ФН большей пороговой мощности при более экономной работе сердца.

Отмечено положительное влияние короткого курса ФТ на скоростные показатели гемодинами-



Рис. 2. Сравнение изменений ( $\Delta\%$ ) скоростных показателей ФРС от исходного значения у больных КБС, перенесших ТБКА/стентирование, за период наблюдения



ки: у тренировавшихся больных к году наблюдения скорость прироста ЧСС в ответ на ФН была достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже по сравнению с нетренировавшимися (рис. 2).

По окончании курса ФТ в подгруппе «О» отмечалось достоверное уменьшение скорости прироста АД и ДП в ответ на ФН, тогда как в подгруппе «К», напротив, имелся неблагоприятный прирост АД. Такая разнонаправленная динамика в скоростных показателях между подгруппами сохранялась в течение годовичного наблюдения за пациентами.

Таким образом, включение короткого (1,5 мес.) курса ФТ в ПР больных КБС, перенесших ЭВВ на КА, позитивно повлияло на основные показатели ФРС и привело к развитию достаточно выраженного адаптивно-тренировочного эффекта. Такие комплексные ПР (ФТ + образовательная Школа для больных) закрепляют позитивный эффект ЭВВ на КА и обеспечивают лучшее физическое состояние пациента в последующие месяцы, например, до 1 года, как в данном исследовании.

**Влияние ПР на показатели ЭхоКГ.** По данным ЭхоКГ у больных «О» подгруппы некоторые исходные показатели были хуже, чем в подгруппе «К», соответственно: конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ  $148 \pm 21$  мл против  $136 \pm 18$  мл ( $p < 0,05$ ), конечный систолический объем (КСО) ЛЖ  $72 \pm 18$  мл против  $59 \pm 13$  мл ( $p < 0,01$ ) и фракция выброса (ФВ) ЛЖ –  $53 \pm 7\%$  против  $57 \pm 6\%$  ( $p < 0,01$ ). После курса ФТ объемные показатели ЛЖ в подгруппе «О» достоверно улучшились: к 4-му мес. отмечено уменьшение КСО ЛЖ на  $3,2\%$  ( $p < 0,05$ ). Заметные изменения у тренировавшихся произошли к 6-му месяцу наблюдения: КСО ЛЖ уменьшился от исходного на  $3,3\%$  ( $p < 0,05$ ), а ФВ и ударный объем (УО) ЛЖ возросли, соответственно, на  $2,6$  и  $3,1\%$  ( $p < 0,05$ ). Через 12 мес. наблюдения в подгруппе «О» УО ЛЖ оставался выше исходного на  $3,5\%$  ( $p < 0,05$ ).

В подгруппе «К» за период наблюдения был выявлен только достоверный рост ФВ ЛЖ через 4, 6 и 12 мес., соответственно, на  $2,1$ ,  $2,0$  и  $2,3\%$  от исходного ( $p < 0,05$ ). Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ за период наблюдения 12 мес. не изменились в обеих подгруппах. Обращает на себя внимание, что имеющиеся в начале исследования различия между подгруппами по ряду линейных и объемных характеристик ЛЖ через 4 мес. от включения в ПР нивелировались.

Таким образом, включения больных КБС, перенесших ЭВВ на КА, в программу физической реабилитации ведет к улучшению сократительной функции (увеличению ФВ) и структурно-геометрических параметров (уменьшение КСО и КДО) ЛЖ и увеличению УО – показателя центральной гемодинамики. У нетренировавшихся больных после ЭВВ на КА происходит только некоторое улучшение сократительной функции ЛЖ за счет повышения его ФВ. Можно полагать, что даже короткий курс (1,5 мес.) ФТ – это определенный толчок для начала положительных структурно-функциональных изменений в сердце, способных сохраняться в течение годовичного наблюдения за пациентами.

**Влияние ПР на липидные показатели крови.** Пациенты сравниваемых подгрупп были сопоставимы по исходным показателям липидного спектра крови. У тренировавшихся больных за весь период наблюдения уровни общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) не изменились. Напротив, у нетренировавшихся после ЭВВ на КА больных отмечалось повышение (от исходного) уровней общего ХС и ХС ЛНП: соответственно, через 4 мес. на  $5,7\%$  ( $p < 0,05$ ) и на  $9,7\%$  ( $p < 0,05$ ), через 12 мес. на  $7,1\%$  ( $p < 0,05$ ) и на  $17,1\%$  ( $p < 0,05$ ).

Уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови по сравнению с исходным достоверно снижался

только у тренировавшихся больных: на  $19,8\%$  через 4 мес. ( $p < 0,05$ ) и  $15,2\%$  через 12 мес. ( $p < 0,05$ ) наблюдения, тогда как в подгруппе «К» он не изменился. Известно, что регулярные ФТ способны активировать процессы липопротеидполиза, результатом которых является эффективный гидролиз ТГ и более быстрое их исчезновение из кровотока.

В «О» подгруппе отмечалось благоприятное повышение концентрации антиатерогенного ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) от исходного через 4 мес. (на  $9,1\%$ ,  $p < 0,05$ ), которое сохранялось через 6 и 12 мес. В «К» подгруппе уровень ХС ЛВП за весь период наблюдения не изменялся. В «О» подгруппе в липид-транспортной системе крови происходили изменения антиатерогенной направленности, о чем свидетельствовало достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение (от исходного) величины отношения ОХС/ХС ЛВП от  $19\%$  через 4 мес. к  $17\%$  через 12 мес. В «К» подгруппе этот показатель не изменился.

Таким образом, у пациентов после ЭВВ на КА комплексная ПР, включающая систематические ФТ умеренной интенсивности, привела к положительным сдвигам в системе прямого и обратного транспорта ХС крови по сравнению с пациентами, не занимающимися ФТ.

**Влияние ПР на концентрацию фибриногена крови.** У больных после ЭВВ на КА, как тренирующихся (в течение 1,5 мес.), так и нетренирующихся, средний уровень фибриногена в плазме крови исходно был повышен в одинаковой степени ( $4,3 \pm 0,8$  г/л и  $4,3 \pm 0,2$  г/л соответственно). Его снижение произошло только на фоне ФТ через 6 мес. на  $5,6\%$  ( $p < 0,05$ ). У нетренировавшихся уровень фибриногена достоверно не изменился и оставался в течение всего периода исследования повышенным. Снижение концентрации фибриногена являлось положительным фактором для больных после ЭВВ на КА, поскольку его повышение свидетельствует о внутрисосуди-



стом отложении фибрина и ухудшает реологические свойства крови, что усиливает процессы тромбогенеза.

Влияние ПР на показатели КЖ. Исходно больные «О» подгруппы хуже оценивали свое КЖ, чем больные «К» подгруппы:  $-7,7 \pm 5,4$  баллов против  $-4,8 \pm 3,8$  балла ( $p < 0,05$ ). В дальнейшем, на протяжении всего периода наблюдения, у тренировавшихся больных КЖ улучшалось – повышение среднего балла КЖ в «О» подгруппе по сравнению с исходным было через 6 мес. на  $28,6\%$  ( $p < 0,05$ ) и через 12 мес. на  $31,2\%$  ( $p < 0,05$ ), что соответствовало  $-5,3 \pm 5,9$  баллам. Важно подчеркнуть, что в подгруппе нетренировавшихся больных существенных сдвигов в улучшении показателей, характеризующих КЖ, не произошло: средний балл КЖ в течение 12 мес. наблюдения достоверно не изменился и к 12 мес. составил  $-3,5 \pm 4,6$  балла.

Влияние ПР на клиническое течение заболевания. Из исследования преждевременно выбыли 5 из 100 больных, перенесших ЭВВ на КА: 2 человека (4%) из «О» и 3 человека (6%) из «К» подгруппы. Из них по немедицинским причинам – 1 и 3 человека, соответственно.

Среднее количество приступов стенокардии в неделю в «О» подгруппе составляло исходно  $0,32 \pm 0,7$ , через 4 мес. их число достоверно уменьшилось до  $0,27 \pm 0,6$ . Особо заметное уменьшение количества приступов стенокардии произошло через 6 мес. (до  $0,23 \pm 0,5$ ). К 12 мес. количество приступов стенокардии в неделю у ранее тренировавшихся вернулось к исходному.

В начале исследования больные «К» подгруппы имели меньшее число приступов стенокардии в неделю ( $0,22 \pm 0,5$ ), чем пациенты «О» подгруппы. Однако в дальнейшем у них наблюдался их неуклонный рост: до  $0,29 \pm 1,0$  через 4 мес., до  $0,32 \pm 1,0$  через 6 мес. и до  $0,32 \pm 0,8$  через 12 мес..

У тренировавшихся после ЭВВ на КА больных КБС через 12 мес. наблюдения ухудшение клини-

ческого состояния (по клинике и данным ВЭМ) отмечалось у только 2% ( $n = 1$ ) пациентов против 20% ( $n = 10$ ) нетренировавшихся пациентов ( $p < 0,05$ ). В тоже время улучшение клинического состояния на фоне ФТ встречалось в два раза чаще – у 48% ( $n = 24$ ) пациентов против 22% ( $n = 11$ ) нетренировавшихся ( $p < 0,05$ ).

Влияние ПР на исходы заболевания. У больных после ЭВВ на КА комплексная ПР, включающая ФТ и Школу, более благоприятно повлияла на конечные клинические точки, чем только обучение в Школе: реже развивался ОКС у 2% ( $n = 1$ ) против 10% ( $n = 5$ ), требовались повторные вмешательства на КА у 2% ( $n = 1$ ) против 10% ( $n = 5$ ) и возникала необходимость в госпитализации по кардиальной причине – у 0% ( $n = 0$ ) против 8% ( $n = 4$ ). В результате частота возникновения всех ССО в «О» подгруппе за 12 мес. наблюдения была достоверно ( $p < 0,05$ ) меньше чем в «К» подгруппе в 3 раза: у 12% ( $n = 6$ ) против 38 ( $n = 19$ ).

Таким образом, применение ФТ позволило улучшить клиническое состояние больных КБС после ЭВВ на КА, при этом в отличие от других исследований значимого клинического улучшения течения заболевания и предупреждения развития ССО удалось достичь на фоне короткого (1,5 мес.) курса ФТ. Кроме того, результаты исследования показали безопасность назначения ФТ умеренной интенсивности в диспансерно-поликлинических условиях в более ранние, чем общепринято, сроки после ЭВВ.

### Заключение

Результаты проведенного исследования позволили сформулировать важные позиции по вовлечению больных КБС, перенесших ЭВВ на КА, в комплексные ПР, разработанные для диспансерно-поликлинического этапа реабилитации.

В программу ФТ больных после ТБКА/стентирования следует включать в сроки не ранее чем через 7 дней (от 1 до 8 не-

дель), а при выполнении ЭВВ на фоне острого инфаркта миокарда через 3–8 недель от момента вмешательства при стабильном состоянии больного и отсутствии противопоказаний.

Программа должна предусматривать ФТ продолжительностью 60 мин. с частотой 3 раза в неделю под контролем методиста по лечебной физкультуре и врача-кардиолога.

Для достижения положительных результатов – повышения ФРС и адаптационных возможностей организма, коррекции метаболизма липидов и липопротеидов, улучшения качества жизни и клинического состояния, сокращения случаев нетрудоспособности и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений с помощью ФТ на диспансерно-поликлиническом этапе больным КБС при невозможности тренироваться длительно после ЭВВ на КА целесообразно рекомендовать применение короткого курса тренировок – в течение 1,5 месяцев.

После завершения курса контролируемых ФТ больным, прежде всего с низким риском осложнений (при одностороннем поражении, в отсутствие неконтролируемой артериальной гипертонии, тяжелого сахарного диабета, с отрицательным стресс-тестом и высокой толерантностью к ФН) необходимо рекомендовать программу тренировок, разработанную для домашних условий. Домашние ФТ в случае длительного (неопределенно долгого) их применения, рассматриваются как средство вторичной профилактики коронарных осложнений.

Участие в образовательной Школе больных КБС рекомендуется всем больным, перенесшим операции реваскуляризации миокарда, даже с низким риском осложнений с целью повышения физической активности, изменения пищевых привычек и формирования здорового образа жизни, а также повышения приверженности к медикаментозной терапии. ☺



# Социально-экономическая эффективность Школ здоровья для больных ИБС в первичном звене здравоохранения

К.м.н. А.В. Концевая, к.м.н. Е.Ю. Спивак,  
д.м.н., профессор А.М. Калинина

*Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) обуславливают не только высокую смертность населения России, но и значительные экономические затраты со стороны системы здравоохранения и потери общества. В структуре затрат здравоохранения ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующие позиции в числе всех ССЗ [1]. По данным ВОЗ, до 50% сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности предотвратимы [2], что означает возможность значительной экономии финансовых средств за счет продления качественной жизни людей.*

Основной задачей современной экономики здравоохранения является обоснованный выбор направлений расходования финансовых ресурсов с тем, чтобы в будущем это принесло максимально возможный социально-экономический эффект. Одним из наиболее целесообразных направлений инвестирования в системе здравоохранения является профилактика ССЗ и прежде всего ИБС.

Оценка эффективности любого вмешательства, особенно если оно новое или предлагается как альтернатива уже применяемой технологии, должна включать три этапа: оценку клинической эффективности, оценку социального

эффекта и оценку экономической целесообразности внедрения в реальную практику. В зарубежных исследованиях, как правило, проводятся все три этапа оценки, особенно в отношении новых вмешательств. При анализе проблемы экономической целесообразности профилактики ИБС в зарубежной литературе найдены данные по анализу экономической эффективности как отдельных компонентов и мероприятий, так и организационных моделей первичной и вторичной профилактики ИБС [3, 4, 5]. В большинстве отечественных исследований, как правило, присутствует только оценка клинической эффективности, иногда оцениваются некоторые параметры социального эффекта,

анализ экономической эффективности проводится редко.

В отечественной литературы по проблеме вторичной профилактики ИБС имеются публикации исследований по экономической целесообразности применения отдельных медикаментозных средств, в частности статинов, а также исследования по экономической эффективности отдельных немедикаментозных вмешательств при первичной профилактике ИБС [6, 7]. Отечественных исследований по анализу социально-экономической эффективности организационных моделей вторичной профилактики ИБС и особенно ее многокомпонентного принципа управления риском осложнений (медикаментозного и немедикаментозного) не найдено.

Мнения специалистов в отношении экономической целесообразности вторичной профилактики ИБС практически однозначны. Отдача инвестиций в профилактику обратно пропорциональна числу пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить 1 событие, и зависит от продолжительности лечения. С этих позиций число «пациенто-лет» лечения при вторичной профилактике в



целом ниже, чем при первичной, поскольку число пациентов, которых необходимо пролечить, меньше, а результат наблюдается быстрее.

В настоящее время в западных странах существует единый подход к оценке экономической эффективности любых немедикаментозных и медикаментозных вмешательств. Результаты всех исследований представляются как затраты на год сохраненной жизни или на год сохраненной качественной жизни (QALY), и нет необходимости сравнивать изучаемое вмешательство с какой-либо альтернативой. При этом в зарубежных исследованиях принято, что стоимость лечения менее 20 000 \$/QALY является экономически эффективной (рентабельной), стоимость от 20 000 \$/QALY до 40 000 \$/QALY – приемлемой (большинство методов лечения имеют именно такую стоимость), от 40 000 \$/QALY до 60 000 \$/QALY – пограничной, от 60 000 \$/QALY до 100 000 \$/QALY дорогой. Стоимость лечения более 100 000 \$/QALY считается неприемлемой. В нашей стране такой градации затрат не существует, что затрудняет как оценку экономической целесообразности (нет пороговых значений, обязательно необходимо сравнивать изучаемое вмешательство с альтернативой), так и сопоставление с зарубежными данными.

Так, по данным литературы, в целом ряде исследований показана экономическая целесообразность вторичной профилактики ИБС медикаментозными средствами (статинами). В частности, в исследовании 4S соотношение «затраты–эффективность» на год сохраненной жизни составило 5800 \$ [8], в исследовании CARE аналогичный показатель варьировал от 16 000 до 31 000 \$ [9], что свидетельствует об экономической целесообразности этих вмешательств. В отечественной литературе также имеются исследования по оценке стоимости вторичной (медикаментозной гиполлипидемической) профилактики ИБС, показано, что примерная

средняя стоимость достижения целевого уровня холестерина (ХС) при применении статинов у большинства пациентов ИБС составляет 7016–12702 руб. [6].

Также изучалась экономическая эффективность отдельных немедикаментозных вмешательств как компонентов вторичной профилактики ИБС. Так, анализ «затраты – полезность» соблюдения средиземноморской диеты в течение 10 лет и обычного питания для пациентов, перенесших первый инфаркт миокарда (ИМ) показал, что затраты на 1 год сохраненной жизни составили 703 \$ на 1 год качественной жизни, что свидетельствует о несомненной экономической целесообразности данного вмешательства, особенно с позиции общественного здоровья [10]. Соотношение «затраты – эффективность» программ профилактики отказа от курения, проводимых медсестрами в клиниках, где находились пациенты, перенесшие ИМ, составило 300 \$ на год спасенной жизни.

В отечественной литературе данных по оценке экономической эффективности немедикаментозных мероприятий вторичной профилактики ИБС не найдено. Проводилось исследование по оценке экономической эффективности популяционной программы профилактики курения, которую можно рассматривать как элемент первичной профилактики ИБС. Оказалось, что программа не только оправдала вложенные затраты, но позволила получить выгоду 1,2 \$ на каждый вложенный доллар [7].

Таким образом, в настоящее время убедительно научно доказана экономическая целесообразность отдельных компонентов первичной и вторичной профилактики ИБС. Вместе с тем профилактика – это сложная многокомпонентная стратегия, требующая специальных организационных форм и дифференцированного подхода; поиск таких форм, работающих в условиях реальной клинической практики и обоснование их эффективности –

важная задача современной медицинской науки.

В зарубежной литературе найден ряд исследований по анализу экономической эффективности различных организационных форм вторичной профилактики ИБС. Так, в Швеции проведено исследование затрат на снижение уровня ХС у пациентов с ИБС путем внедрения программ профилактики в деятельность врачей общей практики (материалы, лекции, возможность обратиться с вопросом к специалистам) [11]. Оказалось, что у пациентов группы вмешательства уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) снизился на 0,6 ммоль/л по сравнению с группой сравнения, а затраты на образовательную программу оказались незначительными. При моделировании долгосрочной эффективности этого вмешательства оказалось, что затраты на 1 год сохраненной качественной жизни составили 24 000 \$, что свидетельствует об экономической целесообразности вмешательства.

Показана экономическая эффективность специальных клиник вторичной профилактики ИБС, персонал которых состоял преимущественно из медсестер, проводивших индивидуальное консультирование пациентов с ИБС по поводу образа жизни и мероприятий по самоконтролю заболевания [4]. В течение года было получено улучшение приверженности к медикаментозному лечению, снижение артериального давления, оптимизация питания и физической активности, распространенность курения не изменилась. В исследовании показано улучшение выживаемости пациентов в течение 4,7 лет. Затраты на сохраненный год жизни составили 1236 фунтов, а на год качественной жизни 1097 фунтов. Таким образом, данная организационная форма вторичной профилактики ИБС экономически целесообразна.

В Ирландии было проведено исследование экономической целесообразности индивидуальной профилактики у пациентов с ИБС



в возрасте моложе 75 лет [12]. Специально обученный персонал посещал на дому 344 пациентов группы вмешательства и проводил беседы о рациональном образе жизни при данном заболевании и о способах снижения риска. В результате было получено улучшение выживаемости пациентов, прошедших обучение и улучшение качества жизни этих больных. Существенных изменений частоты обращения за медицинской помощью не наблюдалось, но в связи с повышением эффективности это вмешательство было признано экономически эффективным.

В то же время систематический обзор программ вторичной профилактики ИБС не позволил дать окончательного заключения в отношении влияния этого типа вмешательства на прогноз больных и его экономической эффективности [5]. В обзоре 12 рандомизированных исследований сделано заключение о том, что «программы вторичной профилактики оптимизируют процесс оказания медицинской помощи, снижают потребность в госпитализации, улучшают функциональное состояние пациента», но их влияние на выживаемость, повторные ИМ, их экономическая целесообразность и оптимальный состав программ остаются до конца не выясненными. Вероятно, одной из причин отсутствия окончательного заключения по данному вопросу является то, что оптимальная структура программ определяются не только качеством медицинской помощи, но и менталитетом пациентов, а также системой оказания медицинской помощи и другими особенностями.

Необходимы внедрение и оценка эффективности новых организационных моделей профилактики ИБС, при разработке которых учитывались бы как международный опыт, так и региональные особенности, в частности особенности отечественной системы оказания первичной медико-санитарной помощи населению России.

В ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр

профилактической медицины» Минздравсоцразвития РФ разработана технология и программа вторичной профилактики ИБС на основе образовательной технологии для пациентов (группового профилактического консультирования) – «Школа здоровья для больных ИБС» [13]. При анализе отечественной литературы не найдено данных об экономической целесообразности подобных организационных форм вторичной профилактики ИБС, в частности, путем проведения Школ здоровья для больных ИБС. Для обоснования широкого внедрения новой профилактической технологии Школ здоровья для больных ИБС в практику первичного звена здравоохранения необходима оценка экономической эффективности этой профилактической технологии.

Цель работы: оценить социально-экономическую эффективность обучения пациентов в Школе здоровья для больных ИБС методами «стоимость болезни» и «затраты – эффективность».

## Материалы и методы

Проведено клинико-профилактическое контролируемое когортное исследование эффективности образовательной профилактической технологии в условиях реальной практики. Исследование выполнено на базе Городской поликлиники № 161 Южного административного округа и Городской поликлиники № 112 Центрального административного округа г. Москвы.

В исследование включено 100 пациентов с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения, которые были рандомизированы в 2 группы: группу профилактики и группу сравнения. В течение 12 месяцев в обеих группах проводилось наблюдение и лечение пациентов врачами городской поликлиники по общепринятой методике ведения пациентов с диагнозом стабильная стенокардия. Пациенты группы профилактики дополнительно прошли обучение в Школе здоровья для больных ИБС, разработанной в ФГУ «Государствен-

ный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздравсоцразвития РФ и утвержденной организационно-методическим письмом МЗ РФ от 02.07.2003 г. «Организация Школ здоровья для больных ИБС в практическом здравоохранении», утвержденным в МЗ РФ [13].

Методика обучения больных в Школе здоровья представляет структурированную программу, состоящую из 6 занятий по следующим темам:

- Занятие 1. Что надо знать об ИБС. Принципы лечения, помощь при неотложных состояниях на доврачебном этапе;
- Занятие 2. Курение и ИБС. Методы отказа от курения;
- Занятие 3. Дислипидемия. Избыточный вес. Здоровое питание. Как нормализовать уровень липидов крови;
- Занятие 4. Недостаточная физическая активность;
- Занятие 5. Артериальная гипертензия (АГ);
- Занятие 6. Психологические факторы. Стресс. Методы преодоления негативных переживаний.

Продолжительность каждого занятия составляла 90 мин. Материал предлагался в интерактивной форме, когда информационные блоки сменялись обсуждением полученной информации, рассмотрением практических примеров и ролевыми играми.

В течение 12 месяцев после обучения за всеми пациентами проводилось динамическое наблюдение с повторными визитами через 6 и 12 месяцев, пациенты группы сравнения также находились под наблюдением в течение 12 месяцев.

Для оценки экономической эффективности в течение 12 месяцев до включения в исследование (по амбулаторным картам) и в течение 12 месяцев периода наблюдения фиксировались следующие данные: частота и причина амбулаторных обращений, госпитализаций, вызовов скорой помощи (СП), медикаментозная терапия (с торговыми названиями и доза-





ми препаратов), наличие и группа инвалидности.

Экономическая эффективность профилактики больных ИБС оценивалась методами клинико-экономического анализа: расчет показателей «стоимость болезни» и «затраты – эффективность» [14].

Стоимость болезни – это методика, позволяющая учесть совокупность всех затрат на пациента, связанных с его заболеванием, в том числе затраты на медицинское обслуживание, лекарственную терапию, оплату пособий по инвалидности и временной нетрудоспособности, в ряде случаев в это понятие также включают потери не произведенной в экономике продукции.

Анализ «затраты – эффективность» позволяет дать экономическую оценку целесообразности того или иного вмешательства на основании сопоставления его стоимости и влияния на здоровье. При анализе «затраты – эффективность» затраты делятся на неценовой показатель эффективности, выраженный, например, в единицах снижения артериального давления, уменьшения случаев смертности, увеличения количества излеченных больных. Цель анализа заключается в выборе вмешательства с наименьшим соотношением цены к эффективности.

Для расчета стоимости заболевания определялись явные прямые затраты (ЯПЗ), скрытые прямые затраты (СПЗ) и явные непрямые затраты (ЯНЗ). ЯПЗ складывались из затрат, связанных с диагностикой и лечением ИБС на разных этапах: госпитализации, амбулаторные посещения и экстренная медицинская помощь, а также затрат на работу Школы здоровья для больных ИБС (для пациентов, прошедших обучение).

Данные о стоимости обращений за медицинской помощью предоставлены Медицинской акционерной страховой компанией и станцией скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова г. Москвы в ценах 2005–2006 гг. Затраты на

обучение включали стоимость приобретения оборудования и заработную плату персонала. СПЗ – это затраты пациентов на оплату медикаментозных препаратов. Стоимость лекарств рассчитана по данным аптек г. Москвы за соответствующий период времени. ЯНЗ состояли из затрат на выплаты пособий по инвалидности по поводу ИБС. Данные о величине пособий по инвалидности получены в Фонде социального страхования.

Анализ «затраты – эффективность» проведен с определением критерия СЕА (Cost-effectiveness analysis) по формуле:  $CEA = DC + AC/Ef$ , где DC – прямые затраты на лечение больных АГ, AC – непрямые затраты на лечение больных АГ, Ef – показатель эффективности их лечения.

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета программ «Statistica-6.0» (Stat.Soft.Inc, 2002).

## Результаты

Средний возраст пациентов группы профилактики составил  $59,1 \pm 4,8$  лет, а группы сравнения –  $60,5 \pm 3,4$  лет. В группе профилактики доля пациентов мужского пола составила 56%, а в группе сравнения – 60%. ИМ в анамнезе имели 52% пациентов группы профилактики и 50% пациентов группы сравнения.

Анализ «стоимости болезни». В таблице 1 представлена частота обращений за медицинской помощью и структура прямых затрат в группах профилактики и сравнения.

В группе профилактики в течение года до обучения было 22 госпитализации пациентов, а в группе сравнения 13. В течение 12 месяцев после обучения в группе количество госпитализаций составило 20 случаев, а в группе сравнения – 22. Затраты на госпитализации в течение года после обучения в группе профилактики снизились на 22% по сравнению с периодом до включения в исследование, а в группе сравнения возросли на 2,7%.

Общее число амбулаторных посещений в группе профилактики до прохождения цикла занятий составило 645 случая, а в группе сравнения – 554 случая. В течение 12 месяцев после прохождения цикла занятий в группе профилактики количество обращений за медицинской помощью снизилось до 543, а в группе сравнения возросло до 650. После обучения общие затраты на амбулаторную помощь в группе профилактики сократились на 15,8%. Аналогичный показатель группы сравнения увеличился на 14,8%.

В группе профилактики в течение 12 месяцев исходно было 59 вызовов СП, а в группе сравнения –

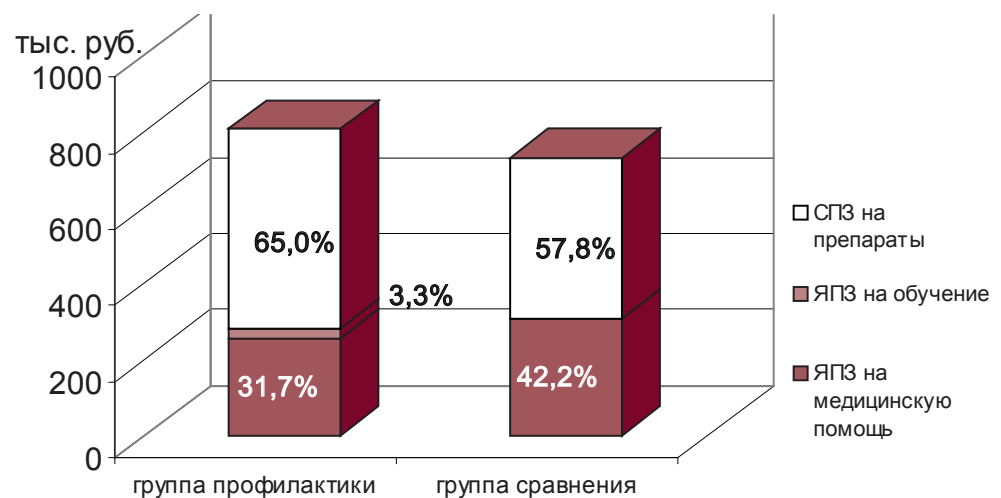


Рис. 1. Структура прямых затрат в группах профилактики и сравнения в течение периода наблюдения



Таблица 1. Прямые затраты на пациентов с ИБС

Наименование затрат		Группа профилактики		Группа сравнения	
		Исходно	Через год	Исходно	Через год
Госпитализации	кол-во	26	20	20	22
	затраты	189 508	147 859	150 585	154 689
Амбулаторные посещения	кол-во	645	543	554	650
	затраты	17 415	14 661	14 958	17 550
Вызовы СП	кол-во	59	33	60	51
	затраты	154 696	93 912	148 320	136 584
ЯПЗ на медицинскую помощь		361 619	256 432	313 863	308 823
Затраты на обучение		–	26 348	–	–
ЯПЗ, всего		361 619	282 780	313 863	308 823
СПЗ на медикаментозные препараты		355 603	525 575	348 265	423 641
Прямые затраты, всего		717 222	808 355	662 128	732 464

60. На протяжении 1 года наблюдения после обучения пациентов в группе профилактики наблюдалось существенно сокращение частоты вызовов СП (до 33), в группе сравнения количество вызовов СП за тот же период также снизилось, но менее значимо (до 51). Таким образом, затраты на вызовы СП в течение периода наблюдения в группе профилактики сократились на 64,7%. Аналогичный показатель в группе сравнения снизился на 8,6%.

ЯПЗ на медицинскую помощь в течение периода наблюдения в группе профилактики сократились на 41%, а в группе сравнения – на 1,6%. Совокупные ЯПЗ с учетом затрат на обучение в группе профилактики сократились на 27,9%. В группе профилактики СПЗ в целом возросли на 32,3%, а в группе сравнения – на 17,8%. В целом прямые затраты в группе профилактики возросли на 11,3%. В группе сравнения прямые затраты увеличились на 9,6%.

Структура прямых затрат в группах профилактики и сравнения в течение года наблюдения представлена на рис. 1.

Доля затрат на медицинскую помощь в группе профилактики оказалась ниже, чем в группе сравнения (31,7% и 42,2% соот-

ветственно), а доля затрат на медикаментозные препараты выше (65,0% и 57,8% соответственно), что свидетельствует об улучшении контроля заболевания в группе профилактики. Рост затрат на медикаментозную терапию сопровождался оптимизацией структуры этих затрат, так увеличилась доля затрат на статины и β-блокаторы, влияние которых на прогноз научно доказано. Расчет ЯНЗ представлен в таблице 2.

Исходно в группе профилактики оказалось, что инвалидов 1 и 2 групп было больше, чем в группе сравнения (35 и 27 соответственно). За период наблюдения в группе сравнения общее количество пациентов с группой инвалидности возросла на 6 человек, а в группе профилактики только на 1. ЯНЗ в группе профилактики возросли на 2,7%, а в группе сравнения – на 18,2%. Результаты расчета показателя «стоимости болезни» в обеих группах пациентов представлены в таблице 3.

Исходно в группе профилактики «стоимость болезни» составила 1 616 874 руб., а в группе сравнения 1 706 751. Показатель «стоимости болезни» пациентов с ИБС группы профилактики в течение периода наблюдения вырос на 5,3% и составил 1 706 751 руб.,

а в группе сравнения – на 14,2% (1 560 500 руб.).

Анализ «затраты – эффективность». Проведен анализ «затраты – эффективность» обычной практики ведения пациентов (группа сравнения) и нового организационного подхода, включающего обучение пациентов в Школе здоровья для больных ИБС (группа профилактики). В качестве показателя затрат использовано рассчитанное значение «стоимости болезни» (табл. 3).

В качестве критериев эффективности для данного анализа выбрано три показателя, отражающие цели лечения стабильной стенокардии в соответствии с национальными рекомендациями ВНОК [14]:

1) процент снижения уровня ХС в течение периода наблюдения (как показатель, значимый для прогноза больных);

2) процент снижения частоты приступов стенокардии (как показатель, во многом определяющих качество жизни пациентов);

3) доля пациентов, достигших целевых уровней артериального давления (АД) (как показатель значимый и для прогноза и для качества жизни больных).

В таблице 4 представлены результаты анализа «затраты – эффективность» по трем выбранным параметрам эффективности профилактики.

В группе профилактики в течение периода наблюдения уровень общего ХС пациентов снизился в среднем на 23,9%, а в группе срав-

Таблица 2. ЯНЗ на пациентов с ИБС

Наименование затрат	Группа профилактики		Группа сравнения	
	Исходно	Через год	Исходно	Через год
Число пациентов, имеющих группу инвалидности	35	36	27	33
Выплаты пособий по инвалидности	899 652	924 744	677 484	828 036



нения – на 14,3%. Затраты на снижения уровня общего ХС на 1% в группе профилактики оказались на 34,6% ниже, чем в группе сравнения (71 412 руб. и 109 126 руб.).

В группе профилактики в течение периода наблюдения частота приступов стенокардии снизилась в среднем на 70,1%, а в группе сравнения – на 22,0%. Затраты на снижение частоты приступов на 1% в группе профилактики были в 2,9 раза ниже, чем в группе сравнения (24 347 руб. и 70 932 руб.).

В группе профилактики в течение периода наблюдения 42,5% пациентов с АГ достигли целевого уровня АД, а в группе вмешательства – только 6,7%. Соответственно, затраты на достижение 1% пациентов целевого АД в группе профилактики оказались в 5,8 раза ниже, чем в группе сравнения (40 159 руб. и 232 910 руб.).

### Обсуждение

Во всем мире обоснование экономической целесообразности любого нового вмешательства является обязательным условием его внедрения в широкую практику. В целом, не так много вмешательств, которые были бы экономические целесообразны для популяции пациентов с ИБС в целом. Например, применение высоких дорогостоящих технологий экономические целесообразно лишь в определенных клинических ситуациях: в том случае, если они могут существенно увеличить продолжительность жизни и значительно улучшить качество жизни конкретного пациента.

Кроме того, если под первичной профилактикой ИБС понимается совокупность всех научно-доказанных медикаментозных и немедикаментозных мероприя-

тий для всех пациентов, то ряд авторов приходят к выводу о нецелесообразности массовой первичной профилактики ИБС [3, 16]. При этом к аспектам, которые могут снизить экономическую эффективность первичной профилактики, относят: трудности выявления тех здоровых лиц, у которых в будущем разовьется клиническая картина заболевания, необходимость лечения большого количества пациентов, даже при применении алгоритмов стратификации в течение многих лет для того, чтобы потенциально предупредить одно событие, например, ИМ. Сторонники другой точки зрения считают, что первичная профилактика ИБС целесообразна с экономической точки зрения [17, 18]. Так, одним из обоснований этого подхода является результаты анализа Goldman и соавт., согласно которым 70% новых случаев ИБС у мужчин и 50% новых случаев ИБС у женщин наблюдаются при уровне ХС ниже стратификационного уровня (6,5 ммоль/л) [15]. В этой связи первичная, популяционная профилактика ИБС может привести к снижению распространенности ИБС и уровня смертности.

Что касается вторичной профилактики, то экономическая целесообразность основных мероприятий по вторичной профилактике ИБС не вызывает сомнений, однако до сих пор не найдено универсальной организационной модели вторичной профилактики, вследствие чего систематические обзоры по этой проблеме не позволяют сделать однозначного вывода. Одной из предлагаемых на сегодняшний день моделей вторичной профилактики ИБС, учитывающей особенности пациентов и характерные черты си-

стемы здравоохранения в нашей стране, является Школа здоровья для больных ИБС. В данном исследовании показана несомненная экономическая целесообразность данного вмешательства по сравнению с типичной практикой ведения пациентов. Результатом профилактики стало сокращение затрат на медицинскую помощь этим пациентам, причем наиболее существенно сократились затраты на вызовы СП, что свидетельствует об улучшении самоконтроля заболевания, что является прямым результатом образовательной технологии. Рост затрат на медикаментозную терапию с учетом увеличения доли затрат на статины и  $\beta$ -блокаторы можно считать положительной динамикой, так как эти затраты позволят улучшить прогноз и в будущем возможно дальнейшее снижение затрат на медицинскую помощь. В целом в группе профилактики показатель «стоимость болезни» увеличился, но его рост был менее значим, чем в группе сравнения, и в основном был обусловлен увеличением затрат на современные высокоэффективные медикаментозные препараты.

При сопоставлении «стоимости болезни» и эффективности профилактики показана несомненная экономическая целесообразность Школ здоровья для больных ИБС как с позиций улучшения прогноза больных, так и в отношении параметров, значимых для качества жизни пациентов.

Таким образом, показана социально-экономическая эффективность Школ здоровья для больных ИБС в условиях первичного звена здравоохранения, что позволяет рекомендовать широкое внедрение этой технологии в реальную практику. ☺

Литература  
→ С. 136

Таблица 3. «Стоимость болезни» пациентов с ИБС

Показатель, руб.	Группа профилактики		Группа сравнения	
	Исходно	Через год	Исходно	Через год
ЯПЗ	361 619	282 780	313 863	308 823
СПЗ	355 603	525 575	348 265	423 641
ЯНЗ	899 652	924 744	677 484	828 036
«Стоимость болезни»	1 616 874	1 706 751	1 339 612	1 560 500



# Лечение гипертонической болезни, осложненной тревожными состояниями

Д.м.н., профессор Л.В. Ромасенко

*Как известно из истории медицины, артериальную гипертензию (АГ), так называемую эссенциальную гипертонию, рассматривали в качестве психосоматического заболевания [1, 2]. В настоящее время интерес к психосоматическому направлению в медицине возрос в связи с новым клиническим развитием этой концепции.*

К психосоматическим расстройствам относят соматогенные расстройства, психогенные расстройства при соматических заболеваниях (вследствие ятрогении), соматизированные психические расстройства, а также различные соматические заболевания, в происхождении которых имеют значение стрессовые факторы, соматические осложнения при некоторых психических заболеваниях.

При АГ описаны личностные особенности пациентов, выражающиеся тревожной мнительностью, психической ригидностью, склонностью к фиксации на отрицательных переживаниях наряду с высокой активностью, стремлением к лидерству, высоким самоконтролем поведения. Пациентам с АГ свойственна особая сензитивность, не-

контролируемые реакции тревоги, которые выражаются в подъеме артериального давления (АД) при его измерении (так называемая гипертония белого халата). У пациентов с АГ отмечают более частое возникновение расстройств психической адаптации с тревожно-депрессивными симптомами, установлено влияние тревожно-фобических и панических расстройств на течение АГ [3, 4]. Наконец, на отдаленных этапах АГ формируются психоорганические расстройства различной структуры и глубины – от эмоционально-лабильных, церебральных, тревожно-депрессивных органических синдромов до проявлений деменции вследствие дисциркуляторной энцефалопатии.

Таким образом, в клинической картине АГ на различных этапах ее течения выявляются те или иные

психические расстройства с преобладающей тревожной симптоматикой в структуре различных расстройств. Известно, что анксиолитические средства давно используются в комплексной терапии АГ [2]. В 1950 г. Г.Ф. Ланг писал, что в происхождении гипертонической болезни решающую роль играет перевозбуждение гипоталамических прессорных центров, вызываемое перевозбуждением эмоциональной сферы, поэтому в комплекс терапии он рекомендовал включать седативные и снотворные препараты, в частности барбитураты. Крупные проспективные исследования показали, что тревога и депрессия являются независимыми факторами риска как развития АГ, так и выживаемости пациентов с сердечно-сосудистой патологией [5].

Тревожно-депрессивные расстройства дополняют клиническую картину заболевания не только тягостными субъективными переживаниями, но и соматовегетативными расстройствами – кардиалгией, тахикардией, одышкой, повышением уровня АД в период панической атаки, нарушениями сна, учащением кризовых состояний [6].



В работах кардиологов, неврологов убедительно показано положительное влияние в комплексной терапии АГ транквилизаторов, антидепрессантов различной структуры. Законченное к настоящему времени исследование КООРДИНАТА подтвердило отрицательное влияние тревожно-депрессивных расстройств при сердечно-сосудистых заболеваниях, эффективность использования антидепрессанта тианептина в терапии АГ. В ряде исследований указывается на эффективность в этих случаях антидепрессантов из группы СИОЗС [7, 8 и др.].

Однако наиболее часто в комплексной терапии АГ, осложненной тревожными расстройствами, применяют транквилизаторы различной структуры. При лечении АГ, лабильной артериальной гипертензии пожилых убедительно показано положительное влияние транквилизатора клоназепама в малых терапевтических дозах, стабилизирующего психоэмоциональные расстройства [9]. Изучалось влияние альпразолама при лечении тревожных и тревожно-депрессивных расстройств при АГ. Было показано, что в структуре депрессивного синдрома у пациентов с мягкой АГ доминирует аффект тревоги; включение альпразолама в комплексное лечение больных с АГ кризового течения с тревожно-депрессивными расстройствами позволяет эффективно сократить частоту гипертонических кризов [3].

Транквилизаторы бензодиазепинового ряда обладают широким спектром активности – анксиолитическим, седативным, миорелаксирующим, противосудорожным, снотворным, вегетостабилизирующим эффектом, что имеет значение при купировании разнообразных симптомов психической дезадаптации. Другим преимуществом транквилизаторов является их безопасность, высокая эффективность, быстрое достижение терапевтического эффекта [10, 11].

Однако транквилизаторы бензодиазепиновой структуры, как известно, обладают и существен-

ными побочными эффектами – чрезмерная седация, симптомы психической расторможенности, агитация, нарушения познавательных функций при длительном приеме. Помимо этого, все производные бензодиазепинов могут в той или иной степени вызывать синдром отмены, который проявляется вегетативными расстройствами (гипергидроз, нарушения пищеварения, тахикардия), расстройствами сна, головнокружениями, эмоциональной лабильностью. В клинике синдрома отмены описаны и острые психотические состояния, депрессия, хореоатетоз и, наконец, состояния зависимости.

Эти два обстоятельства – высокая востребованность транквилизаторов при лечении расстройств психической адаптации и вероятность формирования нежелательных явлений при длительном назначении бензодиазепиновых транквилизаторов – обусловили необходимость создания иных (эффективных, но безопасных) транквилизаторов. К таким препаратам относится анксиолитик этифоксин (Стрезам) – транквилизатор небензодиазепиновой структуры (компания Biocodex, Франция).

Первые данные о препарате как о потенциально психотропном соединении, относятся к 1970-м годам [12]. За период с 1995 по 2007 гг. препарат этифоксин был использован для лечения более 11,3 млн пациентов. Препарат этифоксин зарегистрирован более чем в 40 странах мира, в 2008 году – в РФ под торговым названием Стрезам.

Анализ результатов специальных исследований препарата этифоксина, проведенных в различных клиниках Франции (в психоневрологических и кардиологических отделениях) свидетельствует о доказанной его высокой анксиолитической эффективности и безопасности [13, 14].

О высокой терапевтической эффективности этифоксина свидетельствуют и результаты другого более позднего исследования [15]. Цель этого двойного слепого

рандомизированного испытания с параллельными группами – сравнить эффективность этифоксина – небензодиазепинового анксиолитического препарата и лоразепама – бензодиазепина в лечении амбулаторных пациентов с нарушениями адаптации при тревожных расстройствах, которые наблюдались у врачей общей практики. По данным авторов, такого рода случаи составляют почти 10% психологически мотивированных консультаций в учреждениях первичной медицинской помощи.

Анксиолитический эффект этифоксина оказался не ниже эффекта лоразепама (снижение по шкале НАМ-А 54,6% и 52,3%, соответственно,  $p = 0,0006$ ). Данные препараты показали одинаковую эффективность на 28-й день. Однако ответ на лечение был выше у пациентов, получавших этифоксин; значительный терапевтический эффект без нежелательных явлений был зарегистрирован также у большего числа пациентов, принимавших этифоксин ( $p = 0,04$ ). Кроме того, через 1 неделю после прекращения терапии у меньшего числа пациентов, принимавших этифоксин, наблюдалось возобновление симптомов тревожных расстройств по сравнению с пациентами, получавшими терапию лоразепамом.

В обзоре по возможностям применения анксиолитика Стрезам [16] приводятся результаты различных исследований, выполненных в последние три года, – сравнительные исследования эффективности этифоксина и других анксиолитиков, оценка его эффективности при лечении различных контингентов больных, в частности с соматоформными и психосоматическими расстройствами. В соответствии с этими данными этифоксин достоверно уменьшал выраженность тревожных расстройств, частоту панических пароксизмов и проявления кардиоваскулярной и респираторной дисрегуляции [17], кроме того, достоверно улучшал настроение у пациентов с депрессивными проявлениями легкой степени



тяжести [18, 19].

Благодаря снижению избыточной активации симпатической части вегетативной нервной системы и патогенетически связанной с ней повышенной тревожности, выраженному вегетостабилизирующему эффекту препарат показан и при лечении вегетососудистой дистонии [20]. Применение препарата способствовало уменьшению и исчезновению симпатолий, снижению частоты панических атак. Положительное влияние оказывал препарат и на нарушения сна, тревожность, метеозависимость, нервно-мышечную возбудимость и головную боль напряжения.

Эмпирическим путем было установлено [21], что на фоне приема этифоксина снизилась частота сердцебиений, неприятных ощущений в грудной клетке, приступов одышки и «нехватки воздуха», практически исчезли вегетативные проявления в виде сухости во рту, потливости, нормализовался сон, повысилась общая работоспособность, реже отмечалась лабильность пульса и АД. Пациенты отмечали исчезновение страха перед возможным развитием приступа.

О высокой эффективности применения этифоксина в составе комплексного лечения соматической патологии на фоне выраженных невротических нарушений свидетельствуют и исследования в гастроэнтерологической практике [22, 23], где этифоксин может считаться препаратом выбора. При применении препарата достоверно установлено, что он ослабляет усиленную моторику желудочно-кишечного тракта и ощущение дискомфорта в животе, стабилизирует артериальное давление, что как раз не характерно для препаратов бензодиазепинового ряда. Этифоксин можно рассматривать в качестве неотъемлемого компонента комбинированной терапии хронического болевого синдрома, в частности у пациентов с хроническим болевым синдромом вследствие ревматоидного артрита [24].

Общая точка зрения исследо-

вателей состоит в том, что анксиолитик этифоксин эффективен при весьма широком круге тревожно-невротических расстройств и психосоматической патологии, расстройствах сна, вегетососудистой дистонии и т.д. Он не оказывает отрицательного влияния на психомоторные и когнитивные функции, мышечный тонус; к нему не формируется зависимость, толерантность и также не возникает синдром отмены. Благодаря этому препарат открывает большие возможности для эффективного лечения различных нарушений в психиатрической, наркологической, неврологической и общесоматической практике.

Следует отметить позитивный опыт применения анксиолитиков нового поколения (Стрезам и Атаракс) при лечении тревожных нарушений в рамках расстройств адаптации и генерализованного тревожного расстройства [25]. Получены новые данные о спектре анксиолитических эффектов Стрезама. Препарат можно использовать при терапии тревожных невротических состояний с проявлениями реактивно провоцированной и генерализованной тревоги. Редукция ряда проявлений психической тревоги (тревожного настроения, внутреннего напряжения, эмоциональной лабильности) в сочетании с влиянием препарата на соматические эквиваленты тревоги подтверждает, что Стрезам является эффективным средством для курсового лечения тревожных расстройств легкой и умеренной степеней тяжести. Стрезам обладает анксиолитическим действием, не сопровождающимся поведенческой токсичностью, гипноседативным и миорелаксирующим эффектами, дестабилизацией когнитивных функций при отсутствии риска лекарственной зависимости и синдрома отмены.

В 2008–2009 гг. впервые в России было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование эффективности этифоксина в сравнении с феназепамом при лечении паци-

ентов с расстройствами адаптации [26]. Для проведения этого исследования были отобраны 90 пациентов в трех психиатрических центрах в Москве и Санкт-Петербурге. Больные были рандомизированы на две группы, получавшие перорально феназепам в дозе 0,5 мг два раза в сутки (утром и вечером) либо этифоксин в дозе 150 мг в сутки (50 мг утром и 100 мг вечером). Лечение проводилось в течение 6 недель. Эффективность и безопасность оценивались на 7 и 42-й дни курсовой терапии. Синдром отмены оценивался через 1 нед. после окончания исследования (49-й день). Уровень тревожности регистрировался в соответствии со шкалой тревожности Гамильтона на исходном уровне, на 7 и 42-й дни. Общее развитие заболевания оценивалось с использованием шкалы CGI (Шкала глобального клинического впечатления): глобальное клиническое улучшение на 7 и 42-й дни, уровень тяжести заболевания на исходном уровне на 7 и 42-й дни, а также терапевтический индекс на 7 и 42-й дни. Побочные эффекты, диагностированные самостоятельно или в ходе наблюдения, регистрировались в течение всего исследования. Синдром отмены после окончания терапии оценивался на 49-й день по шкалам HAM-A и CGI и определялся как разница между результатами показателей 49-го и 42-го дней. Список рандомизации был создан по каждому центру до начала исследования при определении его дизайна.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что этифоксин эффективен при терапии расстройств адаптации. Так, показатели тревоги по шкале HAM-A уменьшились на 7-й день и впоследствии неуклонно снижались до 42-го дня лечения. Эти показатели были сопоставлены с данными анксиолитического действия феназепама у пациентов группы сравнения.

Выявленные высокая эффективность этифоксина при терапии расстройств адаптации, не уступающая феназепаму и практиче-

# Стрезам®

Сделано во Франции  
небензодиазепиновый анксиолитик

ЛЕЧЕНИЕ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

**СТРАДАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ТРЕВОГОЙ,  
МОГУТ БЫТЬ КУПИРОВАНЫ...**



По 1 капсуле  
3–4 раза в день,  
в зависимости  
от выраженности  
тревоги

Курс от нескольких дней  
до нескольких недель

Максимальный  
непрерывный курс –  
12 недель

*Прямое действие на ГАМК-А рецепторы  
на участках, отличных от мест  
связывания бензодиазепинов,  
опосредованное действие через  
стимуляцию синтеза нейростероидов*

*Прекрасно подходит людям, ведущим  
активный образ жизни*

*Выраженная анксиолитическая  
активность*

*Сохраняет внимание, концентрацию,  
память*

*НЕТ эффекта рикошета*

*Не вызывает привыкания*



ООО «БИОКОДЕКС»  
119019, г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 21  
тел.: (495) 783-26-80, факс (495) 783-26-81  
www.biocodex.ru

BIOCODEX



ское отсутствие у него побочного действия позволяет предполагать, что в клинической практике появилось анксиолитическое средство, равное по действию наиболее мощным транквилизаторам из группы бензодиазепа. По данным исследования, этифоксин характеризуется лучшей переносимостью по сравнению с феназепамом (1 побочный эффект в группе этифоксина против 21 в группе феназепама), что свидетельствует о возможности его применения в дневное время.

Кроме того, третью часть пациентов (30 из 90 обследованных) с расстройствами адаптации, которым было показано применение этифоксина, составили пациенты кардиологического стационара, в том числе с АГ. Как показали результаты исследования, добавление к комплексной терапии этифоксина (Стрезама) способствовало редукции тревожных расстройств, стабилизации АД.

Имеющиеся к настоящему времени результаты клинических исследований и практики применения этифоксина позволяют определить его основные клинико-фармакологические характеристики.

Фармакологические свойства этифоксина: производное бензоксазина, обладает анксиолитической активностью, в меньшей степени – оказывает седативное действие. Не вызывает привыкания и синдрома отмены. Согласно одной из гипотез, причиной отсутствия отмеченных ранее эффектов может служить механизм действия этифоксина, т.е. его фармакодинамика. Действительно, исследование эффектов этифоксина показало, что он облегчает ГАМК-эргическую синаптическую передачу в гипоталамических нейронах и таким образом оказывает двоякий эффект на эти нейроны: выраженную положительную аллостерическую модуляцию ГАМК А рецепторов через сайт, отличный от взаимодействия с бензодиазепинами, и косвенный эффект, при котором в стимуляцию могут быть вовле-

чены периферические митохондриальные бензодиазепиновые рецепторы, контролирующие, в свою очередь, нейростероидный синтез.

Фармакокинетика: препарат быстро всасывается из ЖКТ, быстро метаболизируется в печени до образования нескольких метаболитов. Один из них (диэтилэтифоксин) является активным и его период полувыведения составляет около 20 ч. Проникает через плацентарный барьер. Время достижения максимальной концентрации в крови – 2–3 ч, период полувыведения – около 6 ч. Выводится преимущественно с мочой в виде метаболитов, в небольших количествах – в неизменном виде; выводится также с желчью.

Показания: применяется для устранения тревоги, страха, внутреннего напряжения, повышенной раздражительности, сниженного настроения, в том числе на фоне соматических заболеваний, особенно кардиоваскулярной природы.

Противопоказания: шоковые состояния, миастения, тяжелые нарушения функции печени/почек, гиперчувствительность к препарату. Не рекомендуется использовать препарат в возрасте до 18 лет. Не рекомендуется применение препарата при кормлении грудью и беременности.

Способ применения и дозы: внутрь с небольшим количеством воды. Доза препарата определяется индивидуально в зависимости от состояния больного. Обычно назначается по 1 капсуле (50 мг) 3 раза в день или по 2 капсулы 2 раза в день (150–200 мг/сут). Продолжительность лечения – от нескольких дней до 4–6 недель в зависимости от состояния больного.

Побочные действия: незначительная сонливость, появляющаяся в первые дни приема и обычно исчезающая самостоятельно в процессе лечения; редко – возможные кожные высыпания, а также аллергические реакции в виде крапивницы и отека Квинке.

Передозировка: симптомы вялости, чрезмерной сонливости. Лечение – промывание желудка большим количеством воды, симптоматическое лечение. Специфический антидот отсутствует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: потенцирует действие препаратов, угнетающих ЦНС, таких как опиоидные анальгетики, барбитураты, снотворные препараты, антигистаминные средства, нейролептики и др. Также усиливает воздействие алкоголя.

Особые указания: из-за отсутствия в составе препарата лактозы, препарат не должен использоваться при галактоземии, синдроме мальабсорбции глюкозы и галактозы, а также в случае лактозной недостаточности. В случае пропуска приема препарата не следует удваивать дозу при следующем приеме. В связи с риском возникновения сонливости следует избегать во время лечения управления транспортом и деятельности, требующей повышенного внимания. Не рекомендуется принимать препарат совместно с алкогольными напитками, не превышать предписанную врачом дозу. Препарат отпускается из аптеки по рецепту врача.

Таким образом, анализ имеющихся данных относительно фармакологической активности этифоксина и существующий опыт клинического его применения свидетельствуют, что этот препарат обладает оригинальным механизмом действия, для которого характерны максимальная избирательность и физиологичность в отношении влияния на все звенья развития тревоги. Препарат лишен известных недостатков транквилизаторов бензодиазепиновой структуры.

В силу высокой эффективности при лечении тревожных расстройств, широкого спектра действия, безопасности препарат может быть рекомендован для использования как в психиатрической, так и в общей медицинской практике. ☺



Четвертый международный медицинский форум/выставка

# ИНДУСТРИЯ ЗДОРОВЬЯ



В РАМКАХ НЕДЕЛИ РОССИЙСКОГО БИЗНЕСА

18–20 апреля 2011 года

МВЦ «Крокус Экспо»

III павильон, зал № 20

## В ПРОГРАММЕ ФОРУМА:

ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА «ВРАЧ РОССИИ XXI ВЕКА»

ДЕЛОВАЯ ПРОГРАММА ВЫСТАВКИ

Приглашаем к участию регионы, министерства и департаменты здравоохранения республик, краев и областей; отечественных и зарубежных производителей и поставщиков медицинской техники, медицинских изделий и фармацевтических препаратов; НИИ, вузы, ЛПУ; ведомственные учреждения здравоохранения; частные центры и клиники; санаторно-курортные учреждения; профессиональные ассоциации, страховые и лизинговые компании.



Организатор:

 **КРОКУС ЭКСПО**

Международный выставочный центр

МВЦ «Крокус Экспо»:

«Мякинино»

65-66 км МКАД (пересечение МКАД и Волоколамского шоссе)

Дирекция форума выставки:

тел.: +7(495) 727-25-28, 983-06-70

e-mail: med@crocus-off.ru, med2@crocus-off.ru

www.iz-expo.ru

Информационный партнер  
МВЦ «Крокус Экспо»:



Реклама на сайте и на территории  
МВЦ «Крокус Экспо»:  
тел. (495) 727-26-39  
[www.crocus-reklama.ru](http://www.crocus-reklama.ru)

Аренда конференц-залов и  
презентационного оборудования:  
тел. (495) 727-25-93, 727-26-15



# Острая сердечная недостаточность 2010: что изменилось

23 ноября 2010 года в рамках проходившей в Москве в РКНПК Росмедтехнологий III Всероссийской конференции «Неотложная кардиология-2010» состоялся научный симпозиум «Острая сердечная недостаточность 2010: что изменилось», организованный компанией «Орион Фарма».

На мероприятии с докладами выступили известные ученые, ведущие специалисты по острой и хронической сердечной недостаточности. Они поделились с собравшимися (прежде всего – практикующими врачами и студентами-медиками) своим взглядом на проблемы ведения пациентов с ОСН.

## Применение инотропных средств в лечении сердечной недостаточности

С.Н. Терещенко,  
д.м.н., профессор,  
руководитель  
отдела заболеваний  
сердца и сердечной  
недостаточности  
РКНПК  
Росмедтехнологий,  
Москва



**Н**ачиная свое выступление, профессор С.Н. Терещенко ознакомил присутствующих с рекомендациями Европейского кардиологического

общества, касающимися лечения пациентов с ХСН, точнее, назначения таким пациентам инотропных препаратов (рис. 1).

По словам докладчика, целесообразным является назначение инотропных препаратов тем больным, которые не отреагировали на стандартную медикаментозную терапию. Кроме того, оправданным можно считать назначение сердечных гликозидов пациентам с ХСН, сопровождающейся постоянной формой мерцательной аритмии. Что же касается больных с синусовым ритмом, то, как показывают проведенные исследования, прием сердечных гликозидов улучшает качество их жизни и уменьшает количество госпитализаций.

Профессор Терещенко также отметил, что данная группа препаратов оказывает положительное влияние вне зависимости от функционального класса заболевания и причин, вызвавших сердечную недостаточность.

Больные с мерцательной аритмией составляют 31% всех пациентов, страдающих ХСН. Однако, согласно данным многоцентровых клинических исследований, сердечные гликозиды сегодня назначаются лишь 20–25% больных ХСН, хотя врачам уже ясно, что именно сердечные гликозиды являются единственными инотропными средствами, которые могут быть рекомендованы для постоянного применения. Остальные препараты с инотропным действием, например, мил-

### III Всероссийская конференция «Неотложная кардиология 2010»

ринон, ибопамин или веснаринон, к сожалению, не уменьшают вероятность летального исхода. Смертность больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью, на фоне приема данных препаратов не снижается (рис. 2). Более того, длительное применение добутамина способствует увеличению летальности в данной группе пациентов.

Возникает закономерный вопрос: должны ли врачи полностью отказаться от инотропной терапии больных ХСН, особенно если учесть, что существуют данные многоцентровых исследований (рис. 3), указывающие на то, что применение инотропных средств способно увеличить летальность на 34%. Почему так происходит? Дело в том, что увеличение инотропной функции приводит к энергетическому обеднению кардиомиоцитов. То есть, увеличивая сократимость данных клеток, мы одновременно истощаем миокард (рис. 4), что, в свою очередь, приводит к ухудшению гемодинамики, возникновению ишемии, развитию нарушений ритма и увеличению риска возникновения инфаркта миокарда.

Но, подчеркнул профессор Терещенко, данная ситуация характерна только для пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих инотропные препараты в течение длительного периода.

Как же обстоят дела с больными, страдающими острой сердечной недостаточностью? Если принять во внимание различные причины возникновения данного патологического состояния, то станет очевидно, что значительный процент пациентов с ОСН составляют люди с декомпенсированной формой хронической сердечной недостаточности. Еще одной значимой причиной развития ОСН является отек легких, а вот процент случаев ОСН, вызванной кардиогенным шоком или правожелудочковой недостаточностью, сравнительно невелик.

Разработан четкий и однозначный алгоритм лечения больных острой сердечной недостаточностью, подразумевающий назначение мочегонных препаратов и периферических вазодилататоров. К сожалению, даже применение последних не всегда влияет на исход лечения – выживаемость больных с острой сердечной недостаточностью по-прежнему оставляет желать лучшего. Тем не менее, как лечить больных с повышенным артериальным давлением, врачам на сегодняшний день известно.

Куда сложнее дела обстоят с теми пациентами, у которых систолическое АД снижено. Как правильно подобрать инотропное средство для лечения таких больных? Вопрос абсолютно не праздный, особенно если вспомнить, что именно низкое артериальное давление у больных с острой сердечной недостаточностью существенно увеличивает показатели госпитальной смертности.

На прогноз заболевания у данной категории пациентов влияют следующие факторы: артериальное давление ниже 100 мм рт. ст. и повышение уровня креатинина. То есть, перед лечащим врачом возникают две проблемы. Во-первых, низкое АД, а во-вторых, развитие острого кардиоренального синдрома (рис. 5).

Что же может предложить современная медицина для лечения таких простых пациентов? По словам профессора Терещенко, одной из наиболее эффективных терапевтических методик в данной ситуации является внутриаортальная баллонная контрпульсация. Немаловажно, что в первую очередь она показана больным ОСН с низкой фракцией выброса. К сожалению, на сегодняшний день, данный метод лечения применяется далеко не во всех кардиоцентрах, потому что многие блоки интенсивной терапии просто не оснащены необходимым оборудованием.

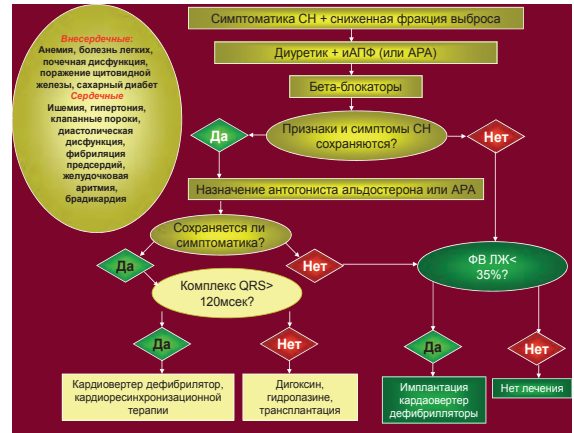


Рис. 1. Алгоритм назначения инотропных препаратов пациентам с ХСН

Нет самих контрпульсаторов, не хватает и лабораторий, под контролем которых могла бы проводиться внутриаортальная контрпульсация.

В ситуации, когда техническое оснащение российских боль-

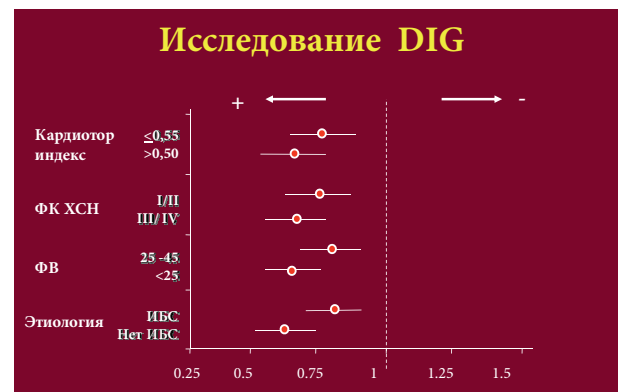


Рис. 2. Смертность от ХСН и госпитализация

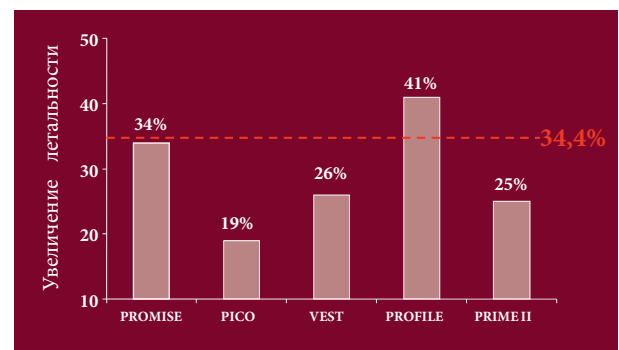


Рис. 3. Результаты многоцентровых исследований инотропных средств



### III Всероссийская конференция «Неотложная кардиология 2010»

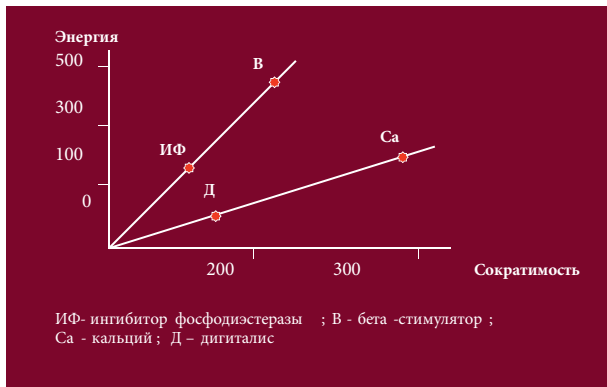


Рис. 4. Взаимосвязь между сократимостью миокарда и потребляемой энергией

ниц оставляет желать лучшего, специалистам очевидно, что отказаться от применения инотропных препаратов в терапии пациентов, страдающих ОСН,

просто невозможно. Эти средства показаны в следующих случаях: падение сократительной функции левого желудочка, наличие артериальной гипотонии, недостаточная эффективность стандартной терапии, наличие тяжелых проявлений заболевания у больных с низким сердечным выбросом, не обусловленным гиповолемией. Кроме того, инотропные средства должны назначаться в тех ситуациях, когда больной получает внутривенные наркотические анальгетики, мочегонные препараты или периферические вазодилататоры.

Увеличение сократимости миокарда при приеме инотропных средств происходит за счет повышения уровня кальция внутри клеток, стимуляции  $\beta$ -адренорецепторов и аденилциклазы, а также подавления активности фосфодиэстеразы. Для лечения больных с ОСН на сегодняшний день показаны такие инотропные препараты, как добутамин, левосимендан, нордреналин и адреналин.

Переходя к освещению вопросов тактики ведения пациентов с ОСН, являющейся декомпенсацией хронической сердечной недостаточности, профессор Терещенко подчеркнул, что подход врача должен зависеть от уровня АД пациента. Если АД выше 105 мм рт. ст., должны назначаться периферические вазодилататоры и левосимендан, дозировка которого подбирается в зависимости от состояния больного. При артериальном давлении 80–100 мм рт. ст. левосимендан не применяется. Пациенты с АД менее 90 мм рт. ст. и отеочным синдромом нуждаются в коррекции объема циркулирующей крови и применении инотропных препаратов, таких, как добутамин или нордреналин, причем выбирать конкретное лекарственное средство врач должен в зависимости от состояния больного.

При низких показателях артериального давления – ниже 70 мм рт. ст. следует проверить наличие гиповолемии и при необходимости ее ликвидировать. То же относится и к нарушениям ритма – их необходимо скорректировать. При лечении пациентов с ОСН и низким АД должен использоваться нордреналин в высоких дозах или, при его отсутствии, Допмин (допамин) в вазопрессорной дозировке. Когда давление начинает повышаться, можно заменить нордреналин на Допмин или уменьшить дозу последнего. Затем, при дальнейшем росте АД и после выхода пациента из шока, применяется добутамин, после чего можно добавить периферические вазодилататоры или перевести пациента на левосимендан.

По данным исследований, летальность пациентов, у которых применялся левосимендан, была практически идентична летальности больных, получавших периферические вазодилататоры. Комбинированная терапия периферическими вазодилататорами в сочетании с инотропными средствами по эффективности также аналогична лечению левосименданом. Дело в том, что по своему гемодинамическому эффекту левосимендан находится между вазодилататорами и инотропными средствами.

Левосимендан не увеличивает частоту сердечных сокращений и не приводит к изменению сердечного индекса, а эффект от однократного применения данного препарата продолжается на протяжении 14 суток.

Завершая свое выступление, профессор Терещенко еще раз коротко перечислил основные достоинства левосимендана и подчеркнул, что механизм действия данного средства на сегодняшний день полностью изучен, известны и ситуации, в которых врачи могут и должны применять именно это лекарственное средство (рис. 6).

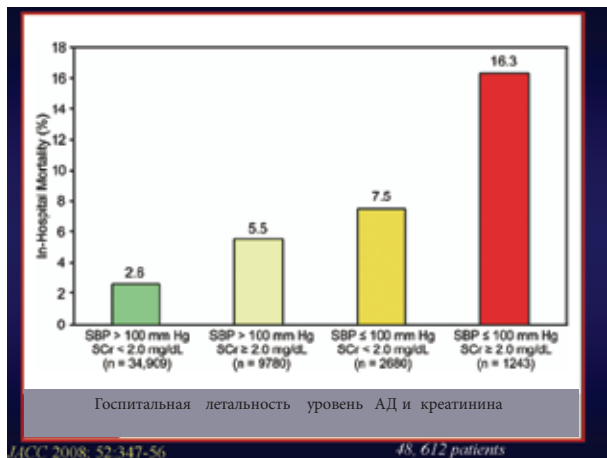


Рис. 5. Взаимосвязь между госпитальной летальностью, уровнем АД и креатинина

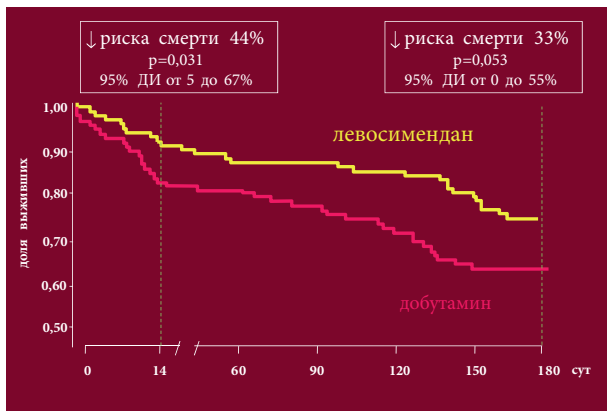


Рис. 6. Влияние левосимендана на выживаемость

## Применение $\beta$ -блокаторов в лечении ОСН

Назначение  $\beta$ -блокаторов больным, страдающим сердечной недостаточностью, на сегодняшний день считается золотым стандартом лечения этого заболевания. Однако на практике, в обычной городской больнице, препараты данной группы либо не назначаются вовсе, либо даются в неправильных дозировках. К сожалению, многие практикующие врачи (даже те из них, которые считают применение  $\beta$ -блокаторов при сердечной недостаточности целесообразным) не могут правильно назвать целевую дозу метопролола.

Изменить ситуацию можно, постоянно напоминая врачам, что назначение  $\beta$ -блокаторов больным с ХСН положительно влияет на выживаемость, что было доказано как минимум в трех больших исследованиях трех лекарственных препаратов. Более сложная ситуация с острой сердечной недостаточностью.

В рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности сказано, что у больных, получающих  $\beta$ -адреноблокаторы, при поступлении в стационар в связи с декомпенсацией ХСН их доза может быть уменьшена или они отменены. Однако общим правилом является продолжение лечения в том случае, если больной поступает в стационар с ОСН, являющейся декомпенсацией ХСН.

Поводов для отмены  $\beta$ -блокаторов несколько: брадикардия, высокая степень атрио-вентрикулярной блокады, бронхоспазм или кардиогенный шок.

Считается, что терапию  $\beta$ -адреноблокаторами следует назначать клинически стабильным больным, не находящимся на инотропных средствах. Очень важно,

что начинать терапию необходимо в условиях стационара, не менее чем за сутки до выписки.

Профессор Затейщиков также обратил внимание собравшихся на следующее обстоятельство: как в зарубежных, так и в отечественных рекомендациях дата начала терапии  $\beta$ -блокаторами приурочена к дате выписки. Однако в Европе больного выписывают домой на 4–5-й (максимум – 10-й) день, то же относится и к США. В России же перенесших ОСН выписывают не ранее, чем через 15–20 дней.

Терапия  $\beta$ -блокаторами может быть начата только после оптимизации объема циркулирующей крови и успешной отмены внутривенных диуретиков, вазодилататоров и положительных инотропных средств, причем осторожно следует назначать  $\beta$ -блокаторы после инотропной терапии.

К сожалению, на сегодняшний день практически нет данных многоцентровых исследований, основываясь на которых специалисты могли бы однозначно решить вопрос целесообразности продолжения или прекращения приема  $\beta$ -блокаторов.

Впрочем, в отсутствие данных широкомасштабных исследований, мы можем обратиться к данным крупных регистров. В качестве примера профессор Затейщиков привел американский регистр OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure), в котором содержится информация о 48 тысячах больных, причем часть этих больных страдала систолической дисфункцией и не получала  $\beta$ -блокаторы. Если проанализировать данные по этим больным, то станет очевидна корреляция: среди больных, попавших в ста-



Д.А. Затейщиков, д.м.н., профессор кафедры кардиологии и общей терапии ФГУ «Учебно-научный медицинский центр» УДП РФ

ционар с ОСН и не получавших после обострения  $\beta$ -блокаторы, смертность выше. Впрочем, профессор Затейщиков призвал собравшихся с осторожностью относиться к этим данным, поскольку речь идет о ретроспективном анализе данных, полученных из регистра больных, а не о спланированном исследовании со специально отобранными участниками. В частности, невозможно учесть влияние тех факторов, из-за которых некоторым больным не были назначены  $\beta$ -блокаторы.

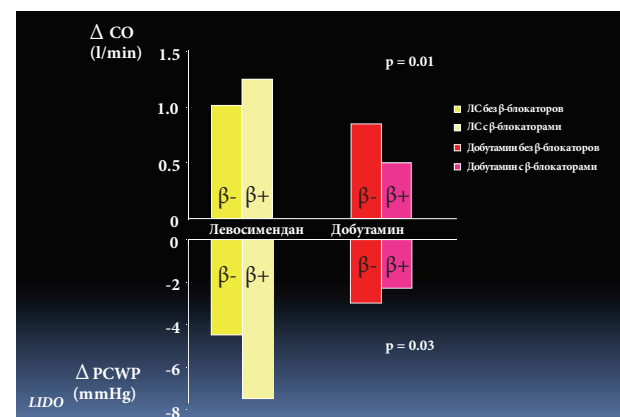


Рис. 7. Применение левосимендана у пациентов, принимающих  $\beta$ -блокаторы



### III Всероссийская конференция «Неотложная кардиология 2010»

Следующий вопрос: какой инотропный препарат назначить больному, получавшему  $\beta$ -адреноблокаторы? Дело в том, что большая часть используемых положительных инотропных агентов взаимодействует с  $\beta$ -блокаторами, причем последние ослабляют действие инотропных средств.

Профессор Затейщиков привел данные еще одного исследования, в котором левосимендан сравнивался с другим инотропным средством, добутамином. Оба препарата назначались больным, принимавшим  $\beta$ -адреноблокаторы. В ходе исследования было установлено, что в группе находившихся на лечении левосименданом быстрее увели-

чивался сердечный выброс и эффективнее снижалось давление заклинивания легочной артерии.

Чем же левосимендан отличается от остальных инотропных препаратов? Подавляющее большинство положительных инотропных агентов повышают концентрацию кальция в плазме, а ведь именно уровень кальция является фактором, влияющим на силу сокращения. Повышение уровня кальция приводит к увеличению количества активированного тропонина С, обеспечивая более интенсивную работу актомиозинового комплекса. Левосимендан не увеличивает концентрацию кальция, он меняет конформацию молекулы тропонина таким образом, как будто количество ионов кальция

действительно увеличилось. Главная особенность такого механизма действия – то, что количество кальция внутри клетки не нарастает, и процесс расслабления кардиомиоцита также не нарушается.

Завершая свое выступление, профессор Затейщиков еще раз коротко сформулировал основные его тезисы. Итак, если больной, попавший в стационар из-за острой сердечной недостаточности, ранее не получал  $\beta$ -блокаторы, необходимо дождаться стабилизации его состояния и назначить эти средства. Если же  $\beta$ -блокаторы уже применялись, следует по возможности избегать прекращения их приема. В качестве инотропного препарата в этом случае может быть использован левосимендан.

## Место левосимендана в терапии декомпенсации ХСН



А.А. Скворцов, д.м.н.,  
ведущий научный  
сотрудник РКНПК  
Росмедтехнологий

Несмотря на существенные достижения современной медицины в лечении больных с сердечной недостаточностью, смертность среди пациентов декомпенсированной ХСН по-прежнему остается очень высокой. Она составляет около 28%, что превышает показатели смертности среди пациентов,

поступающих в стационар с впервые возникшей острой сердечной недостаточностью. Еще одной проблемой современной кардиологии является то обстоятельство, что 50% пациентов, оказавшихся в больнице из-за декомпенсации ХСН, в течение шести месяцев вновь госпитализируются.

Согласно статистическим данным около 70% пациентов с СН, у которых артериальное давление при поступлении в стационар было ниже 90 мм рт. ст., погибает в течение первого года после госпитализации. По мнению А.А. Скворцова, это именно те пациенты, которые в первую очередь нуждаются в лечении положительными инотропными средствами. В этой связи таким пациентам важно назначать такие препараты, которые не только улучшают клиническое состояние больного, но и благоприятно влияют на долгосрочный прогноз или, по крайней мере, не его ухудшают.

Левосимендан – препарат с уникальным механизмом действия (рис. 8). Прием этого средства не приводит к увеличению внутриклеточного кальция. В то же время хорошо известно, что кардиомиоциты у больных с сердечной недостаточностью и так перегружены этими ионами. Связываясь с тропонином С, левосимендан повышает его чувствительность к внутриклеточному кальцию, тем самым повышая сократимость без нарушения диастолы. Кроме того, левосимендан способствует открытию АТФ-зависимых калиевых каналов в гладкомышечных клетках, что приводит к расширению артерий и вен, в том числе коронарных. Этот эффект левосимендана обуславливает антиишемическое действие препарата, а также его способность снижать постнагрузку, быстро и значительно повышать сердечный выброс и уменьшать давление наполнения сердца.

### III Всероссийская конференция «Неотложная кардиология 2010»

Гемодинамические эффекты левосимендана проявляются очень быстро и, что немаловажно, продолжают и после того, как инфузия препарата была завершена. Пролонгированное действие левосимендана (эффект от введения препарата сохраняется на протяжении 7–9 суток) обусловлено тем, что у него имеется по крайней мере два активных метаболита с периодом полного выведения 70–80 ч.

Ссылаясь на данные проведенных исследований, А.А. Скворцов сообщил, что выраженный гемодинамический эффект наблюдается при применении левосимендана в дозировке 0,1–0,2, и даже 0,05 мкг/кг/мин. Более высокие дозы левосимендана применять нецелесообразно, так как это приводит к существенному снижению артериального давления.

На сегодняшний день опубликованы (полностью или частично) результаты нескольких масштабных клинических исследований, проведенных среди пациентов с декомпенсированной ХСН: LIDO, REVIVE и SURVIVE (рис. 9). Для исследований отбирались больные 3 и 4-го функциональных классов сердечной недостаточности, а в качестве препаратов сравнения использовался добутамин либо плацебо. Согласно данным, полученным в ходе исследования LIDO, применение левосимендана приводило к более выраженному повышению сердечного выброса и уменьшению давления заклинивания легочной артерии у пациентов, включенных в исследование. У тех пациентов, которые изначально находились на терапии β-блокаторами, эффект левосимендана по сравнению с добутамином оказался наиболее выраженным.

В исследовании REVIVE приняли участие 600 пациентов, преимущественно – тяжелых больных с декомпенсированной ХСН (средний показатель фракции выброса составил всего 23%), которые были рандомизированы на группы «плацебо» и «левосимендан». В ходе исследования было

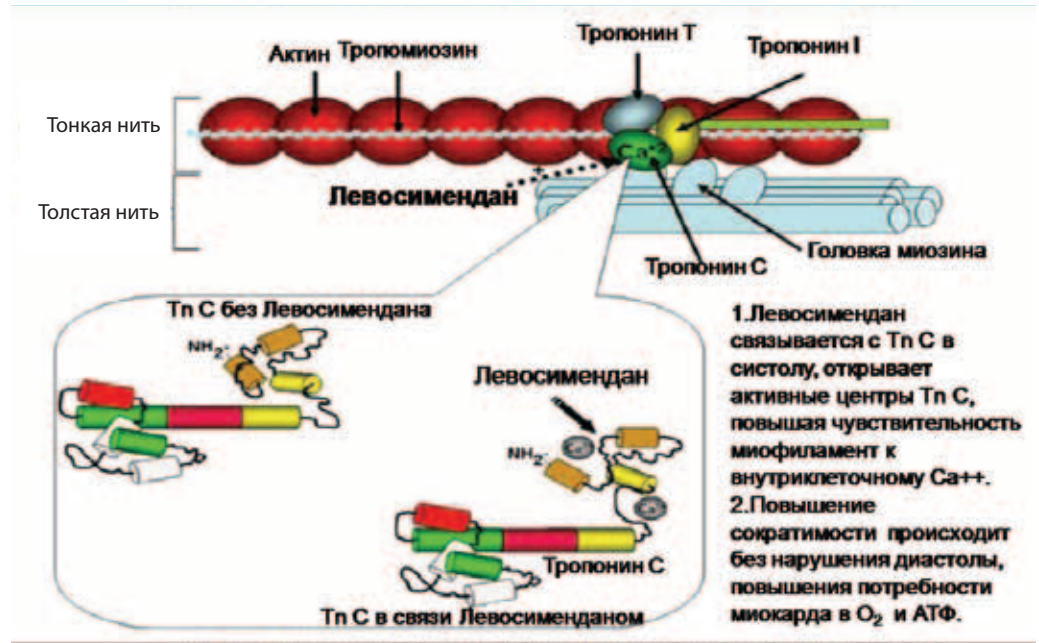


Рис. 8. Механизм действия левосимендана

установлено, что среди пациентов, получавших левосимендан, ухудшение наблюдалось реже, а улучшение – чаще, причем эффект от введения препарата сохранялся через 24 и 48 ч. Кроме того, пациенты, находившиеся на инфузии

левосимендана, на 42% реже получали дополнительную терапию, а длительность госпитализации у них сократилась приблизительно на 2 суток.

К сожалению, такой важнейший параметр, как смертность, в

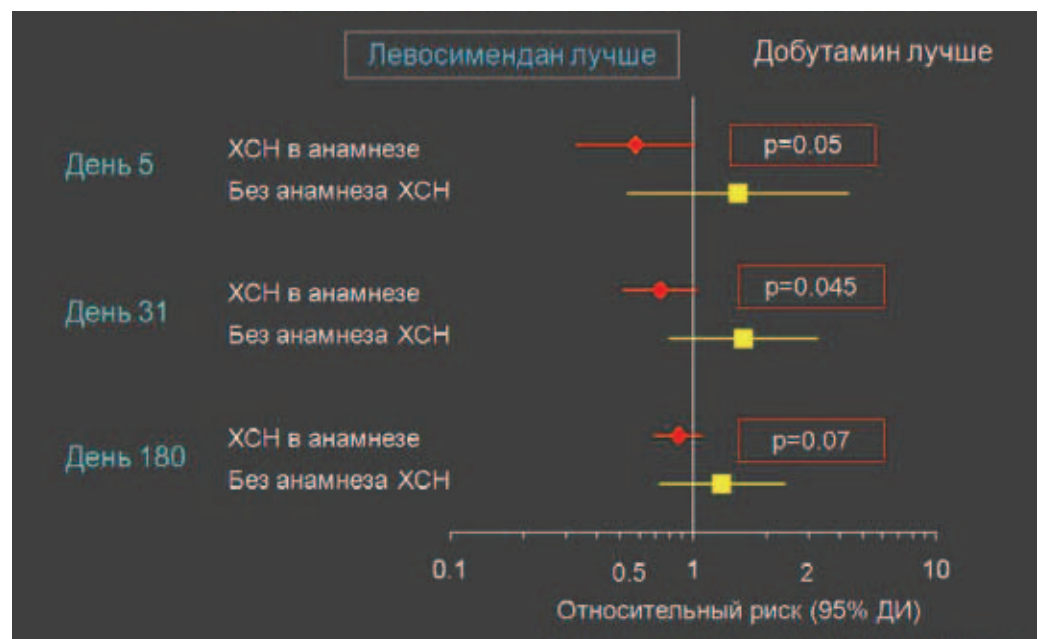


Рис. 9. Смертность больных в зависимости от наличия ХСН в анамнезе



III Всероссийская конференция  
«Неотложная кардиология 2010»

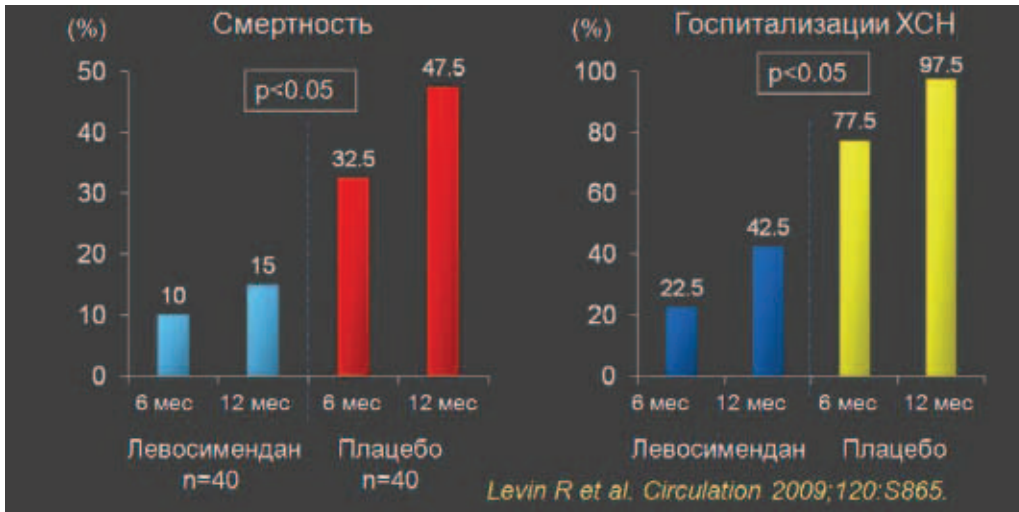


Рис. 10. Влияние повторных инфузий левосимендана на смертность и госпитализации больных тяжелой ХСН

группе участников исследования REVIVE, получавших левосимендан, оказался выше, чем у пациентов, принимавших плацебо. Высоковероятно, что такой результат может быть связан с тем обстоятельством, что в группе пациентов, получавших левосимендан, было значительно большее количество случаев тяжелой гипотонии, развитие которой особенно опасно у больных ишемической болезнью сердца. По мнению А.А. Скворцова, важно, что определенной предпосылкой к увеличению эпизодов гипотонии и смертности больных ХСН в этом клиническом испытании могло быть включение в исследование больных ОСН с исходно низким уровнем АД (85 мм рт. ст.), находящихся в состоянии кардиогенного шока, а так же параллельно получавших в/в терапию периферическими вазодилататорами, применение которых было разрешено по условиям этого протокола.

SURVIVE, еще одно исследование, в котором принимали участие преимущественно тяжелые больные с фракцией выброса менее 30%, 4-м ФК СН. Кроме того, у больных, включенных в исследование SURVIVE, отмечались очень высокие концентрации

мозгового натрийуретического пептида, более 1000 пг/мл, что дополнительно указывает на тяжелое состояние этих пациентов. В ходе исследования было установлено, что влияние левосимендана на риск отдаленной (через 90 и 180 дней после введения) смерти больных СН был сопоставим с аналогичным показателем среди пациентов в группе добутамина. Но после проведения дополнительного анализа результатов исследования стало ясно, что применение левосимендана существенно снижает риск смерти в ранние сроки, на 5-й и на 30-й день после применения препарата. Данный эффект был особенно выражен у больных, имевших в анамнезе симптомы ХСН, а также у тех пациентов, которые исходно находились на терапии β-адреноблокаторами.

Еще одним важным аспектом лечения левосименданом является его влияние на концентрацию мозгового натрийуретического пептида. Согласно данным исследования REVIVE и SURVIVE, она гораздо эффективнее снижалась при лечении левосименданом, чем при приеме плацебо и добутамина.

В 2010 году был проведен метаанализ всех ключевых исследова-

ний с левосименданом, который подтвердил ранее выдвинутые предположения:

- применение левосимендана для лечения больных декомпенсированной ХСН предпочтительнее добутамина (с уровнем систолического АД выше 85 мм рт. ст.);
- левосимендан достоверно улучшает прогноз по сравнению с добутаминам:
  - 1) в ранние сроки после инфузии,
  - 2) у пациентов с ХСН в анамнезе, а также исходно находящихся на терапии β-адреноблокаторами;
- левосимендан оказывает выраженный эффект на концентрацию мозгового натрийуретического пептида у больных с ОСН;
- достоверных отличий во влиянии однократного применения левосимендана на долгосрочный прогноз по сравнению с использованием с плацебо не выявлено, но левосимендан достоверно улучшает прогноз по сравнению с добутаминам, особенно в ранние сроки после инфузии.

По мнению А.А. Скворцова, на сегодняшний день чрезвычайно перспективным направлением является применение повторных инфузий левосимендана у больных тяжелой ХСН (рис. 10). В различных исследованиях было показано, что ежемесячное введение препарата в дозе 0,1–0,2 мкг/кг/мин/24 ч позволяет эффективно титровать дозу β-адреноблокаторов, улучшать клиническое состояние пациентов, добиваться уменьшения одышки и усталости, повышения фракции выброса левого желудочка, значительного улучшения выживаемости и снижения числа госпитализаций больных ХСН.

А.А. Скворцов резюмировал, что в настоящее время готовятся новые исследования левосимендана, которые дадут дополнительную информацию об этом препарате для медицинского сообщества.



# СИМДАКС®

## Время действовать!

Быстро и надолго увеличивает силу сердечных сокращений без дополнительной потребности миокарда в кислороде

Быстро и надолго (в течение **5** суток) снижает уровень Б-типа Мозгового Натрий-уретического Пептида (БНП) в плазме крови\*

Усиливает эффект бета-блокаторов\*\*

Регистрационный номер П № 014971/01-060309

**Форма выпуска:** Симданс (левосимендан) концентрат для приготовления инфузионного раствора. Флакон 5 мл, в упаковке 1 флакон.

**Фармакологическая группа:** кардиотоническое средство негликозидной структуры. Показания к применению:

Краткосрочное лечение острой декомпенсации тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН) при неэффективности стандартной терапии и необходимости в интронной терапии.

**Противопоказания:**

- Повышенная чувствительность к левосимендану или любому неактивному компоненту препарата
- Механическая обструкция, препятствующая заполнению и/или выбросу крови из желудочков
- Выраженная почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин)
- Выраженная печеночная недостаточность (>9 баллов по классификации Чайлд-Пьюга)
- Выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм РГ ст)

- Выраженная тахикардия (ЧСС более 120 ударов/мин)
- Желудочковая тахикардия по типу «пируэт» в анамнезе
- Возраст до 18 лет
- Нескорректированная гипокалиемия
- Нескорректированная гиповолемия

**С осторожностью:** почечная и печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести, тахикардия, артериальная гипотензия, мерцательная аритмия с высокой частотой сердечных сокращений, анемия, гипокалиемия, удлинение интервала QT независимо от этиологии, одновременное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT, ишемическая болезнь сердца

**Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с инструкцией по применению.**

Интересы Orion Corporation в России представляет ООО «Орион Фарма»  
119034. Москва, Сеченовский пер. д.6 стр. 3  
Тел. (495) 363-50-71/72/73, факс (495) 363-50-74  
www.orionpharma.ru, e-mail: orion@orionpharma.ru

**ORION  
PHARMA**

**СИМДАКС®**  
левосимендан



## Фармакологическое preconditionирование левосименданом в кардиохирургии

Ю.И. Гороховатский,  
к.м.н., заместитель  
директора НМХЦ  
им. Н.И. Пирогова



Успешное развитие кардиохирургии позволило снизить госпитальную летальность в отдельных группах больных до 1–3%. Однако несмотря на успехи нельзя не признать существование серьезных нерешенных проблем. В настоящее время по-прежнему высока частота осложнений после операций на сердце с ИК, которая составляет 20–30%. К главным причинам гибели больных в раннем послеоперационном периоде относят острую сердечную недостаточность, син-

дром острого повреждения легких, острую почечную недостаточность, дисфункцию нервной системы, синдром полиорганной недостаточности.

Если внимательно рассмотреть категорию пациентов, которым была выполнена операция, можно заметить, что практически у каждого из них в ближайшем послеоперационном периоде имеются признаки нарушения контрактильности миокарда, требующие проведения временной инотропной терапии. Примерно у 25% больных после операции имеются электрофизиологические, гистологические и биохимические признаки инфаркта миокарда. Около 10% пациентов переносят инфаркт с Q-зубцом.

До настоящего времени основные усилия кардиохирургов были направлены на защиту сердца от ишемических повреждений во время основного этапа операции, однако сейчас специалистам стало очевидно, что должны существовать и другие факторы, способствующие развитию осложнений. Был предложен ряд гипотез, лидирующей из которых на сегодняшний день является предположение, что основным источником проблем являются ишемические/реперфузионные изменения в миокарде. Кроме того, дополнительным фактором риска может стать системная воспалительная реакция на искусственное кровообращение и хирургическую травму.

Судьба ишемизированного миокарда при восстановлении кровообращения может быть различна, от инфаркта миокарда до частичного восстановления функции, которое называется миокардиальным стэннингом. Такое разнообразие клинического течения имеет под собой биохимическую основу. Дело в том, что ишемия-реперфузия может рас-

сматриваться как каскад реакций, начинающихся в период ишемии и повторяющихся уже во время реперфузии (рис. 11).

Клинически реперфузия сопровождается нарушениями ритма, падением контрактильности миокарда и дисфункцией эндотелия. Кроме того, описаны случаи, когда нефатальная ишемия на фоне реперфузии неожиданно оборачивалась тяжелыми повреждениями.

Результаты проведенных исследований привели специалистов к разработке теории «реперфузионных повреждений», а также поставили перед кардиохирургами закономерный вопрос: можно ли расширить арсенал мероприятий по кардиопротекции, так, чтобы они не ограничивались противоишемической защитой сердца (кардиopleгией). Кардиопротекция в период реперфузии жизненно необходима, так как именно восстановление кровотока приводит к дисфункции миокарда.

Таким образом, профилактика повреждений миокарда во время кардиохирургических вмешательств включает реализацию различных механизмов цитопротекции до ишемии (preconditionирование), во время ишемии и в ранней фазе реперфузии (postconditionирование).

Биохимические изменения, происходящие во время ишемии и реперфузии, сложны. Недостаток кислорода приводит к снижению синтеза АТФ в митохондриях. Эти явления приводят к активации гликолиза, накоплению молочной кислоты, что приводит к ацидозу. Следствием уменьшения содержания АТФ является снижение функционирования транспортных систем. Так, при гипоксии наблюдается ингибирование K<sup>+</sup>-каналов, что приводит к деполяризации мембраны

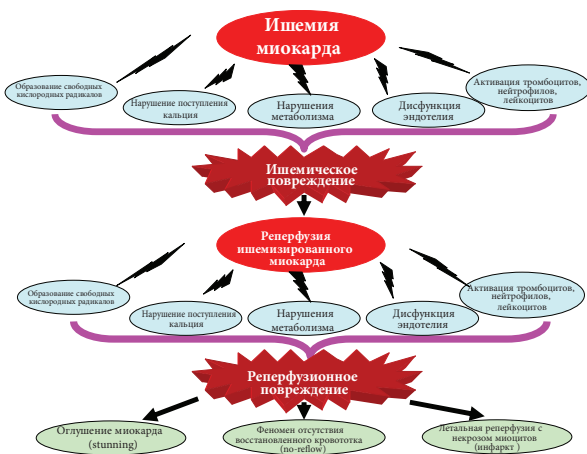


Рис. 11. Каскад реакций «ишемия-реперфузия»

### III Всероссийская конференция «Неотложная кардиология 2010»

клетки и увеличению входа  $Ca^{2+}$  через потенциал-чувствительные  $Ca^{2+}$ -каналы. В ответ на понижение рН среды (повышение содержания ионов  $H^+$ )  $Na^+/H^+$ -обменник переносит наружу внутриклеточные ионы водорода в обмен на ионы натрия. Это вызывает увеличение содержания ионов  $Na^+$  в клетке. Увеличение содержания ионов  $Na^+$  в клетке замедляет работу  $Na^+/Ca^{2+}$ -обменника, в результате в клетке увеличивается содержание  $Ca^{2+}$ . Кроме того, при глубокой гипоксии  $Na^+/Ca^{2+}$ -обменник может активировать свою работу в обратном направлении, что приводит к некоторому уменьшению содержания внутриклеточного натрия и резкому увеличению содержания ионов кальция. Свободные радикалы и пероксинитрит, генерируемые при гипоксии, инактивируют  $Ca^{2+}$ -АТФ-азу саркоплазматического ретикулама внешней мембраны и мембран внутриклеточного депо кальция, что тоже приводит к увеличению содержания внутриклеточного кальция.

Одним из существенных последствий внутриклеточной аккумуляции  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  являются ишемическая контактура кардиомиоцитов и вазоконстрикция сосудов различных тканей. Во время ранней фазы реперфузии происходит быстрая коррекция ацидоза путем активации  $Na^+/H^+$ -обменника,  $Na^+/HCO_3^-$ -симпортера и активного удаления из клетки лактата.

Следствием коррекции ацидоза является активация  $Na^+/Ca^{2+}$  обмена с прогрессирующим ростом содержания  $Ca^{2+}$  в цитозоле.

В патогенезе повреждений клетки при ишемии и реперфузии ключевую роль играет дисфункция митохондриальных переходных пор. Быстрое восстановление кровообращения после ишемии и восстановление переноса электронов в дыхательной цепи митохондрий генерирует массивное образование радикалов и вызывает перегрузку  $Ca^{2+}$  митохондриального матрикса. Эти два фактора стимулируют открытие митохондриальных пор



Рис. 12. Влияние ишемии-реперфузии на состояние митохондриальных переходных пор

(mPTP). В нормальных условиях mPTP закрыты и внутренняя мембрана непроницаема для большинства метаболитов и ионов (рис. 12).

Во время ишемии mPTP блокированы вследствие ацидоза и угнетения переноса электронов. Во время реперфузии роеоксигенация и восстановление транспорта электронов стимулируют образование АФК и способствуют дальнейшему увеличению содержания внутриклеточного кальция. Увеличение концентрации кальция в цитозоле ведет к блокаде энергетических процессов на мембране митохондрий и снижению синтеза АТФ. Реализация этих механизмов ведет к открытию mPTP. Открытие mPTP вызывает нарушение осмотического градиента и сопровождается отеком матрикса и разрывом (повреждением) других митохондриальных мембран.

Судьба клетки определяется количеством открытых митохондриальных каналов. При малом числе открытых mPTP функция клетки восстанавливается полностью. При большом числе открытых mPTP клетка может восстановиться полностью или погибнуть в результате апоптоза. В случае генерализованного открытия mPTP клетка погибает в результате некроза.

Таким образом, предупреждение открытия mPTP является методом профилактики ишемических/реперфузионных повреждений. Именно этот механизм лежит в основе кардиопротекторного эффекта ишемического preconditionирования.

Preconditionирование – это термин, который используют для характеристики толерантности клетки к воздействию повреждающего фактора в результате предварительного влияния на клетку стрессорных стимулов. Применительно к миокарду, ишемическое preconditionирование характеризуется адаптационным ответом на короткий эпизод ишемии/реперфузии, формирующий парадоксальную устойчивость миокарда к последующей летальной ишемии. Левосимендан относится к группе препаратов, оказывающих «подобное preconditionированию» действие. Этот эффект принято обозначать термином фармакологическое preconditionирование (рис. 13).

Как и при ишемическом preconditionировании, в условиях фармакологического preconditionирования левосименданом результатом действия различных внутриклеточных медиаторов является открытие митохондриальных



### III Всероссийская конференция «Неотложная кардиология 2010»

Точки приложения действия	Механизм действия	Фармакологический эффект	Терапевтический эффект
Увеличение чувствительности сократительных белков кардиомиоцитов к $Ca^{++}$	Сангизатор $Ca^{++}$	Положительный инотропный	Увеличение ФВ Антистаининг
Открытие сарколеммальных $K_{ATP}$ каналов гладких мышц сосудистой стенки	Гиперполяризация	Вазодилатация всех сосудов (коронарных и периферических)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Снижение предпостнагрузки</li> <li>• Антиишемический эффект</li> <li>• Улучшение перфузии тканей</li> <li>• Нормализация нейрогормональной реакции</li> </ul>
Открытие митохондриальных $K_{ATP}$ -каналов	Защита митохондрий во время ишемии/реперфузии	Прекодиционирование Антиапоптотический эффект	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кардиопротекция</li> <li>• Антиишемический эффект</li> <li>• Длительный защитный эффект</li> </ul>

Рис. 13. Фармакологическое прекодиционирование левосименданом

КАТФ-каналов. АТФ-зависимые калиевые каналы являются важным медиатором и/или исполнительным звеном кардиопротекции. Активация КАТФ-каналов блокирует открытие переходных митохондриальных пор, предотвращает апоптоз и/или некроз путем сохранения нуклеотидов и высокоэнергетических фосфатов. Улучшение защиты миокарда во время операции в условиях реализации механизмов фармакологического прекодиционирования проявляется уменьшением размера инфаркта миокарда, улучшением сократительной функции миокарда и сердечного выброса, а также снижением частоты реперфузионных аритмий. Есть основания полагать, что левосимендан путем открытия КАТФ-каналов митохондрий может имитировать ишемическое прекодиционирование и улучшить сердечную функцию и жизнеспособность клеток.

Наряду с прекодиционированием, к основным механизмам действия левосимендана относят увеличение чувствительности сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию и способность открывать АТФ-зависимые калиевые каналы в гладких мышцах сосудистой стенки. Эти свойства левосимендана могут быть весьма полезны при реализации кон-

цепции профилактики интраоперационного инфаркта миокарда, основанной на противоишемическом (антиишемическом) эффекте  $\beta$ -адреноблокаторов. К сожалению, прием этих средств сопровождается рядом нежелательных эффектов, например, уменьшением сердечного выброса и артериальной гипотензией, что делает оправданным назначение  $\beta$ -блокаторов в сочетании с инотропными препаратами. Вместе с тем, существуют свидетельства, что наряду с улучшением параметров гемодинамики, применение  $\beta$ -стимуляторов сопровождается достаточно частым возникновением побочных эффектов и может приводить к увеличению смертности даже при незначительном внутривенном введении. Экспериментальные данные и результаты клинических исследований указывают на способность левосимендана улучшить сократимость миокарда при одновременном использовании  $\beta$ -адреноблокаторов.

Левосимендан относится к негликозидным инотропным средствам и является представителем нового класса препаратов, называемых «сенситизаторами кальция». Действие левосимендана проявляется при имеющихся концентрациях кальция в клетке и принципиально отличается от широко использу-

ющихся положительных инотропных агентов, приводящих к увеличению содержания цАМФ и кальция внутри клетки (добутамин, допамин). Поэтому можно ожидать, что многие нежелательные явления (повышение потребления миокардом кислорода и потребности в нем, аритмогенный эффект), вызванные перегрузкой кардиомиоцитов кальцием, при применении левосимендана не будут выражены. Это особенно важно для пациентов с тяжелыми нарушениями гемодинамики, у которых невозможно стабилизировать систему кровообращения во время операции какими-либо способами, помимо назначения комбинации  $\beta$ -блокаторов с инотропными препаратами.

Завершая свое выступление, Ю.И. Гороховатский рассказал собравшимся о собственном опыте применения левосимендана при кардиохирургических операциях. Инфузию препарата начинали с этапа вводной анестезии. Нагрузочная доза не использовалась. Поддерживающая доза составила 0,1 мкг/кг/мин. Длительность введения 20–24 ч. По сравнению с контрольной группой, получавшей стандартную терапию, больные, которым вводился левосимендан, демонстрировали лучшие показатели производительности сердца. Уровень тропонина Т был ниже в группе левосимендана. Кроме того, левосимендан благотворно влиял на гемодинамические показатели в первые сутки после операции. Общая тенденция снижения послеоперационных осложнений с применением левосимендана включала в себя снижение частоты фибрилляции предсердий, меньшую необходимость в инотропной поддержке, меньшее время ИВЛ и более короткий период пребывания в реанимационном отделении и в стационаре.

Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что левосимендан обладает кардиопротекторными свойствами, которые проявляются при использовании данного средства с целью фармакологического прекодиционирования. ☺

# План региональных научно-практических конференций группы компаний «Медфорум» на I квартал 2011 года

Название, тематика мероприятия	Участники	Дата проведения	Место проведения
Охрана здоровья матери и ребенка	Акушеры-гинекологи, неонатологи, педиатры, оказывающие помощь детям раннего возраста, КДЛ* * При наличии в программе доклада для данной специальности	26 января	Волгоград
2-й образовательный курс «Лазерная терапия, диагностика и ФДТ в оториноларингологии»	Оториноларингологи, физиотерапевты	3 февраля	МОНИКИ (Москва)
Социально значимые заболевания (Верткин А.Л.)	Семейные врачи, неврологи, эндокринологи, терапевты, врачи скорой помощи, кардиологи, врачи кабинета здоровья, провизоры	Конец февраля – начало марта	Самара
Эффективная фармакотерапия в эндокринологии	Эндокринологи, гинекологи, семейные врачи, терапевты	4 февраля	Санкт-Петербург
Актуальные вопросы дерматовенерологии Секции: «Диагностика в дерматологии»; «Дерматовенерология»; «Онкология в дерматологии»	Дерматовенерологи, дерматологи-косметологи, онкологи, КДЛ	4 февраля	Саратов
В рамках дня главного специалиста научно-практическая конференция «Аллергические дерматозы в практике врача-дерматовенеролога»	Дерматовенерологи, дерматологи-косметологи, фармакологи, семейные врачи, иммунологи	22 февраля	Самара
Актуальные вопросы взрослой и детской пульмонологии и аллергологии	Детские и взрослые пульмонологи, аллергологи, терапевты, семейные врачи, педиатры	Начало марта	Кемерово
Охрана здоровья матери и ребенка: Соматическая патология и беременность Педиатрия	Акушеры-гинекологи, педиатры, неонатологи, КДЛ* * При наличии в программе доклада для данной специальности	1 марта 2 марта	Самара
Кардионеврология	Кардиологи, неврологи, терапевты, семейные врачи	12 марта	Ленинградская область
Инфекции	Инфекционисты, терапевты, педиатры, вирусологи, пульмонологи, КДЛ, эпидемиологи, акушеры-гинекологи, иммунологи, паразитологи	16 марта	Екатеринбург
Педиатрия	Педиатры, терапевты, семейные врачи	Конец марта	Уфа
Актуальные вопросы репродуктивного здоровья	Акушеры-гинекологи, КДЛ* * При наличии в программе доклада для данной специальности	24 марта	Уфа

МЕДФОРУМ

Подробную информацию о конференциях можно получить в отделе региональных конференций компании «Медфорум» по телефонам: (495) 234-07-34, 8 (916) 654-77-40; e-mail: forum@webmed.ru



# Пациент с хронической сердечной недостаточностью: выбор лекарственной терапии

8 декабря 2010 года в рамках проходившей в московском Центре международной торговли XI конференции «Сердечная недостаточность 2010» состоялся симпозиум «Пациент с хронической сердечной недостаточностью: выбор лекарственной терапии», организованный компанией «Никомед». Проблема ведения пациентов, страдающих ХСН, известна как кардиологам, так и терапевтам как одна из наиболее сложных. В рамках симпозиума обсуждались этиопатогенетические механизмы развития ХСН и вопросы выбора оптимальной лекарственной терапии.

## Поражение почек при ХСН



Г.П. Арутюнов,  
д.м.н., профессор, зав.  
кафедрой терапии  
РГМУ, Москва

В своем докладе Г.П. Арутюнов рассмотрел сердечно-сосудистый континуум как непрерывную цепь патологических изменений в сердечно-сосудистой системе, которая начинается с воздействия факторов риска и заканчивается тяжелыми сердечно-сосудистыми поражениями и развитием ХСН или смертью. Профессор подчеркнул, что при этом в организме пациента, страдающего ССЗ, параллельно существует и другой патологический континуум, характеризующийся постепенным изменением функции почек. Процесс начинается с

повышения уровня ангиотензина II и норадреналина и приводит к изменению почечного кровотока: меняется давление внутри самого клубочка, что, в свою очередь, вызывает нарушение фильтрации и стимулирует синтез мозгового натрийуретического пептида – недолговременной и слабой защиты сердечно-сосудистой системы, которой хватает на несколько месяцев. Однако в течение этого периода натрийуретический пептид будет уменьшать объем воды и концентрацию натрия в сосудистом русле, снижая АД. Когда протективное воздействие мозго-

V конгресс (XI конференция)  
«Сердечная недостаточность 2010»

вого натрийуретического пептида заканчивается, почечный кровоток резко снижается, развивается ишемия клубочка, сопровождающаяся неуклонным ростом уровня теряемого белка. Профессор Арутюнов особо отметил, что чем более выражено изменение почечного кровотока, тем хуже прогноз заболевания.

Важно помнить, что развитие сердечно-сосудистых заболеваний и патологии почки в обычной терапевтической практике начинаются с одних и тех же распространенных заболеваний: артериальной гипертонии и сахарного диабета. Определенную роль играет возраст, так как с годами почечный кровоток ухудшается. По словам профессора Арутюнова, терапевты редко занимаются расчетом скорости клубочковой фильтрации, полагая, что это компетенция специалиста-нефролога, однако это крайне важно для правильного ведения пациента с ХСН. Для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) давно разработаны специальные формулы, в том числе формула Кокрофта-Голта – достаточно удобная для быстрого определения клиренса креатинина (КК). В зависимости от пола пациента формула будет выглядеть следующим образом:

$$\text{Для мужчин} \quad \text{КК (мкмоль/л)} = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{Креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 0,8}$$

$$\text{Для женщин} \quad \text{КК (мкмоль/л)} = \frac{[140 - \text{возраст (лет)}] \times \text{масса тела (кг)}}{\text{Креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 0,8} \times 0,85$$

Каким образом знание показателей скорости клубочковой фильтрации может повлиять на терапевтический подход? Для ответа на этот вопрос профессор Г.П. Арутюнов рассмотрел клиническую ситуацию, в которой был представлен пациент со скоростью клубочковой фильтрации 60 мл/мин и ниже. Такие показатели (а они наблюдаются у 42%, то есть почти у половины больных)



свидетельствуют о том, что функция почки начала ухудшаться без клинических проявлений. В этом случае пациент должен находиться под тщательным наблюдением в течение как минимум 6 месяцев с постоянным контролем СКФ. При снижении СКФ до 30–40 мл/мин возникает необходимость наиболее жесткого подхода к выбору тактики ведения больного, которая не должна ограничиваться назначением только лекарственных средств.

О чем, кроме лекарственной терапии, должен позаботиться лечащий врач пациента с нарушенной функцией почки? Во-первых, он должен напомнить пациенту о необходимости неуклонно соблюдать правила личной гигиены: мыться дважды в день с использованием рН-нейтрального мыла для вымывания метаболитов через кожу, что способствует продлению жизни больного. Другой проблемой, на которую должен обратить внимание лечащий врач, являются запоры. Не следует забывать и о важности дневного сна – всего два часа отдыха в день существенно улучшают прогноз.

Но особенно важно, подчеркнул профессор Арутюнов, чтобы пациент строго соблюдал диету. Известно, что больной, страдающий нарушениями функции почек, в сутки должен съедать не более 0,6 г белка на килограмм веса. Постоянный контроль количества потребляемого с пищей белка является необходимым условием благоприятного прогноза.

Лечение пациентов с нарушениями функции почек находится в компетенции терапевта до того момента, пока СКФ не снизится до 30 мл/мин. При серьезных поражениях почек без вмешательства нефролога не обойтись. Именно поэтому терапевт должен хорошо знать факторы, влияющие на те патологические изменения, которые происходят в почках в течение всей жизни. Так, на момент рождения в каждой почке у каждого человека находится около 1 млн клубочков, к середине жизни примерно 25% этого количества погибают. Соответственно на оставшиеся клубочки ложится непомерно большая нагрузка, и процесс гибели клубочков непрерывно продолжается.



## V конгресс (XI конференция) «Сердечная недостаточность 2010»

Другим важным параметром оценки почечной функции является альбуминурия. Профессор Арутюнов обратил внимание на одну особенность анатомического строения почки – разницу между диаметрами приносящей и уносящей артерий, что обеспечивает изменение давления в петле клубочков и является необходимым условием для запуска механизма фильтрации первичной мочи. В норме альбумин не попадает в первичную мочу. Но в некоторых случаях, например, при повышении уровня ангиотензина II или при наличии каких-либо факторов, вызывающих сужение просвета уносящей артерии и увеличение давления внутри клубочка, альбумин начинает проходить в первичную мочу (в норме электростатические силы препятствуют фильтрации альбумина).

Мониторинг микроальбуминурии является важнейшим диагностическим мероприятием. Особенно важно постоянно контролировать наличие микроальбуминурии у больных сахарным диабетом, а также у тех пациентов с артериальной гипертензией, которые вынуждены принимать два и более препаратов. Самым точным методом диагностики микроальбуминурии является анализ суточной мочи. Но на практике, по мнению профессора Арутюнова, этот способ не работает из-за сложности сбора мочи. Проще и надежнее использовать специальные тест-полоски.

Чем более выражена микроальбуминурия, тем выше риск сердечно-сосудистых событий и короче жизнь пациента.

Таким образом, были выделены три показателя, определяющие состояние почек: уровень креатинина (он не должен подниматься выше 1,5 мг/дл или в эквиваленте 88,6 мкмоль/л), микроальбуминурия (максимум данного показателя – 300 мг/сут) и СКФ, которая не должна падать ниже уровня 60 мл/мин.

Обсуждая вопросы фармакотерапии, профессор Арутюнов особое внимание уделил применению ингибиторов АПФ, при выборе препарата этого класса врач должен учитывать путь выведения, чтобы не создавать излишней нагрузки на почки. Существует три таких ингибитора – спираприл, фозиноприл и трандолаприл. Остальные препараты данной группы дополнительно нагружают почки, способствуя дальнейшему их поражению. При СКФ менее 30 мл/мин лечащий врач должен задуматься о кратности приема ИАПФ, причем вопрос «нужно ли пропускать каждый второй прием» в каждом конкретном случае должен решаться индивидуально. Кроме того, прием любого ИАПФ приводит к повышению уровня креатинина в крови.

Как именно должны назначаться ИАПФ пациентам с низкой СКФ? Если для обычных пациентов стартовая доза составляет 1/8 терапевтической дозы, то в случае с больными, у которых СКФ снижена, эта цифра должна быть уменьшена вдвое, до 1/16. Например, в случае с эналаприлом стартовая доза будет составлять 2,5 и 1,25 мг соответственно. Кроме того, врач должен помнить, что у всех пациентов старше 70 лет начало приема ИАПФ непременно сопровождается резким увеличением уровня креатинина.

Еще одним важным аспектом лечения пациентов с нарушениями функции почек является рациональный подбор антибиотиков при лечении пневмонии. Почему именно пневмония стоит особняком? Дело в том, что, согласно данным последних исследований, каждая перенесенная пневмококковая пневмония способствует снижению СКФ на 3–5 мл/мин. К сожалению, эти изменения остаются у пациента на всю жизнь, поскольку пневмококковая инфекция приводит к гибели клубочков, при этом чем тяжелее состояние пациента, тем сильнее негативное влияние на почки. В наиболее

сложных случаях СКФ может упасть до 10 мл/мин, что существенно ухудшает прогноз.

Последним аспектом фармакотерапии пациентов с ХПН, которого коснулся профессор Арутюнов, было назначение  $\beta$ -блокаторов таким больным. К сожалению, прием  $\beta$ -блокаторов снижает СКФ в среднем на 4 мл/мин в год. Однако существует множество клинических ситуаций, в которых препараты этой группы действительно незаменимы. Следовательно, необходимо выбрать такой  $\beta$ -блокатор, вред от приема которого был бы минимален. Резкое увеличение нагрузки на почки происходит в момент окончания периода полувыведения препарата вследствие скачкообразного, губительно действующего на почку изменения уровня плазматока, поэтому назначаемый  $\beta$ -блокатор должен действовать максимально долго. Кроме того, необходимо, чтобы это средство могло применяться у пациентов с низкой скоростью клубочковой фильтрации. На сегодняшний день единственным препаратом данной группы, эффективность и безопасность применения которого у больных ХСН с нарушениями функции почек подтверждена обширной доказательной базой, является бисопролол (Конкор). Так, в рамках исследования SIBIS-III, когда одна часть пациентов получала ИАПФ, а другая – препарат Конкор, было установлено, что по многим показателям Конкор не уступает ингибитору АПФ. Кроме того, опираясь на данные этого исследования, можно считать доказанным, что длительный период полувыведения Конкора благотворно влияет на плазматок в почке.

Что касается вечного спора, что лучше – антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) или ИАПФ, существуют данные, указывающие на то, что при измененной почке назначение АРА предпочтительнее. Существует также небольшое количество данных, указывающих на возможность комбинирования препаратов этих двух групп, однако в национальные рекомендации



## V конгресс (XI конференция) «Сердечная недостаточность 2010»

такой подход не включен, и пока его лучше не использовать.

Резюмируя, можно сказать, что терапевт, ведущий пациента с ХПН, обязан обращать внимание на три важных аспекта:

1. Пациент должен соблюдать диету с ограничением количества белка и соли.
2. Ни в коем случае нельзя допускать нарушений питьевого режима. Обезвоживание приводит к развитию необратимых

изменений в почечных клубочках.

3. Назначение лекарственных средств, в первую очередь, антибиотиков, мочегонных и  $\beta$ -блокаторов, должно осуществляться с учетом наличия у пациента ХПН и при постоянном контроле СКФ. Кроме того, врач не должен забывать о достижениях доказательной медицины и учитывать данные современных научных исследо-

ваний об эффективности назначаемых препаратов. Пример – случай с Конкором, который является единственным на сегодняшний день  $\beta$ -блокатором с доказанной безопасностью применения у пациентов с нарушениями работы почек.

Необходимо отметить, что лечение пациентов, страдающих ХПН, требует комплексного подхода, а значит, находится в ведении терапевта, а не узких специалистов.

### Нарушение ритма при ХСН: лечить или не лечить, и если лечить, то как?

**П**роблема нарушения ритма остается одной из наиболее значимых при лечении ХСН. Нужно ли лечить нарушения ритма при ХСН и каким образом? Чаще всего, когда говорят об аритмии при сердечной недостаточности, имеют в виду две разновидности: мерцательную аритмию, или фибрилляцию предсердий, и желудочковые аритмии. Считается, что мерцательная аритмия ухудшает прогноз заболевания у пациентов, страдающих сердечной недостаточностью. И наоборот, чем тяжелее степень сердечной недостаточности, тем больше вероятность, что у пациента имеется мерцательная аритмия.

Существует относительно небольшая группа больных, у которых сердечная недостаточность развивается остро вследствие быстрого ритма на фоне возникновения мерцательной аритмии. В таких случаях аритмию необходимо устранить как можно раньше. После восстановления нормального синусового ритма, как правило, наблюдается обратное развитие сердечной недостаточности.

Профессор Г.Е. Гендлин поделился с собравшимися результатами относительно небольшого собственного, а также двух за-

рубежных исследований, в которых участвовали больные с фибрилляцией предсердий и фракцией изгнания менее 40%, а также пациенты с аналогичными показателями, но сохраненным синусовым ритмом. Достоверной разницы в выживаемости между представителями этих групп пациентов выявлено не было. «Поэтому, – добавил профессор Гендлин, – нам кажется логичным, что в национальных рекомендациях по лечению сердечной недостаточности подчеркивается, что на сегодняшний день нет данных, указывающих на преимущества подхода, предполагающего восстановление синусового ритма у больных с мерцательной аритмией, по сравнению с терапевтической тактикой, основанной на урежении частоты сердечных сокращений».

По мнению профессора Гендлина, восстанавливать синусовый ритм у пациентов с ХСН в большинстве случаев действительно не имеет смысла. Гораздо важнее постоянный прием антикоагулянтов, например, варфарина, поддерживающий показатель МНО (Международное нормализованное отношение) в пределах от двух до трех единиц.



*Г.Е. Гендлин, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 РГМУ им. Пирогова, Москва*

Если же врач все-таки считает необходимым восстановить синусовый ритм, то нужно помнить, что наиболее эффективным препаратом является амиодарон. По словам Г.Е. Гендлина, это средство превосходит по эффективности многие лекарственные препараты данной группы, применяющиеся на территории России. Однако нельзя забывать, что амиодарон отличается высокой токсичностью и обладает многими побочными эффектами. Восстановление ритма не рекомендуется проводить пациентам, возраст которых более 65 лет, а также в случаях, когда размеры левого предсердия больше, чем



## V конгресс (XI конференция) «Сердечная недостаточность 2010»



4 x 6 см, а также при наличии видимых тромбов в полостях сердца, в том числе в устье левого предсердия.

Для контроля сердечных сокращений можно использовать комбинацию сердечных гликозидов (например, Дигоксина) с  $\beta$ -блокаторами. Применение такой комбинации позволяет поддерживать синусовый ритм и, кроме того, увеличивает шансы на то, что при возникновении нового приступа фибрилляции предсердий частота сердечных сокращений (ЧСС) будет невысокой, и пациент лучше его перенесет.

Интересны результаты исследований применения  $\beta$ -блокаторов у пациентов с синусовым ритмом и у больных с мерцательной аритмией, например, исследования CIBIS-III. Исходно частота сердечных сокращений у больных с фибрилляцией предсердий была выше, чем у больных с синусовым ритмом. При применении препарата Конкор (бисопролол) наблюдалось достоверное снижение ЧСС в обеих группах. Фактически число сердечных сокращений в группе больных с фибрилляцией

предсердий стало таким же, как в группе больных с синусовым ритмом, кроме того, применение Конкора положительно повлияло на выживаемость пациентов в обеих группах. При этом не следует забывать о применении антикоагулянтов, препаратов, предотвращающих развитие инсульта при фибрилляции предсердий.

Сердечная недостаточность сама по себе увеличивает риск развития инсульта как при фибрилляции желудочков, так и при синусовом ритме. Пять лет назад была создана специальная система оценки риска инсульта при фибрилляции желудочков, причем уже тогда первое место среди факторов риска было отдано сердечной недостаточности. Теперь же к ним добавились такие факторы, как возраст старше 75 лет, застойная сердечная недостаточность и дисфункция левого желудочка.

Типичный кардиологический пациент – это пожилой человек, страдающий характерной для этого возраста ХСН и имеющий дисфункцию левого желудочка. Таким образом, он набирает

3 балла по международной шкале, в то время как в европейских рекомендациях указано, что пациентам, имеющим 2 и более баллов, должны назначаться антикоагулянты – варфарин. Профессор Гендлин также подчеркнул, что от использования аспирина в данной клинической ситуации уже отказались, и если врач не считает оправданным назначение варфарина, то заменять его препаратами ацетилсалициловой кислоты не следует.

Желудочковые нарушения ритма – распространенная причина внезапной смерти у пациентов с сердечной недостаточностью. Для снижения риска внезапной смерти у больных I, II и III функционального класса, согласно национальным рекомендациям, должен использоваться амиодарон. Он вызывает ряд побочных эффектов, чаще всего – нарушение функции щитовидной железы. Однако на сегодняшний день есть множество данных, подтверждающих, что лечение заболеваний щитовидной железы не снижает эффективности амиодарона и других препаратов. Амиодарон, как правило, применяется в малых дозах, 100–200 мг/сут, он действительно снижает риск внезапной смерти, но не влияет на общую смертность. Что же касается одновременного применения амиодарона и бисопролола, то у пациентов III–IV ФК данную комбинацию использовать не стоит, так как возможно ухудшение течения заболевания. По мнению профессора Гендлина, хорошей альтернативой такой комбинации может быть соталол, но в случае с этим препаратом довольно трудно достичь такой дозы, которая обеспечила бы антиаритмический эффект.

В своем выступлении Г.Е. Гендлин подробно рассказал о проблемах ведения пациентов с так называемыми бессимптомными нарушениями ритма, когда никакой симптоматики (обморо-

## V конгресс (XI конференция) «Сердечная недостаточность 2010»

ков, синкопальных состояний), кроме характерной картины на ЭКГ, не наблюдается. Попытки лечения такого рода аритмий антиаритмическими препаратами первого класса нередко приводят к тяжелым последствиям. Препаратами выбора при бессимптомных нарушениях ритма являются  $\beta$ -блокаторы, в частности Конкор (бисопролол), а также

препараты, не влияющие на сердечный ритм непосредственно, но повышающие порог фибрилляции и достоверно снижающие риск внезапной смерти.

Смертность больных с кардивертерами-дефибрилляторами снижается в основном за счет уменьшения риска внезапной смерти, общий показатель смертности остается на прежнем уровне.

Завершил свое выступление профессор Гендлин напоминанием о том, что наиболее эффективным методом устранения фибрилляции или желудочковой тахикардии является электрическая дефибрилляция, если же этот метод не сработал, необходимо введение адреналина и повторная дефибрилляция.

### Лечение анемии у пациента с ХСН

По словам профессора С.Н. Терещенко, среди специалистов на сегодняшний день распространено понятие «кардиоренальный синдром», а при хронической сердечной недостаточности можно говорить о так называемой кардиоренальной анемии. Какие значения уровня гемоглобина считаются анемией? Строго говоря, показатели гемоглобина крови ниже 120. Однако часто ли практикующие врачи начинают обследовать и лечить пациента, гемоглобин которого, например, 111? К сожалению, нет точных данных о проценте пациентов с ХСН, имеющих анемию.

Жизненный прогноз пациентов с сердечной недостаточностью зависит от множества факторов, например, от сократительной функции левого желудочка или скорости развития нарушений ритма. Чем раньше начать терапию патологических изменений, напрямую не связанных с поражением сердца, тем лучше будут результаты лечения. Этот подход нашел свое отражение в новых рекомендациях по лечению ХСН: если раньше основное внимание уделялось проблеме лечения собственно сердечной недостаточности, то сегодня подчеркивается важность различных факторов, сопутствующих заболеваний, оказывающих влияние на течение ХСН.

В России нет точных данных по частоте встречаемости анемии у пациентов, страдающих ХСН. Данные исследований могут значительно различаться, однако существует определенная тенденция: чем тяжелее течение ХСН, тем больше вероятность наличия анемии. Если у больных I ФК анемия встречается в 7% случаев, среди пациентов IV ФК эта цифра увеличивается до 20% и выше. Основное число пациентов с ХСН – пожилые люди (как правило, старше 65 лет), а, как известно, уровень гемоглобина с возрастом снижается даже при отсутствии ХСН. Но каким образом возраст влияет на развитие анемии? Дело в нарушении функции почек, которое прогрессирует с течением времени.

К сожалению, наличие анемии – не просто факт, который врач отмечает на приеме. Анемия утяжеляет течение ХСН, увеличивает количество госпитализаций пациентов. По данным исследований, анемия увеличивает летальность в два раза – с 13 до 26%. Более того, считается доказанным, что снижение уровня гемоглобина всего на 1 единицу увеличивает риск смертности больных ХСН в течение года на 30%. Также известно, что у пациентов, одновременно страдающих ХСН и анемией, чаще развивается острая сердечная недостаточность.



*С.Н. Терещенко,  
д.м.н., профессор,  
зав. кафедрой скорой  
медицинской помощи  
МГМСУ, Москва*

Пациенты с сердечной недостаточностью нередко попадают в стационар с отечным синдромом. При этом значения гемоглобина могут быть очень низкими, но с началом лечения гемоглобин начинает расти. Это так называемая анемия разведения, она встречается у 50% пациентов с ХСН и отечным синдромом. Данное состояние хорошо корректируется современными лекарственными средствами, используемыми для лечения отечного синдрома. По словам профессора Терещенко, еще одним важным фактором, влияющим на развитие анемии у пациентов с ХСН, является дефицит железа.

Назначение пациентам ацетилсалициловой кислоты нередко приводит к развитию микрокро-



## Кардиология: реалии и перспективы



вотечений. Но часто ли такие пациенты действительно проходят ежегодную гастроскопию, которая показала бы наличие эрозивных повреждений ЖКТ? Правда, по мнению профессора Терещенко, если больной получает небольшое количество ацетилсалициловой кислоты, например, не более 80 мг, то гастроскопию можно проводить реже, а вот при увеличении дозы до 100 мг регулярная диагностика становится жизненной необходимостью. К тому же терапевтам не следует забывать, что анемия сама по себе может привести к развитию ХСН.

При ХСН, так же как и при артериальной гипертензии, нередко встречается кардиоренальный синдром, о котором в последнее время много говорится. Уменьшение сердечного выброса приводит к повышению нейрогормональной активности, уменьшению кровотока, развитию почечной дисфункции, задержке натрия, калия и воды в организме и, наконец, к дальнейшему уменьшению сердечного выброса. Сочетание анемии, с одной стороны, и кардиоренального синдрома, с другой, приводит к развитию патологического состояния, которое получило название синдром кардиоренальной анемии.

Каков портрет пациента, страдающего данным заболеванием? Это пожилой человек, чаще всего женщина, у которой наблюдается высокий уровень креатинина и низ-

кий сердечный выброс. По словам профессора Терещенко, попытки лечения синдрома кардиоренальной анемии предпринимаются с 1992 года, но на сегодняшний день существует лишь одна группа препаратов, эффективность которых в борьбе с анемией у пациентов с ХСН можно считать доказанной. Это препараты железа, точнее, один-единственный препарат, эффективность которого можно считать доказанной. Это средство под названием Ferinject, действующим веществом которого является карбоксималтоза железа. По данным проведенного исследования, в ходе которого участники получали по 200 мг средства раз в неделю, данная форма терапии улучшает переносимость физической нагрузки пациентами и благотворно отражается на общем состоянии больных. Более того, Ferinject в какой-то степени помогает разорвать замкнутый круг, состоящий из трех патологий: ХСН, ХПН и анемии.

Разумеется, это не означает, что при лечении пациентов с ХСН можно отказаться от назначения лекарственных средств других групп, например, от ингибиторов АПФ. Они обладают нефропротективным действием, уменьшают протеинурию, улучшают диурез. Даже у пациентов с диабетической нефропатией ИАПФ способны снижать риск смертности и отдалить начало диализа или дату операции по трансплантации почки. Но эти

препараты одновременно способствуют развитию анемии. Кроме того, такой распространенный ингибитор АПФ, как лизиноприл, не метаболизируется в печени и выводится почками в неизменном виде, что, разумеется, увеличивает нагрузку на данный орган.

Подводя итог своего выступления, профессор Терещенко напомнил о необходимости внимательно изучить национальные рекомендации и следовать им, а также коротко изложил преимущества использования таких  $\beta$ -блокаторов, как Конкор, в лечении больных с нарушениями функции почек, поскольку данное лекарственное средство достоверно улучшает прогноз заболевания у пациентов с ХСН при минимальном воздействии на почки.

В профессиональной среде сегодня существует мнение, что ожидать прорыва в лечении ХСН в ближайшие годы не приходится. Однако это не означает, что врачи и пациенты должны «опустить руки». Оптимальный подбор препаратов, корректные дозировки и правильное титрование доз, а также – если речь идет о пациентах – неукоснительное следование рекомендациям лечащего врача существенно улучшают прогноз и качество жизни всех пациентов, включая больных III и IV функционального классов. ☺

*Материал подготовила  
А. Лозовская*

## 1 таблетка в день для лечения АГ, ИБС и ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН
- Высокая степень безопасности применения у больных с СД, дислипидемиями, нетяжёлыми облитерирующими заболеваниями сосудов
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжёлой почечной и печёночной недостаточностью
- Улучшает некоторые параметры сексуальной функции у пациентов с АГ<sup>1-2</sup>

## Конкор® Кор – специальная форма для лечения ХСН



1. Вёрткин Ф.Л. «Клиническая эффективность и влияние бета-адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных артериальной гипертензией». Кардиология, 2004. 2. Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. «b-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction». JAMA 2002, 288: 351–7.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, [www.bisoprolol.ru](http://www.bisoprolol.ru), [www.nycomed.ru](http://www.nycomed.ru). Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.



## III съезд кардиологов Приволжского федерального округа



24–26 ноября 2010 года состоялся III съезд кардиологов Приволжского федерального округа «Кардиология ПФО: возможности и перспективы». Организатором мероприятия стала группа компаний «Медфорум» совместно с СамГМУ при участии главного кардиолога Самарской области, профессора СамГМУ, д.м.н. Д.В. Дуплякова. В работе съезда приняли участие 1318 делегатов из разных областей ПФО и других регионов Российской Федерации. В рамках работы съезда прошла специализированная выставка, на которой участники мероприятия могли ознакомиться с продукцией, выпускаемой 40 компаниями-участниками выставки – современными приборами и препаратами, предназначенными для диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. III съезд кардиологов ПФО стал прекрасной площадкой для обмена опытом и мнениями, за время работы мероприятия было прочитано множество докладов, затрагивающих самые разные вопросы современной кардиологии, начиная от профилактики ССЗ и заканчивая вопросами борьбы с осложнениями данных заболеваний. В качестве основных тем работы съезда организаторами были выбраны фундаментальные исследования в кардиологии, эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистой патологии, первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, интервенционная кардиология, высокотехнологичная медицинская помощь в кардиологии и другие актуальные вопросы, например, проблемы взаимодействия кардиологов и врачей других специальностей.

## Кардиология ПФО: возможности и перспективы

Открывая пленарное заседание III съезда кардиологов ПФО, первый проректор СамГМУ Н.Н. Крюков отметил, что Самара в качестве места проведения данного мероприятия была выбрана не случайно. В этом городе существует мощная кардиологическая школа, серьезная научная база, к тому же в Самаре ведется активная работа по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии среди населения. Кардиологическая служба Самарской области, по словам Н.Н. Крюкова, в данный момент активно развивается в полном соответствии с программой модернизации здравоохранения РФ.

С приветственным словом выступил министр здравоохранения и социального развития Самарской области В.П. Куличенко. Он подробно рассказал о состоянии кардиологии в регионе, в частности, упомянул имеющийся в регионе кардиологический центр, возможности которого позволяют проводить операции детям с врожденными пороками сердца, вместо того чтобы отправлять их в Москву или Санкт-Петербург. Всего в регионе ежегодно выполняется более 2000 кардиохирургических вмешательств, причем их число постоянно растет.

По словам министра, в последнее время взгляд на проблему сосудистых катастроф в медицине претерпел существенные изменения. Теперь пациенту с острым коронарным синдромом при наличии соответствующих показаний проводят коронарографию. В Самарской области такое исследование может проводиться в нескольких ЛПУ, например, в муниципальной городской больнице № 2, на базе которой в соответствии с федеральной программой был открыт сосудистый центр, а также в клиниках СамГМУ и в дорожной клинической больнице. Имеется необходимое для коронарного вмешательства оборудование и в Тольятти.

Министр подчеркнул, что высокий уровень развития кардиологии



и кардиохирургии в Самаре – результат разумного использования значительных финансовых вливаний в данную отрасль. Программа лечения сосудистых заболеваний, которая осуществлялась в 2009 году, была разработана под непосредственным руководством академика Е.И. Чазова, оказавшего существенную помощь в выборе лечебных учреждений, где впоследствии были открыты сосудистые центры. Ценность данных учреждений для здравоохранения области трудно переоценить. В.П. Куличенко так описал проводимую в них работу: «Я совершенно обоснованно могу сказать, что сегодня сосудистые центры оказывают помощь при острых состояниях на уровне современных европейских стандартов».

Разумеется, работа сосудистых центров благоприятно влияет на показатели смертности. Если в среднем по России смертность от ССЗ составляет 835,5 случаев на 100 тысяч населения в год, то по Самарской области данный показатель – всего 760. Смертность от инфаркта миокарда – 46,6 и 38 случаев ежегодно соответственно. По мнению В.П. Куличенко, эти цифры наглядно демонстрируют, что «правильная организация медицинской помощи, правильное отношение к современным техно-

логиям и современным стандартам дают свои результаты».

Следующий выступающий, академик РАН и РАМН, генеральный директор Российского кардиологического научно-производственного комплекса, главный кардиолог России Е.И. Чазов отметил важность проведения мероприятий, подобных III съезду кардиологов ПФО, особенно сегодня, когда в здравоохранении вообще и в кардиологической отрасли в частности существует множество проблем.

По словам академика Чазова, в последние годы смертность от ССЗ в России снижалась, только в 2009 году она снизилась на 17%. Разумеется, данный показатель является результатом работы, которая непрерывно ведется во всех регионах страны. Так, в рамках реализации федеральной программы по борьбе с артериальной гипертензией удалось выявить около 6 млн больных, находящихся на ранних стадиях этого заболевания, и снизить смертность от cerebrovascularных событий на 26%. «Это наши с вами успехи, – подчеркнул Е.И. Чазов. – Они говорят о том, что мероприятия, которые были предложены, активно работают».

К сожалению, не все тенденции современной отечественной кардиологии настолько позитивны:



## Кардиология ПФО: возможности и перспективы



*Р.Г. Оганов, академик РАМН, директор ГНИЦПМ Росмедтехнологий, президент Всероссийского научного общества кардиологов*

в некоторых регионах РФ в 2010 году отмечалось не снижение, а рост смертности от ССЗ. В частности, в Приволжском федеральном округе этот показатель вырос на 4,5%. По словам академика Чазова, для изменения этой ситуации и увеличения средней продолжительности жизни необходимо решить четыре задачи. Во-первых, следует увеличить эффективность работы первичного звена здравоохранения за счет использования в работе современных методов диагностики, первичной и вторичной профилактики и активной диспансеризации. Во-вторых, необходимо расширить область применения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, а также увеличить количество сосудистых центров. Кроме того, повышение эффективности учреждений здравоохранения невозможно без решения ряда организационных вопросов оказания кардиологической помощи. И, наконец, не следует забывать о науке, о разработке и внедрении оригинальных методов диагностики и лечения.

По словам академика Чазова, анализ мер по оказанию кардио-

логической помощи в последние 3 года позволяет оценить значимость различных ее составляющих в снижении смертности от ССЗ. В решении этой непростой задачи нельзя разделять первичное звено здравоохранения, вторичную профилактику и работу, ведущуюся в сосудистых центрах. Добиться значимых результатов можно, лишь используя комплексный подход к лечению и профилактике ССЗ.

В качестве отдельной проблемы академик Чазов выделил организацию работы первичного звена: участковых терапевтов, врачей сельских больниц, фельдшеров, медиков, работающих в санчастях. С одной стороны, работа данных специалистов все время «на слуху» – она все время обсуждается на различных уровнях, постоянно принимаются меры различного характера. Тем не менее, результаты пока неутешительны, а ведь именно первичное звено играет важнейшую роль в повышении эффективности системы здравоохранения. В качестве примера Е.И. Чазов привел результаты выполнения федеральной и региональной программ по борьбе с артериальной гипертензией. Ни для кого не секрет, что успешная борьба с этим недугом – залог снижения смертности от инсультов и инфарктов миокарда. Еще в 1980-х годах было продемонстрировано, что многофакторная профилактика, проводимая в рамках обычной поликлиники в течение 5 лет, может снизить смертность больных с АГ на 50%. Но эффективность данной работы зависит именно от врачей первичного звена здравоохранения.

«Я бы даже сказал, что сотрудничество врача первичного звена и врача-кардиолога – залог снижения смертности от ССЗ. Кстати, в министерском приказе «О совершенствовании кардиологической помощи населению» четко указано, что организация и методическое руководство борьбой с ССЗ в рамках первичного звена здравоохранения возлагается на кардиологов поликлиник и кардиодиспансеров», – сказал Е.И. Чазов.

Затем академик описал основные проблемы организации диспансерного наблюдения и его эффективности. В частности, целевой уровень артериального давления в процессе лечения пациентов, проживающих в ПФО, не был достигнут в 43% случаев, что, по мнению Е.И. Чазова, свидетельствует о проблемах с диспансеризацией в регионе. Кроме того, на региональном уровне не используются многие современные методики диагностики и терапии ССЗ, что также негативно влияет на показатели смертности, то же относится и к применению в повседневной практике высокотехнологичных методик.

Завершая свое выступление, Е.И. Чазов призвал присутствующих проявлять активность в работе, принимать непосредственное участие в решении административных вопросов, которые помогут кардиологам в борьбе за здоровье и жизнь пациента.

### **Эпидемия сердечно-сосудистых заболеваний: главное – профилактика**

В начале своего выступления академик РАМН, директор ГНИЦПМ Росмедтехнологий, президент Всероссийского научного общества кардиологов **Р.Г. Оганов** представил современные данные, отражающие связь между факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и эпидемиологическими показателями. На сегодняшний день во всех развитых странах мира ССЗ являются лидирующей причиной смертности населения. При этом в тех же странах можно наблюдать широкую распространенность ожирения, сахарного диабета и метаболического синдрома – заболеваний, являющихся факторами риска развития ССЗ. В то же время изменение образа жизни и снижение факторов риска может замедлить развитие заболевания как до, так и после появления клинических симптомов.



## Кардиология ПФО: возможности и перспективы

Р.Г. Оганов подчеркнул, что в настоящее время, начиная с 2003 года, в Российской Федерации наблюдается тенденция снижения смертности от ССЗ. Однако насколько устойчивой она окажется, напрямую зависит от эффективности профилактических мероприятий, ведь распространенность ССЗ в основном зависит от особенности образа жизни и связанными с ней факторами риска. К последним Р.Г. Оганов отнес артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию и курение, которое является одной из причин роста смертности как от ССЗ, так и общей смертности. «Если мы с вами достигнем успеха в коррекции этих факторов риска, то мы повлияем не только на ССЗ, но и на многие другие неинфекционные заболевания», – отметил академик.

По словам Р.Г. Оганова, сегодня разработана достаточно эффективная прогностическая система, предсказанные и реальные риски практически идентичны. Однако эпидемиологические данные и обширная статистика ничего не говорит о том, сколько проживет конкретный пациент, даже если мы знаем, что при таком сочетании факторов риска умирают 50% больных. К счастью, современная кардиология обладает обширными диагностическими возможностями, что позволяет специалистам делать прогнозы на основании не только факторов риска, но и субклинических маркеров, к которым относятся изменение толщины комплекса интима-медиа, гипертрофия левого желудочка, наличие бляшек в сонных и периферических артериях, а также некоторые другие показатели.

Помимо диагностических методов, требующих наличия в клинике высокотехнологичного оборудования, существуют простые и надежные прогностические признаки, от использования которых не стоит отказываться. Так, известно, что избыточная масса тела, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет и

совокупность этих признаков – метаболический синдром негативно влияют на прогноз. При этом важнейшим прогностическим признаком, который к тому же очень легко определить, является наличие абдоминального ожирения, рассчитываемое в зависимости от окружности талии. Если этот показатель составляет 100 см у мужчин и 88 см у женщин – им следует задуматься об изменении рациона питания и всего образа жизни.

Не следует забывать и о таком факторе риска, как сахарный диабет. По словам Р.Г. Оганова, данное заболевание увеличивает риск развития ССЗ у мужчин в 2–3 раза, а у женщин – в 3–5 раз.

В то же время не следует забывать, что связь факторов риска с течением уже имеющихся ССЗ пока не вполне однозначна. Во всяком случае, меры по коррекции факторов риска у пациентов с ССЗ ожидаемого результата не дали. Более того, в ряде случаев они принесли вред, а не пользу. В качестве примера Р.Г. Оганов привел ситуацию с гормонозаместительной терапией у женщин зрелого возраста. С одной стороны, с наступлением менопаузы риск развития ССЗ резко возрастает. Однако анализ результатов исследования показывает, что гормонозаместительная терапия (ГЗТ) на 24% увеличивает риск развития цереброваскулярных заболеваний, на 32% повышает вероятность инсульта, а также негативно влияет на вероятность развития венозных событий. Приведенные цифры не означают, что от использования ГЗТ следует отказаться, они указывают на то, что ее нельзя назначать всем подряд.

Подводя итог выступления, академик Оганов отметил, что имеющиеся методы лечения, медикаментозные, эндоваскулярные и хирургические, не устраняют причину развития ССЗ. Чтобы действительно снизить заболеваемость ССЗ и смертность от них, следует оптимизировать работу первичного звена здравоохранения, усилить профилактическую активность,



*Е.В. Шляхто, член-корреспондент РАМН, директор Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*

а также поощрять здоровый образ жизни и создавать соответствующие условия для тех, кто хочет его придерживаться.

### **Смертельный квартет метаболического синдрома: кому принадлежит первая скрипка?**

Метаболический синдром на сегодняшний день является общепризнанным фактором риска, к тому же он не только увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и ухудшает прогноз ССЗ. Следовательно, специалисты-кардиологи должны иметь представление об особенностях возникновения, развития и течения метаболического синдрома – патологии, которой был посвящен доклад директора Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Е.В. Шляхто.

По словам докладчика, история изучения метаболического синдрома началась не в 1988 году, когда данное заболевание было описано американским ученым Дж. Ривеном, а гораздо раньше. Еще в 20-х



## Кардиология ПФО: возможности и перспективы



годах XX века медики обнаружили связь между различными факторами риска, определяющими метаболический сердечно-сосудистый синдром. Позже, в 60-х годах, были проведены исследования, продемонстрировавшие, что у больных ИБС гораздо чаще наблюдаются также ожирение, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия. Более того, было установлено, что у больных с абдоминальным типом ожирения перечисленные патологии выявляются вне зависимости от степени самого ожирения.

Первое определение метаболического синдрома как смертельного квартета было предложено Н. Капланом в 1989 году и включало в себя ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию и дислипидемию с высоким уровнем триглицеридов. Но какая из «скрипок» этого квартета может быть названа первой? За время поисков ответа на этот вопрос изменился список самих составляющих метаболического синдрома: к ним добавилось абдоминальное ожирение, которое вместе с гиперлипидемией определяет высокий риск развития сахарного диабета.

На первый взгляд может показаться, что данные патологии можно рассматривать и по отдельности, но практика показывает, что сочетание перечисленных факторов является хорошим предиктором осложнений. Поэтому лучше определить симптомокомплекс, в основе которого лежит единый этиологический механизм.

По мнению Е.В. Шляхто, грамотный подход к изучению метаболического синдрома поможет со временем выявить и другие факторы риска, что, в свою очередь, позволит своевременно выявлять пациентов с высоким риском развития ССЗ и сахарного диабета. Коррекция образа жизни, основанная на представлении об имеющихся факторах риска (а также о тех, определить которые медикам только предстоит), поможет уменьшить дозировки лекарственных средств и сократить количество принимаемых пациентами препаратов. Е.В. Шляхто также отметил: «Вся стратегия лечения метаболического синдрома направлена на уменьшение риска развития ИБС и сахарного диабета, кроме того, не следует забывать, что метаболический синдром – это междисциплинарная проблема, относящаяся не только к кардиологии, но и гастроэнтерологии».

Течение метаболического синдрома, являющегося сочетанием различных патологий, может существенно различаться у разных пациентов. Например, у одних больных будет наблюдаться изменение уровня триглицеридов, у других – нет, то же относится к АГ и другим факторам. Более того, не вполне ясно, какой из критериев может быть использован в качестве основного, ведь даже те значения окружности талии, которые можно принять за верхнюю границу нормы, существенно различаются в различных странах.

Особенно остро эта проблема стоит в России – в огромном многонациональном государстве очень сложно получить однозначные эпидемиологические данные, которые позволили бы медикам найти ответ на вопрос, сколько людей, страдающих метаболическим синдромом, проживает на территории РФ. Два года назад было начато масштабное исследование НИКА по изучению риска сердечно-сосудистых осложнений при артериальной гипертензии. Уже полученные данные этого исследования позволяют говорить

о том, что в России распространенность метаболического синдрома составляет около 20%, причем у мужчин он встречается чаще. Структура заболеваемости в РФ несколько отличается от, например, американской. У молодых граждан РФ частота метаболических синдромов меньше, чем в Америке, а вот у россиян старше 40 лет метаболический синдром встречается чаще, чем у их ровесников из США.

По словам Е.В. Шляхто, несмотря на многообразие метаболического синдрома, на сегодняшний день уже можно выделить его основной фактор – абдоминальное ожирение. Данная гипотеза подтверждается и данными эндокринологических исследований, согласно которым абдоминальное ожирение тесно связано с инсулинрезистентностью, которая, в свою очередь, вызывает активацию симпатической нервной системы и приводит к развитию артериальной гипертензии. Можно говорить и о том, что храп и ночное апноэ также являются «тревожными звоночками», указывающими на повышение уровня кортизола и норадреналина, что приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. А значит, вполне вероятно, что через некоторое время «смертельный квартет» пополнится новым участником.

### Новые подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска

Первый заместитель генерального директора РКНПК, профессор С.А. Бойцов начал свое выступление с характеристики двух существующих в настоящее время систем стратификации сердечно-сосудистого риска: фрамменгемской (применяющейся преимущественно в США) и европейской. В обеих системах используется примерно одинаковый набор факторов: курение, пол, возраст, показатели АД и уровень холестерина; во фрамменгемской системе учитывается также уровень липидов высокой плотности.

## Кардиология ПФО: возможности и перспективы

По словам профессора Бойцова, обе эти имеющиеся системы отличаются высоким уровнем предсказательности для категории пациентов с риском, оцениваемым как высокий или очень высокий. А вот с больными из группы низкого и промежуточного риска дело обстоит несколько сложнее: истинные величины сердечно-сосудистого риска недооцениваются на 38–40%.

На сегодняшний день уже известно, у каких категорий пациентов чаще всего недооценивается риск: это лица с избыточной массой тела, ведущие малоподвижный образ жизни, а также люди с неблагоприятным семейным анамнезом, пациенты, имеющие низкий уровень ЛПВП и высокий уровень триглицеридов, и, наконец, пациенты с клинически доказанным атеросклерозом.

Профессор Бойцов отметил, что в настоящее время очень активно ведутся работы по совершенствованию систем стратификации риска. Кардиологи пытаются определить такие параметры, включение которых в систему поможет сделать ее более простой, доступной и, самое главное, более эффективной. Уже известны требования к тем показателям, которые могут участвовать в системах стратификации: простота, достоверность и низкая стоимость измерения. Кроме того, новые параметры должны увеличивать риск при внесении в стратификационную систему, а не уменьшать ее. Сейчас список параметров, претендующих на место в системе, достаточно велик, но, по мнению С.А. Бойцова, их можно сократить до нескольких позиций. Три группы показателей активно изучаются уже сейчас: это наследственность, признаки органического поражения сосудов и биохимические маркеры воспаления как показатель нестабильности атеросклеротических бляшек. Последнее направление является особенно привлекательным, поскольку включение в систему стратификации малозатратного био-

химического исследования может резко повысить ее эффективность. Несколько сложнее дело обстоит с исследованиями, направленными на определение признаков органического поражения сосудов, например, утолщения комплекса интима-медиа.

Переоценка значимости различных факторов риска производится каждые 2–3 года. Относительно недавно американская ассоциация «Сердце» представила очередные рекомендации по использованию дополнительных критериев риска у асимптомных в отношении атеросклероза больных. Эти рекомендации были подготовлены с опорой на данные доказательной медицины, и первую позицию с уровнем доказательности 1В в них занял такой фактор, как семейный анамнез атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

Затем профессор Бойцов коротко рассказал об остальных факторах риска и описал ситуацию, в которой наличие риска, оцененного по стратификационной системе как «промежуточный», в сочетании с повышением уровня С-реактивного белка является основанием для назначения статинов.

Резюмируя свое выступление, С.А. Бойцов сказал: «Существующие системы стратификации риска имеют хорошую предсказательную способность для людей с высоким риском, но меньшую для людей с низким и умеренным риском. Существующие системы стратификации повышают свою предсказательную способность при дополнении либо гликемическими маркерами воспаления, либо прямыми морфологическими маркерами атеросклеротического поражения сосудов».

### **Самарская кардиология: прошлое, настоящее, будущее**

Также в ходе пленарного заседания выступили два представителя саратовской кардиологической школы. Первый из них, заслуженный врач России, профессор СамГМУ



*С.А. Бойцов, д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директора РКНПК*

д.м.н. Г.П. Кузнецов зачитал доклад на тему «Самарская кардиология: прошлое, настоящее, будущее». Он познакомил собравшихся с историей развития кардиологии в Самарском регионе, начиная с того периода, когда кардиология еще не сформировалась как отдельная клиническая дисциплина, а существовала как составляющая факультетской терапии. Завершилось пленарное заседание выступлением почетного профессора СамГМУ д.м.н. В.П. Полякова. Его доклад был посвящен истории становления кардиохирургии в Самарском регионе, проблемам и сложностям, с которыми пришлось столкнуться саратовским кардиохирургам, прежде чем удалось достичь того уровня оказания хирургической помощи больным кардиологического профиля, о котором говорил министр здравоохранения и социального развития Самарской области В.П. Куличенко, приветствуя участников III съезда кардиологов ПФО в самом начале пленарного заседания. ☺

*Материал подготовила  
А. Лозовская*



## Лечение острого коронарного синдрома в Приволжском федеральном округе

*Как известно, во многих регионах России сегодня реализуются сосудистые программы, целью которых является улучшение качества оказания кардиологической медицинской помощи населению. При этом качество реализации программ порой меняется не только от региона к региону, но и от области к области, а иногда – и от района к району. Чтобы выяснить, с какими проблемами сталкиваются врачи Приволжского федерального округа и насколько эффективно эти проблемы решаются, в программу III съезда кардиологов ПФО было включено специальное мероприятие – круглый стол, целиком посвященный одной-единственной (но очень важной) проблеме: вопросам лечения острого коронарного синдрома в данном регионе. В работе круглого стола приняли участие главные кардиологи областей, входящих в состав ПФО. Каждый из выступавших подготовил короткое информационное сообщение, описывающее работу кардиологических служб вверенной им области.*

Главный кардиолог  
Кировской области  
В.А. Ведерников



Главный кардиолог  
Оренбургской  
области  
А.П. Шатилов



Первым с докладом выступил главный кардиолог Кировской области **В.А. Ведерников**. Он привел статистические данные, согласно которым заболеваемость острым инфарктом миокарда в Кировской области составляет от 0,2 до 1,6 случаев на тысячу взрослого населения. Показатель смертности от инфаркта миокарда сохраняется на уровне 23,7–27,2 случаев на 100 тысяч населения. Медицинская помощь больным с острым коронарным синдромом на территории Кировской области оказывается в 39 центральных районных и центральных городских больницах Кировской области, а также в трех городских больницах города Кирова. Всего в учреждениях здравоохранения региона работают 11 кардиологических отделений общей мощностью 543 койки, из них 204 в районах области, в городе Кирове – 280, в областной клинической больнице – 55. Кроме того, в апреле 2010 года на базе областного гериа-

трического центра было открыто реабилитационное отделение на 30 коек для больных, перенесших инфаркт миокарда и оперативное вмешательство на сердце.

Главный кардиолог Оренбургской области **А.П. Шатилов** сообщил, что во вверенном ему регионе для больных с острым коронарным синдромом не делается почти ничего. Нет специализированной программы оказания помощи больным с ОКС и, к сожалению, практически не существует инфраструктуры специализированной кардиологической помощи.

Говоря о повторных инфарктах миокарда, А.П. Шатилов привел следующие цифры: в 2009 году было зарегистрировано около 3000 случаев данных сердечно-сосудистых событий, причем 911 (около 30%) из этих 3000 умерли, а смертность в первые 24 часа составила около 50%.

Тромболитическая терапия в Оренбургской области проводится преимущественно в самом городе Оренбурге. Впрочем, есть и

## Кардиология ПФО: возможности и перспективы

положительные тенденции: к 2012 году в регионе планируется создать 15 специализированных межрайонных отделений, что приблизит специализированную помощь к населению, сделает ее более доступной.

Главный кардиолог Пермского края **Н.А. Козиолова** спланировала свое выступление таким образом, чтобы оно охватывало три основных направления: достижения, проблемы и перспективы. К главным достижениям Н.А. Козиолова отнесла снижение смертности. Действительно, динамика этого показателя за последние 5 лет выглядит безусловно положительно: если в 2005 году показатель смертности составил 942,5 случаев на 100 тысяч населения, то в 2009 он снизился до 833,2. К сожалению, эти цифры по-прежнему выше аналогичных показателей по России и по ПФО в целом.

На протяжении последних 5 лет наблюдается аналогичная динамика по смертности от болезни системы кровообращения среди трудоспособного населения. Если в 2005 году от ССЗ умирал 321 человек из 100 тысяч, то в 2009 – всего 226.

Но назвать Пермский край абсолютно беспроблемным, конечно, нельзя, свои сложности есть и в этом регионе. Например, по словам Н.А. Козиоловой, на территории Пермского края практически отсутствует снижение коэффициента смертности от ишемической болезни сердца. Более того, в регионе увеличивается количество инфарктов миокарда. Возможно, отчасти это обусловлено возрастной структурой популяции: среднестатистический житель Пермского края на 7 лет старше среднестатистического россиянина.

На сегодняшний день в регионе введены 2 перспективных лечебных направления: догоспитальный тромболизис и васкулярное вмешательство при остром коронарном синдроме. Эффект от нововведений заметен: если тромболизис проводится в первые 2 часа после появления симптомов, смертность удается снизить на 4,4–4,6%.

Завершая свое выступление, Н.А. Козиолова рассказала о снижении смертности среди пациентов старшей возрастной группы: «Если говорить о возрасте 50–59 лет, то с внедрением очень сложных коронарных вмешательств летальность при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST уменьшилась на 15%, в возрасте 60–69 лет на 30%, и даже в возрасте старше 70 лет наблюдается снижение летальности после внедрения этого метода».

Главный кардиолог Республики Татарстан **А.С. Галявич** сообщил, что на сегодняшний день в данном регионе удалось организовать работающую систему, которая круглосуточно обеспечивает население республики (а это 3 млн человек взрослого населения) специализированной кардиологической помощью. Благодаря внедрению стандартов догоспитального лечения и эффективной работе кардиореанимационных служб показатели госпитальной летальности удалось снизить в полтора раза.

Главный кардиолог Республики Башкортостан, первого по численности региона ПФО, **И.М. Карамова** сообщила следующие статистические данные: 32% взрослого населения республики страдают заболеваниями сердечно-сосудистой системы, из них 41% – гипертонической болезнью, 23% – васкулярной болезнью и 21% – ИБС. К счастью, в последнее время в регионе наблюдается снижение заболеваемости. Наблюдается и тенденция к снижению смертности от инфаркта миокарда (8% за последние 5 лет).

По словам И.М. Карамовой, помощь пациентам с ОКС оказывается в соответствии с приказами министерства здравоохранения и приказами администрации города Уфы. На сегодняшний день в республике совместно с Министерством здравоохранения разработаны и функционируют маршруты госпитализации и алгоритмы ведения больных острым коронарным синдромом на всех этапах оказания медицинской помощи. Немало-



Главный кардиолог  
Пермского края  
Н.А. Козиолова



Главный кардиолог  
Республики  
Татарстан  
А.С. Галявич



Главный кардиолог  
Республики  
Башкортостан  
И.М. Карамова



Главный кардиолог  
Самарской области  
Д.В. Дупляков



## Кардиология ПФО: возможности и перспективы

Главный кардиолог  
Саратовской  
области  
И.М. Соколов



Главный кардиолог  
Республики  
Удмуртия  
Д.В. Тимонин



важно, что помощь больным оказывается не только в региональных сосудистых отделениях, но и фактически во всех стационарах, где имеются кардиологические койки (а всего в регионе 1441 койко-место кардиологического профиля).

Главный кардиолог Самарской области **Д.В. Дупляков** начал свое выступление с перечисления факторов риска, характерных для региона. По его словам, в Самарской

области курят более 50% взрослых мужчин, треть школьников и 16% женщин. Ожирение и повышенный уровень холестерина у населения области также встречаются достаточно часто.

Говоря о тромболитической терапии, **Д.В. Дупляков** отметил, что она в регионе проводится с 1980-х годов, сегодня в регионе широко применяется догоспитальная тромболитическая терапия. Разработан ряд должностных инструкций и алгоритмов, позволяющих оптимизировать процесс оказания помощи пациентам с ОКС. В частности, если пациент с данной проблемой обращается в ЛПУ, где ему не может быть оказана соответствующая помощь, больной немедленно транспортируется в больницу, занимающуюся данной проблемой.

Результатом слаженной работы всех звеньев самарской системы здравоохранения стало существенное снижение смертности, только за 9 месяцев 2010 года летальность по кардиодиспансеру снизилась на 5,6%.

Главный кардиолог Саратовской области **И.М. Соколов** отметил тенденцию к росту распространенности инфаркта миокарда. В настоящее время смертность от этого заболевания составляет 41,2%, в предыдущие годы она колебалась в интервале от 34,5 до 37,5%. Очень важно, какой процент больных с ин-

фарктом миокарда попадает в стационар в первые шесть часов (в 2009 году в Саратовской области этот показатель составил 40%). В регионе есть районы, где тромболитическая терапия проводится практически всем нуждающимся в нем больным (например, в Пугачевском районе данный вид помощи оказывается 85% пациентов), однако в среднем по области, если исключить из нее собственно Саратов, ситуация выглядит не самым лучшим образом: тромболитическая терапия получает лишь один больной из пяти в нем нуждающихся.

**И.М. Соколов** также сообщил, что в ближайшее время в регионе будут организованы три межмуниципальных центра, в которых будет оказываться помощь пациентам кардиологического профиля.

Главный кардиолог Республики Удмуртия **Д.В. Тимонин** отметил имеющуюся в Удмуртской республике тенденцию к повышению общей заболеваемости, в основном, за счет повышения заболеваемости ИБС и цереброваскулярными нозологиями. Первичная заболеваемость год от года сохраняет тенденцию к росту, а в 2009 году она составила 25,2% на 1000 населения.

Впрочем, хорошие новости в регионе также имеются: увеличилось количество проводимых в Ижевском диагностическом центре кардиологических операций, например, проводятся операции при нарушениях ритма сердца.



## Кардиология ПФО: возможности и перспективы

Кроме того, в регионе идет обучение врачей-кардиологов. В 2009 году получили сертификаты 73 врача-кардиолога, 17 врачей-анестезиологов, 26 сердечно-сосудистых хирургов и 17 врачей функциональной диагностики.

Главный кардиолог Ульяновской области **С.Г. Феофанова** в самом начале своего выступления отметила, что программа по оказанию помощи больным с острым коронарным синдромом в Ульяновской области осуществляется с 1 января 2010 года, и поделилась с присутствующими результатами работы за прошедшие 9 месяцев.

На сегодняшний день в регионе имеется 121 ставка врача-кардиолога, однако физических лиц всего 70 (10 из них работают в селе). В регионе ведется работа по подготовке кадров, уже обучены 6 кардиологов, 4 врача по сердечно-сосудистой хирургии, 5 анестезиологов-реаниматологов, 10 врачей по КТ, 12 УЗИ-диагностов, 4 нейрохирурга и 2 врача функциональной диагностики.

В последнее время в области наблюдается повышение заболеваемости первичными сосудистыми заболеваниями и смертности от них. Например, по сравнению с 2009 годом смертность от острого инфаркта миокарда выросла с 61 до почти 63 случаев на 100 тысяч населения. Причины этого, по мнению С.Г. Феофановой, кроются как в старении населения региона, так

и недостаточно эффективно проводимой первичной и вторичной профилактике ССЗ.

Завершил работу круглого стола доклад главного кардиолога Республики Чувашия **Т.Ю. Винокур**. Она рассказала о работе, которая началась в штатном режиме 1 января 2009 года на базе центра областной республиканской клинической больницы и трех первичных сосудистых центров на базе других центральных больниц. Если раньше помощь больным с острым коронарным синдромом оказывалась на базе республиканского кардиологического диспансера и на базе городской муниципальной больницы, то теперь, с вступлением региона в федеральную сосудистую программу, система несколько изменилась. По словам Т.Ю. Винокур, теперь кардиодиспансер оказывает высокотехнологическую и организационно-методическую помощь, кроме того, создан регистр больных, нуждающихся в высокотехнологичной помощи.

Заболеваемость населения Чувашской республики несколько выше, чем в Приволжском федеральном округе и в РФ в целом, однако смертность от болезней системы кровообращения в регионе ниже, чем в России в целом и в ПФО в частности. Например, смертность от инфаркта миокарда в прошлом году снизилась на 23% по сравнению с позапрошлым. Увеличилась частота применения



Главный кардиолог Ульяновской области С.Г. Феофанова



Главный кардиолог Республики Чувашия Т.Ю. Винокур

тромболитической терапии, улучшилась и работа службы скорой помощи в регионе.

Таким образом, пока в регионах остаются люди, ориентированные на активную работу, можно с надеждой смотреть в будущее и ждать, что уже в ближайшие годы ситуация изменится к лучшему.

Материал подготовила  
А. Лозовская



## Литература

Д.М. АРОНОВ

Успехи и проблемы кардиореабилитации в России

1. Шхвацабая И.К., Аронов Д.М., Зайцев В.П. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца. М.: Медицина, 1978.
2. Taylor R.S. et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: review and metaanalysis of randomized controlled trials // *Am. J. Med.* 2004; 116: 10.
3. WHO Expert Committee Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. Geneva, 1993.
4. Pasquali S.K. Alexander K.P. et al. Effect of cardiac rehabilitation on function outcomes after coronary revascularization // *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 1415–1416.
5. Аронов Д.М. с соавт. Результаты санаторной реабилитации больных инфарктом миокарда // *Тер. архив.* 1983; 1: 33–38.
6. Оганов Р.Г. и соавт. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (Международное исследование АТР-Angina Treatment Pattern) // *Кардиология.* 2003; 5: 9–15.
7. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // *BMJ.* 2002; 324 (7329): 71–86.
8. de Gaetano G. Collaborative Group of the Primary Prevention Project, Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomized trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project // *Lancet.* 2001; 357 (9250): 89–95.
9. Аронов Д.М. Симвастатин. М.: Триада-Х, 2002.
10. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet.* 1994; 344: 1388–1389.
11. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet.* 2002; 360: 7–22.
12. Pedersen T.P., Wilhelmseem C., Faergeman et al. Follow up study of patients randomized in Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) of cholesterol lowering // *Am J. Cardiol.* 2000; 86: 257–262.
13. Недогода С.В., Цома В.В., Ледяева А.А. Как повысить приверженность к терапии статинами и снизить ее стоимость в условиях реальной клинической практики // *РМЖ.* 2008; 29: 1–4.
14. Агеев Ф.Т., Нуралиев Э.Ю., Чернина Г.В., Вицень М.В., Орлова Я.А., Яровая Е.Б., Кухарчук В.В. Контролируемое применение симвастатина и «обычная» терапия гиперлипидемии у больных с ишемической болезнью сердца в амбулаторных условиях: сравнительное исследование двух стратегий (Сигнал-Контроль) // *Кардиология.* 2006; 6: 11–16.
15. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006; 5: 58–63.

В.Б. КРАСНИЦКИЙ, И.В. КУЗНЕЦОВА, М.Г. БУБНОВА

Современные антагонисты кальция: органопротективные и сердечно-сосудистые профилактические эффекты

1. Андреев Н.А., Моисеев В.С. Антагонисты кальция в клинической медицине. М.: ФАРМЕДИНФО, 1995. 161 с.
2. Гилман А.Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. М.: Практика, 2006. 1648 с.
3. Андреева Т.Н. Исследование возможностей лечения больных гипертонической болезнью посредством форидона, нифедипина, верапамила и дилтиазема. Автореф. дис. канд. мед. наук. Минск, 1989. 27 с.
4. Midtbo K., Heds O., Von der Meer. Verapamil compared in the treatment of essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1982; 4, Suppl. 3: S363–S368.
5. Muiesan G., Agabiti-Rosei E., Castellano M. et al. Antihypertensive and humoral effects of verapamil and nifedipine in essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1982; 4, №3: 325–329.
6. Inouye I.K., Massie B.M., Benowitz N., Simpson P. and Loge D. Antihypertensive therapy with diltiazem and comparison with hydrochlorothiazide. *Am. J. Cardiol.* 1984; 53: 1588–1592.
7. Pepine C.J., Handberg E.M., Rhonda M. Cooper et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *JAMA* December 3, 2003; 291 (Vol. 290): 2805–61.
8. Mayor Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
9. Hanet C., Rousseau M.F., van Eyck C., and Pouleur H. Effects of nifedipine on regional diastolic left ventricular function in patients with angina pectoris. *Circulation*, 1990; 81: III48–III54.
10. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al., for the PREVENT Investigators. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102(13): 1503–10.
11. Леонова М.В. Клиническая фармакология комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция: преимущества комбинации периндоприла аргинина и амлодипина. *Кардиоваск. тер. и проф.* 2010; 8: 55–62.
12. Masson R.P., Walter M.F., Trumbore M. et al. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 275–81.
13. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al., for the CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2217–25.
14. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Три антагониста кальция: место каждого в лечении артериальной гипертензии (исследование АЛБТЕРНАТИВА). *Системные гипертензии.* 2009; 4: 26–8.



15. Chahine R.A. et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. *L Am Coll Cardiol.* 1993; 21(6): 1365–70.
16. Чазов Е.И., Чазова И.Е. Руководство по артериальной гипертонии. М.: Медиа Медика, 2005. 734 с.
17. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., Celis H. et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997; 350: 757–764.
18. Hansson L., Lindholm L., Ekblom T. et al. randomized trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular morbidity and mortality. The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-II Study. *Lancet.* 1999; 354: 1751–6.
19. Bertrand M.E., Ferrari R., Remme W.J. et al. Clinical synergy of perindopril and calcium-channel blocker in prevention of cardiac events and mortality in patients with coronary artery disease. Post hoc analysis of the EUROPA study. *Am Heart J.* 2010; 159: 795–802.
20. Lund-Johansen P. Exercise and antihypertensive therapy. *Am. J. Cardiol.* 1987; 59: 98a–107a.
21. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Медпрактика, 1996. 778 с.
22. Nayler W.G. Calcium antagonists. London: Academic press, 1988; 347 p.
23. Dahlof B., Pennert K. and Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am. J. Hypertens.* 1992; 5: 95–110.
24. Zancetti A., Rosei E.A., Palu C.D. 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.
25. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-blocker or diuretic in the international Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet.* 2000; 356: 366–72.
26. Dusseau J., Hutchins P.M. Calcium entry blockers stimulate vasoproliferation on the chick chorioallantoic membrane. *Int J Microcirc Clin Exp* 1993; 13: 219–31.
27. Rakusan K., Cicutti N., Kazda S. et al. Effect of nifedipine on coronary capillary geometry in normotensive and hypertensive rats. *Hypertension.* 1994; 24: 205–11.
28. Muiesan L., Salvetti M., Monteduro C. Effect of Treatment on Flow Depended Vasodilatation of the Brachial Artery in Essential Hypertension. 1999; 33: 575–80.
29. Schiffrin B., Pu Q., Park J.B. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15(2 Pt 1): 105–110.
30. Zhang X., Kichuk M.R., Mital S., Michler R. et al. Amlodipine promotes kinin-mediated nitric oxide production in coronary microvessels of falling human hearts. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 27L–33L.
31. Agodoa L.Y., Appel L., Bakris G.L. et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 285: 2719–28.
32. Ruggeneti P., Schieppati A., Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet.* 2001; 357: 1601–8.
33. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2010.
34. Opie L.H., Yusuf S., Kübler W. Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular disease: a critical analysis based on 100 studies. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2000; 43: 171–196.
35. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumezide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 895–906.
36. Алеева Г.Н., Журавлева М.В. Плейотропные эффекты антагонистов кальция L-типа третьего поколения. Фокус на амлодипин. Фарматека.
37. ВНОК. Национальные клинические рекомендации. М., 2010. С. 592.

М.Г. БУБНОВА

Интерполяция некоторых положений Европейских рекомендаций по реваскуляризации миокарда 2010 года на ежедневную практику поликлинического врача

1. Mehta S.R., Cannon C.P., Fox K.A., Wallentin L., Boden W.E., Spacek R., Widimsky P., McCullough P.A., Hunt D., Braunwald E., Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2005; 293: 2908–2917. 2548 ESC/EACTS Guidelines.
2. Fox K.A., Clayton T.C., Damman P., Pocock S.J., de Winter R.J., Tijssen J.G., Lagerqvist B., Wallentin L. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 2435–2445.
3. Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. Guidelines on myocardial revascularization. ESC /EACTS Guidelines. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2501–2555.
4. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC.* 2008; 51: 172–209.
5. Spertus J.A., Kettelkamp R., Vance C. et al. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Premature Discontinuation of Thienopyridine Therapy After Drug-Eluting Stent Placement. Results From the PREMIER Registry. *Circulation* 2006; 113: 2803–2809.



# Литература

А.В. КОНЦЕВАЯ, Е.Ю. СПИВАК, А.М. КАЛИНИНА

Социально-экономическая эффективность Школ здоровья для больных ИБС в первичном звене здравоохранения

- Rosamond W., Flegal K., Friday G. et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2007 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee *Circulation*. 2007; 115: e69–e171.
- World Health Organization. Cardiovascular death and disability can be reduced more than 50 percent [press release]. October 17, 2002. Available at: [www.who.int/mediacentre/releases/pr83/en/print.html](http://www.who.int/mediacentre/releases/pr83/en/print.html).
- Mark D.B., Hlatky M.A. Medical Economics and the Assessment of Value in Cardiovascular Medicine: Part II. *Circulation*. 2002; 106: 626–630.
- Raflerty J.P., Yao G.L., Murchie P., Campbell N.C., Ritchie L.D. Cost effectiveness of nurse led secondary prevention clinics for coronary heart disease in primary care: follow up of a randomized controlled trial. *BMJ*. 2005; 330: 707–716.
- Finlay A. McAlister and others. Randomised Trials of Secondary Prevention Programmes in Coronary Heart Disease: Systematic Review. *British Medical Journal*. 2001; 323: 957–962.
- Белуосов Ю.Б., Грацианский Н.А., Бекетов А.А. Оценка фармакоэкономической эффективности аторвастатина (липримара) при вторичной профилактике ИБС. *Качественная клиническая практика*. 2002; 1: 62–70.
- Камардина А.А. Экономическая эффективность популяционной программы по отказу от курения. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2004; №2.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383–1389.
- Goldberg R.B., Mellies M.J., Sacks F.M. et al. Cardiovascular events and heir reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *Circulation*. 1998; 98: 2513–2519.
- Dalziel K., Segal L., de Lorgeril M. A Mediterranean Diet Is Cost-Effective in Patients with Previous Myocardial Infarction *J. Nutr.* 2006; 136: 1879–1885.
- Kiessling A., Zethraeus N., Henriksson P. Cost of lipid lowering in patients with coronary artery disease by Case Method Learning. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2005; 21: 180–186.
- O'Neill C., Normand C., Cupples M., McKnight A. Cost effectiveness of personal health education in primary care for people with angina in the greater Belfast area of Northern Ireland *Journal of Epidemiology and Community Health*. 1996; 50: 538–540.
- Организационно-методическое письмо МЗ РФ от 22.07.2003 «Организация Школ Здоровья для больных ишемической болезнью сердца».
- ОСТ 91500.14.0001-2002 «Клинико-экономические исследования. Общие положения».
- Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. М., 2005.
- Prosser L.A., Stinnett A.A., Goldman P.A. et al. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics. *Ann Intern Med*. 2000; 132: 769–779.
- Goldman L., Weinstein M.C., Williams L.W. Relative impact of targeted versus populationwide cholesterol interventions on the incidence of coronary heart disease. *Circulation*. 1989; 80: 254–260.
- Tosteson A.N.A., Weinstein M.C., Hunink M.G.M. Cost-Effectiveness of Populationwide Educational Approaches to Reduce Serum Cholesterol Levels *Circulation*. 1997; 95: 24–30.

А.Г. ЕВДОКИМОВА, В.В. ЕВДОКИМОВ, Е.В. КОВАЛЕНКО, Н.В. ЧУРКИНА

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в прерывании сердечно-сосудистого и кардиоренального континуума пациента с артериальной гипертонией

- Диагностика и лечение артериальной гипертонии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010; №3: 5–27.
- Национальные клинические рекомендации ВНОК. М., 2008. С. 512.
- Преображенский Д.В., Вышинская И.Д. Рамиприл – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента с широким спектром терапевтического действия. *Системные гипертензии*. 2009; 1: 17–22.
- Eurich D.T., Majumdar S.R., Tsuyuki R.T., Johnson J.A. Reduced mortality associated with the use of ACE inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1330–1334.
- Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Галиева О.Р. Ингибиторы АПФ в профилактике и лечении сосудистых осложнений сахарного диабета. *Кардиология*. 2005; 11: 109–112.
- Багдасарян А.Р., Столяревич Е.С., Ким И.Г. и др. Влияние эналаприла на скорость прогрессирования трансплантационной нефропатии. *Нефрология и гемодиализ*. 2003; 5: 33–42.
- Земченков А.Ю., Томилина Н.А. «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности. *Нефрология и гемодиализ*. 2004; 6 (3): 204–220.
- Гендлин Г.Е., Борисовская С.В., Эттингер О.А. и др. Лечение ИАПФ больных с преддиализной почечной недостаточностью. *Кардиология*. 2007; 11: 3–7.
- Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Микроальбуминурия – интегральный маркер кардиоренальных взаи-

- моотношений при артериальной гипертонии. *Consilium medicum*. 2007; 5: 13–19.
10. Wing L.M., Reid C.M., Ryan P. et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2003; 348 (7): 583–592.
  11. Hansson L., Lindholm L., Erbm T. et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality morbidity the Swedish Trial on Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet*. 1999, 354: 1751–1756.
  12. The SOLID Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991; 325: 293–302.
  13. The Consensus Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1987; 316: 1429–1435.
  14. Cohn J.N., Johnson G., Ziesche S. et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991; 325: 303–310.

В.А. МЕТЕЛЬСКАЯ, Л.Р. ГАЗДАНОВА, И.Е. КОЛТУНОВ

Влияние курения на плеiotропные эффекты симвастатина при лечении больных ИБС с гиперлипидемией

1. Сусеков А.В. Эффект статинов на нелипидные маркеры ишемической болезни сердца: С-реактивный белок и фибриноген. *Атмосфера-Кардиология*. 2003; 4: 21–24.
2. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. Место статинов в терапии больных ишемической болезнью сердца. *Русский медицинский журнал*. 2004; 12 (9): 513–518.
3. Halcox J.P., Deanfield J.E. Beyond the laboratory: clinical implications for statin pleiotropy. *Circulation*. 2004; 109: 1142–1148.
4. Liao J.K. Clinical implications for statin pleiotropy. *Curr Opin Lipidol*. 2005; 16: 624–629.
5. Sorrentino S., Landmesser U. Nonlipid-lowering effects of statins. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2005; 7 (6): 459–466.
6. Albert M.A., Danielson E., Rifai N., Ridker P.M. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001; 286: 64–70.
7. Folsom A.R. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: An epidemiologic view. *Thromb Haemost*. 2001; 86: 366–373.
8. Sadowitz B., Maier K.G., Gahtan V. Basic science review: statin therapy-Part I: The pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease. *Vasc Endovascular Surg*. 2010; 44 (4): 241–251.
9. Mason R.P., Walter M.F., Day C.A., Jacob R.F. Intermolecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic actions. *Am J Cardiol*. 2005; 96 (Suppl): 11–23.
10. Tousoulis D., Antoniades C., Koumallos N. et al. Novel therapies targeting vascular endothelium. *Endothelium*. 2006; 13(6): 411–21.
11. Liao J.K., Seto M., Noma K. Rho kinase (ROCK) inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007; 50(1): 17–24.
12. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Распространенность курения в России. Результаты обследования представителем национальной выборки населения. *Профил. забол. и укреп. здор*. 1998; 3: 9–12.
13. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent arterial dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149–2155.
14. Linhtlen P.R., Nikutta P., Jost S. et al. Anatomical progression of coronary artery disease in humans as by prospective, repeated, quantitated coronary angiography: Relation to clinical events and risk factors. *Circulation*. 1992; 86: 828–838.
15. Celermajer D.S., Adams M.S., Clarkson P. et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilation in healthy young adults. *N Engl J Med*. 1996; 334: 150–154.
16. Nakamura K., Barzi F., Huxley R. Does cigarette smoking exacerbate the effect of total cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol on the risk of cardiovascular diseases? *Heart*. 2009; 95: 909–916.
17. American Heart Association. AHA dietary guidelines: revision 2000. *Circulation*. 2000, 102: 2284–2299.
18. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340: 1111–1115.
19. Corretti M.C., Andersen T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39 (2): 257–265.
20. Pischon T., Girman C., Sacks F.M. et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation*. 2005; 112: 3375–3379.
21. Rosenson R.S., Tangney C.C., Schaefer E.J. Comparative study of HMG-CoA reductase inhibitors on fibrinogen. *Atherosclerosis*. 2001; 155: 463–466.
22. White C.M. Pharmacological effects of HMG CoA reductase inhibitors other than lipoprotein modulation. *J Clin Pharmacol*. 1999; 39: 111–118.
23. Лутай М.И., Голикова И.П., Деяк С.И. и др. Взаимосвязь фактора Виллебранда с сосудодвигательной функцией эндотелия у больных с разной степенью выраженности атеросклероза венечных артерий. *Укр. кардиолог. журнал*. 2003; 6: 13–17.

## Литература

Л.В. РОМАСЕНКО

Лечение гипертонической болезни, осложненной тревожными состояниями

1. Александер Ф. Психосоматическая медицина (принципы и применение). М., 2006. 334 с.
2. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. М.: Медгиз, 1950. 496 с.
3. Благовидова О.Б. Аффективные расстройства при гипертонической болезни (психосоматические аспекты). Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2000. 22 с.
4. Ромасенко Л.В., Абрамова И.В., Пархоменко И.М. Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Справочник поликлинического врача. 2007; №4: 75–78.
5. Чазов Е.И., Оганов Р.Г. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессий в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца [КООРДИНАТА]: первые результаты многоцентрового исследования // Кардиология. 2007; №2: 14–18.
6. Губачев Ю.М., Стабровский В.М. Клинико-физиологические основы психосоматических соотношений. Л., 1981. 214 с.
7. Довженко Т.В., Тарасова К.В., Нестерова Е.А. и др. Использование антидепрессантов (коаксила и золофта) в комплексной терапии больных артериальной гипертензией с расстройствами аффективного спектра. Материалы научной конференции «Психиатрические аспекты общемедицинской практики». СПб, 2005. С. 105–106.
8. Недоступ А.В., Федорова В.И., Линевич А.Ю., Пухальская Т.Г., Торопина Г.Г. Тревожно-депрессивные и нейромедиаторные нарушения у больных гипертонической болезнью, влияние на них терапии ципрамилом // Терапевтический архив. 2005; 11: 55–62.
9. Недоступ А.В., Федорова В.И., Дмитриев К.В. Лабильная артериальная гипертензия пожилых пациентов, клинические проявления, состояние вегетативной регуляции кровообращения, подходы к лечению // Клиническая медицина. 2000; 78, 7: 27–32.
10. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М.: Медицина, 2000. 495 с.
11. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П. Феназепам. 25 лет в медицинской практике. М.: Наука, 2007. 381 с.
12. Линский И.В., Минко А.И., Самойлова Е.С., Минко А.А. Опыт применения этифоксина у больных с алкогольной зависимостью // Медицинская газета «Здоровая Украина». 2008; №10: 74–75.
13. Servant D., Graziani P.L., Moyses D. et al. Treatment of adjustment disorder with anxiety: efficacy and tolerance of etifoxine in a double-blind controlled study // Encephale. 1998; V. 24: 569–574.
14. Micallef J., Soubrouillard C., Guet F. et al. A double blind parallel group placebo controlled comparison of sedative and mnesic effects of etifoxine and lorazepam in healthy subjects // Fundam. Clin. Pharmacol. 2001; V. 15: 209–216.
15. Nguyen N., Fakra E., Pradel V. et al. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice // Hum. Psychopharmacol. 2006; V. 21, №3: 139–149.
16. Бородин В.И., Зубко В.Г. Широкие возможности применения нового анксиолитика Стрезам // Российский медицинский журнал. 2009; №11: 806–808.
17. Виничук С.М., Крылова В.Ю., Рогоза С.В. Тревожные расстройства с нарушением адаптации и методы их терапии // Междунар. неврол. журн. 2008; №2: 9–15.
18. Марута Н.А., Семикина Е.Е. Применение анксиолитической терапии в лечении соматоформной вегетативной дисфункции // Новости мед. и фарм. 2008; №5: 14–15.
19. Приходько В.Ю., Масленникова Н.А., Редько Л.А. Коррекция психосоматических расстройств в практике терапевта // Новости мед. и фарм. 2008; №4: 18–20.
20. Морозова О.Г., Киреев И.В. Коррекция вегетативных и тревожных нарушений в практике врача-интерниста // Новости мед. и фарм. 2007; №7: 6–7.
21. Бурчинский С.Г. Анксиолитики в кардиологической практике // Медицинская газета «Здоровая Украина». 2008; №11-1: 30–31.
22. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Язвенная болезнь: вопросы применения анксиолитиков в комплексной терапии // Медицинская газета «Здоровая Украина». 2009; №4: 32.
23. Палий И.Г., Резниченко И.Г., Севак Н.М. Психосоматические расстройства в гастроэнтерологической практике: особенности клинического течения и медикаментозной терапии // Новости мед. и фарм. 2007; №6.
24. Лисенко Г.И., Ткаченко В.И. Психоэмоциональные аспекты хронической боли у больных ревматоидным артритом // Медицинская газета «Здоровая Украина». 2008; №10: 66–67.
25. Андриющенко А.В., Бескова Д.А., Романов Д.В. Психотерапия генерализованной тревоги (опыт применения Стрезам и Атаракса) // Психические расстройства в общей медицине. 2010; №1.
26. Александровский Ю.А., Краснов В.Н., Незнамов Н.Г., Ромасенко Л.В. Эффективность этифоксина в сравнении с феназепамом при лечении пациентов с расстройствами адаптации (открытое рандомизированное контролируемое исследование) // Российский психиатрический журнал. 2010; №1: 80–84.

М.Г. БУБНОВА, В.Б. КРАСНИЦКИЙ  
Бета-адреноблокаторы в клинической практике

- Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004; 25: 1341–1362.
- Wellstein A., Palm D., Belz G.G. et al. Concentration kinetics of propranolol, bisoprolol and atenolol in humans assessed with chemical detection and a subtype-selective beta-adrenoceptor assay. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986; 8, Suppl. 11: S41–S45.
- ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2004; 110: e82–e292.
- Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ.* 1999; 1730–1737.
- Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Сивков В.И. и др. Применение селективного  $\beta$ -адреноблокатора биспролола у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. *Кардиология.* 2000; 9: 42–44.
- Сидоренко Б.А., Затеищиков Д.А., Евдокимова М.А.  $\beta$ -адреноблокаторы в практике кардиолога: место биспролола. *РМЖ.* 2005; 11: 775–779.
- DeMuinck E. et al. Bisoprolol pilot studies in myocardial infarction. *Cardiovasc Pharmacol.* 1990; 16 (Suppl 5): 196.
- Van de Ven LLM. et al. Safety of beta-blocker therapy with and without thrombolysis: a comparison of bisoprolol and atenolol in acute myocardial infarction. *Curr Ther Res.* 1996; 57: 313.
- ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC.* 2003; 41: 159–68.
- 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.
- Seccareccia F., Pannoza F., Dima F. et al. Heart rate as predictor of mortality: the MATISS project. *Am J Public Health.* 2001; 91: 1258–63.
- Okamura T., Hayakawa T., Kadowaki T. et al. NIPPONDATA80 Research Group. Resting heart rate and cause-specific death in a 16,5-year cohort study of Japanese general population. *Am Heart J.* 2004; 147: 1024–1032.
- Jouven X., Desnos M., Guerot C. et al. Predicting sudden death in the population: the Paris Prospective Study. *Circulation.* 1999; 99: 1978–1983.
- Headland U.E., Strauer B.E. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation.* 2001; 104(13): 1477–1482.
- von Arnim T. TIBBS Investigators. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *JACC.* 1995; 25: 231–238.
- Mancia G., Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the of the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *J Hypertension.* 2007; 26: 1105–1187.
- Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet.* 2004; 364: 1684–1689.
- Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet.* 2005; 366: 1545–1553.
- Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Серд. недост.* 2006; 7(3): 112–115.
- Лопатин Ю.М. Симпато-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе и возможности коррекции. *Серд. недост.* 2003; 4(2): 105–106.
- Скворцов А.А., Мареев В.Ю. Бета-блокаторы при хронической сердечной недостаточности: какой тип бета-адренергической блокады предпочесть? *Con med.* 2001; 3(2): 79–82.
- Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004; 25: 1341–1362.
- Преображенский Д.В., Павлова А.В., Тарькина Е.В. и др. Ингибиторы нейрогуморальных систем в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. *Cons med* 2005; 7(11): 929–935.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet.* 1999; 353 (9146): 9–13.
- Blaauw Y., Van Gelder I.C., Crijns HJGM. Treatment of atrial fibrillation. *Heart.* 2002; 88: 432–437.
- Бунин Ю.А., Федякин Л.Ф. Комбинированная профилактическая антиаритмическая фармакотерапия фибрилляции и трепетания предсердий. *Российский кардиологический журнал.* 2006; 6: 35–45.
- Аронов Д.М., Лупанов В.П. Исследование CURAGE: обезкураживают или воодушевляют его результаты? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2007; 7: 95–104.
- Dorow P., Bethge H., Tonnesmann U. Effect of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstruction lung disease and angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986; 31: 143–147.



# Литература

29. Bang L.E., Buttenschon L., Kristensen K.S. et al. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and nonsmoking hypertensives. *Circulation*. 1994; 90(1): 248–253.
30. Journath G., Nilsson P.M., Petersson U. et al. Hypertensive smokers have a worse cardiovascular risk profile than non-smokers in spite of treatment – a national study in Sweden. *Blood Press*. 2005; 14(3): 144–150.
31. Стаценко М.Е., Спорова О.Е., Беленкова С.В., Шилина Н.Н. Кардиоренальные взаимоотношения и качество жизни у больных пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью при длительном лечении карведилолом и бисопрололом. *Рац. фармакотер. в кардиолог.* 2005; 3: 11–16.
32. Viskin S., Kitzis I., Lev E. et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice. *JACC*. 1995; 25: 1327–1332.
33. Аронов Д.М., Красницкий В.Б., Бубнова М.Г. и соавт. Физические тренировки в комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных инцидентов (Российское кооперативное исследование). *Тер. архив*. 2006; 9: 33–38.
34. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и др. (от имени исследователей). Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (часть I). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010; 6: 47–56.
35. Eastaugh J.L., Calvert M.J., Freemantle N. Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. *Family Practice*. 2005; 22: 43–50.
36. Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B., for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (COPERNICUS). Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *NEJM*. 2001; 344 (22): 1651–1658.

## М.Г. БУБНОВА

Современная профилактика заболеваний, связанных с атеросклерозом: возможности статинов

1. Панченко Е.П. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия. *Атеротромбоз*. 2008; 1: 22–26.
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005; 4(1): 4–9.
3. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227–39.
4. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. J. Cardiovasc Prevention and Rehabilitation* 2007; 4 (Suppl. 2).
5. Российские рекомендации IV пересмотра. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. М., 2009.
6. Leeper N.J., Ardehali R., deGoma E.M., Yeidenreich P.A. Statin use in patients with extremely low-density lipoprotein levels is associated with improved survival. *Circulation*. 2007; 116: 613–618.
7. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. Pravastatin in elderly individuals at of vascular disease (PROSPER) randomized controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 1623–30.
8. Genest J., VcPherson R., Frohlich J. et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol*. 2009; 25 (10): 567–579.
9. McKenney J.M., Jones P.H., Adamczyk M.A. et al. Comparison of efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*. 2003; 19: 689–98.
10. Hunninghake D.B., Stein E.A., Bays H.E. et al. Rosuvastatin improves the atherogenic and artheroprotective lipid profile in patients with hypertriglyceridaemia. *Coron Artery Dis*. 2004; 15: 115–23.
11. Copin C., Davidson R., McTaggart F. et al. Rosuvastatin reduces MMP-9 and MMP-7 secretion by human monocyte-derived macrophages. *Int J Clin Pract*. 2002; 124 (Suppl): 7.
12. Betteridge D., Gibson M. Effect of rosuvastatin and atorvastatin on LDL-C and CRP levels in patients with type 2 diabetes: results of the ANDROMEDA study. *Atherosclerosis*. 2004; 5 (Suppl): 107 Abs M464.
13. Ridker P. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195–2207.
14. Crouse III J.R., Raichlen J.S., Evans G.W. et al. Effects of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial. *JAMA*. 2007; 297: 1344–53.
15. Nissen S.E., Stephen J.N., Sipahi I. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA*. 2006; 295: 1556–65.

И.В. ФОМИН, Д.С. ПОЛЯКОВ, Ю.В. БАДИН

ЭПОХА: артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца как основные причины ХСН

1. Ho K.K., Anderson K.M., Kannel W.B., Grossman W., Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993; 88: 107–15.
2. Kannel W.B. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham Study insights. *Eur Heart J* 1987; 8 (Suppl F): 23–6.
3. Katz A.M. Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart. *N Engl J Med*. 1990; 322: 100–10.
4. Killip T. Epidemiology of congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1985; 56: 2A–6A.
5. Manolio T.A., Baughman K.L., Rodeheffer R. et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop). *Am J Cardiol*. 1992; 69: 1458–66.
6. Kannel W.B., Plehn J.F., Cupples L.A. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J*. 1988; 115: 869–75.
7. Teerlink J.R., Goldhaber S.Z., Pfeffer M.A. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 1852–3.
8. Harlan W.R., Obermann A., Grimm R., Rosati R.A. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med*. 1977; 86: 133–8.
9. Mosterd A., Hoes A.W., Bruijine de M.C. et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1999; 20: 447–55.
10. Cleland JGF, Swedberg K., Follath F. et al. The IMPROVEMENT of heart failure survey. International variations in the aetiology of heart failure managed in primary care. *Eur J Heart Fail*. 2001; 3: S72. [Abstract].
11. McMurray J.J., Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000; 83: 596–602.
12. McKee P.A., Castelli W.P., McNamara P.M., Kannel W.B. The natural history of congestive heart failure: the Framingham Study. *N Engl J Med*. 1971; 285: 1441–6.
13. Sharpe N., Doughty R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction. *Lancet*. 1998; 352 (Suppl 1): 3–8.
14. Kannel W.B., Ho K., Thorn T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J*. 1994; 72: 3–9.
15. Kannel W.B., Castelli W.P., McNamara P.M., McKee P.A., Feinleib M. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure. The Framingham Study. *N Engl J Med*. 1972; 287: 781–7.
16. Yusuf S., Thom T., Abbott R.D. Changes in hypertension treatment and in congestive heart failure mortality in the United States. *Hypertension* 1989; 13: 174–9.
17. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Фомин И.В. и др. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН (ЭПОХА-ХСН). Сердечная недостаточность. 2003; №1, Т. 4: 17–18.
18. РМОАГ, ВНОК. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
19. Rose G., McCartney P., Reid D. D.: Self-administration of a questionnaire on chest pain and intermittent claudication. *Br J Prev Soc Med*. 1977; 31: 42–48.

М.Н. МАМЕДОВ, М.Н. КОВРИГИНА, Е.А. ПОДДУБСКАЯ

Метформин – единственный препарат для одновременной профилактики осложнений сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний

1. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabetes Medicine*. 2007; 24: 451–463.
2. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B., Heine R.J., Holman R.R., Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia*. 2006; 49: 1711–1721.
3. Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M., Mills D.J., Rohlf J.L. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med*. 1997; 103: 491–7.
4. Giannarelli R., Aragona M., Coppelli A., Del Prato S. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. *Diabetes Metab*. 2003; 29: 6S28–35.
5. Hundal R.S., Krssak M., Dufour S. et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2000; 49: 2063–9.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352: 854–65.
7. Salpeter S.R., Gyerber E., Pasternak G. et al. *Cochrane Database of systematic Reviews*; 2006: Issue 3.
8. DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999; 354: 617–21.
9. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393–403.
10. Stratton I.M., Holman R.R. The cardioprotective effects of metformin may not be dose-dependent. *Diabet Med*. 2003; 20 Suppl 2: A55.
11. Jones K.L., Arslanian S., Peterokova V.A., Park J-S., Tomlinson M.J. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2002; 25: 89–94.
12. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2000; 23: 381–9.



# Литература

Г.Я. МАСЛЕННИКОВА, Р.Г. ОГАНОВ

Кофе и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

1. WHO. Preventing chronic diseases: a vital investment. 2005.
2. Демографический ежегодник России. 2008: Стат. сб. Д 31 Росстат. М., 2008. 557 с.
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем. Кардиоваск тер профил. 2007; 6(8): 7–14.
4. Global Programme on Evidence for Health Policy; WHO, World health Report, 2002.
5. Кофе и здоровье: точка зрения практикующего врача. М.: Медиа Сфера, 2007; 2-е изд.: 82 с., илл.
6. Hakim A.A., Ross G.W., Curb J.D. et al. Coffee consumption in hypertensive men in older middle-age and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program. J Clin Epidemiol. 1998; 51(6): 487–94.
7. Adolfsson R., Svardstudd K., Tibblin G. 1913 men study – a longitudinal study of the development of stroke in a population. Scand. J Soc Med. 1977; 14: 122–7.
8. Grobbee D.E., Rimm E.B., Giovannucci E. et al. Coffee, caffeine, and cardiovascular disease in men. N Engl J Med. 1990; 323(14): 1026–32.
9. Thrift A.G., McNeil J.J., Forbes A., Donnan G.A. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. Stroke. 1996; 27(11): 2020–5.
10. Lopez-Garcia E., Rodriguez-Artalejo F., Rexrode K.M. et al. Coffee consumption and risk of stroke in women. Circulation. 2009; 119: 1116–23.
11. Mukamal K.J., Hallqvist J., Hammar N. et al. Coffee consumption and mortality after acute myocardial infarction: The Stockholm Heart Epidemiology Program. Am Heart J. 2009; 157: 495–501.
12. Svilaas A., Sakhi A.K., Andersen L.F. et al. Intakes of antioxidants in coffee, wine, and vegetables are correlated with plasma carotenoids in humans. J Nutr. 2004; 134: 562–7.
13. Andueza S., Manzocco L., Paz de Peña M. et al. Caffeic acid decomposition products: antioxidants or pro-oxidants? Food research International. 2009; 42: 51–5.
14. Fukushima Y., Ohie T., Yonekawa Y. et al. Coffee and Green Tea As a Large Source of Antioxidant Polyphenols in the Japanese Population. J Agric Food Chem. 2009; Article of ASAP. DOI:10.1021/jf8024 18j.
15. Serafini M., Testa M-F. Redox ingredients for oxidative stress prevention: the unexplored potentiality of coffee. Clinics in dermatol. 2009; 27: 225–9.
16. Papamichael C.M., Aznaouridis K.A., Karatzis E.N. et al. Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: the role of caffeine. Clin Sci. 2005; 109: 55–60.
17. Lopez-Garcia E., van Dam R.M., Qi L. et al. Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women. Am J Clin Nutr. 2006; 84: 888–93.
18. Zampelas A., Papagiatakos D.B., Pitsavos C. et al. Association between coffee consumption and inflammatory markers in healthy persons: the ATTICA study. Am J Clin Nutr. 2004; 80: 862–7.
19. Uiterwaal C.S., Verschuren W.M., Bueno-de-Mesquita H.B. et al. Coffee intake and incidence of hypertension. Am Clin Nutr. 2007; 85: 718–23.
20. Galeijnse J.H. Habitual coffee consumption and blood pressure: an epidemiological perspective. Vasc Health Risk Manag 2008; 4(5): 963–97.
21. Balk L., Hoekstra T., Twisk J. Relationship between long-term coffee consumption and components of the metabolic syndrome: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. Eur J Epidemiol. 2009; Published online 10 March 2009, Springer.
22. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B. et al. Expanding the decrease in the U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. The N Engl J Med. 2007; 356: 2388–98.
23. Zimmet P., Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. Nature. 2001; 414: 782–7.
24. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004; 27: 1047–53.
25. Zhang W., Lopez-Garcia E., Li T.Y. et al. Coffee consumption and risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality among men with type 2 diabetes. Diabetes Care Publish Ahead of Print, published online February 19, 2009.
26. Gyntelberg F., Ole Hein H., and Suadicani P., for the Copenhagen Male Study. Sugar in coffee or tea and risk of obesity: a neglected issue. Int Journal of Food Sciences and Nutrition 2009; 1-9, iFirst article. Downloaded by:{CoSIC}at :17:31 February 2009.
27. Louie J.C.Y., Atkinson F., Petocz P., Brand-Miller J.C. Delayed effects of coffee, tea and sucrose on postprandial glycemia in lean, young, healthy adults. Asia Pac J Clin Nutr. 2008; 17: 657–62.
28. Fukushima Y., Ohie T., Yonekawa Y. et al. Coffee and Green Tea As a Large Source of Antioxidant Polyphenols in the Japanese Population. J Agric Food Chem. 2009; Article of ASAP. DOI:10.1021/jf8024 18j.
29. Andueza S., Manzocco L., Paz de Peña M. et al. Caffeic acid decomposition products: antioxidants or pro-oxidants? Food res Internat 2009; 42: 51–5.



М.Г. БУБНОВА, Е.В. СЕЧЕНОВА, Д.М. АРОНОВ

Оценка эффективности ранней комплексной постстационарной реабилитации больных КБС после вмешательств на коронарных сосудах на диспансерно-поликлиническом этапе

1. Murray C.J., Lopez A.D., Jamison D.T. 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. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2003. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004.
4. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Отечественная сердечно-сосудистая хирургия (1995–2004 годы). М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2006.
5. Albrecht D. et al. Occupational rehabilitation after percutaneous transluminal coronary angioplasty – correlation with subjective and objective parameters. *Z kardiol.* 1995, 84(11): 885–91.
6. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Красницкий В.Б. и соавт. Современные методы реабилитации больных КБС на постстационарном (диспансерно-поликлиническом) этапе. Пособие для врачей. М., 2004.
7. Школа здоровья для больных КБС, перенесших ОКС или хирургические вмешательства на КА. Информационно-методические материалы для врачей. Под ред. Р.Г. Оганова. М., 2004.

Н.В. ПЕРОВА, М.А. ХУЧИЕВА

Растительные стерины и станола в профилактике болезней системы кровообращения

1. Martin M.J., Hulley S.B., Browner W.S. et al. Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361,622 men. *Lancet.* 1986; 11: 933–936.
2. Puska P. Successful strategies to influence national diets: the Finnish experience. *Zdrav Var.* 2003; 43: 191–196.
3. Grundy S.M. United States Cholesterol Guidelines 2001: expanded scope of intensive low-density-lipoprotein-lowering therapy. *Am J Cardiol.* 2001; 88 (suppl 2): 23J–27J.
4. Plat J., van Onselen E.N., van Heugten M.M., Mensink R.P. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur J Clin Nutr.* 2000; 54 (9): 671–677.
5. Weihrauch J.L., Gardner J.M. Sterol content of foods of plant origin. *J Am Diet Assoc.* 1978; 73: 39–47.
6. Kritchevsky D. Phytosterols. In: Kritchevsky D., Bonfield C. (eds). *Dietary Fiber in Health and Disease.* Plenum Press New York. NY. 1997: 235–243.
7. Glueck C.J., Speirs J., Tracy T. et al. Relationships of serum plant sterols (phytosterols) and cholesterol in 595 hypercholesterolemic subjects, and familial aggregation of phytosterols, cholesterol, and premature CHD in hyperphytosterolemic probands and their first-degree relatives. *Metabolism.* 1991; 40: 842–848.
8. Peterson D.W. Effect of soybean in the diet on plasma and liver cholesterol in chickens. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1951; 78: 143–147.
9. Sugano M.F., Kamo I., Ikeda I. et al. Lipid-lowering activity of fitostanol in rats. *Atherosclerosis.* 1976; 24: 301–309.
10. Lees A.M., Mok H.Y., Lees R.S. et al. Plant sterols as cholesterol-lowering agents: clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studies of sterol balance. *Atherosclerosis.* 1977; 28: 325–328.
11. Grundy S.M., Mok H.Y. Effect of low dose phytosterols on cholesterol absorption in man. In: Greten H (ed). *Lipoprotein Metabolism.* Springer-Verlag. Berlin, 1976: 112–118.
12. Plat J., Mensink P. Plant stanol and sterol esters in the control of blood cholesterol levels: mechanism and safety aspects. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (1A): 15D–22D.
13. Igel M., Giesa U., Lutjohann D., von Bergmann K. Comparison of the intestinal uptake of cholesterol, plant sterols, and stanols in mice. *J Lipid Res.* 2003; 44(3): 533–538.
14. Altmann S.W., Davis JHR, Zhu L.J. et al. Niemann-Pick CI Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 881–888.
15. Yu L., Hammer P.E., Li-Hawkins J. et al. Disruption of ABCG5 and ABCG8 in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99: 16237–16242.
16. von Bergmann K., Sudhop T., Lutjohann D. Cholesterol and plant sterols absorption: recent insights. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (1A): 10D.
17. Law M.R., Wald N.J., Thompson S.G. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ.* 1994; 308: 367–372.
18. Bhattacharyya A.K., Connor W.E. Beta-sitosterolemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters. *J Clin Invest.* 1974; 53: 1033–1043.
19. Salen G., Shefer S., Nguyen L. et al. Sitosterolemia. *J Lipid Res.* 1992; 33: 945–955.
20. Berge K.E., von Bergmann K., Lutjohann D. et al. Heritability of plasma noncholesterol sterols and relationship to DNA sequence polymorphism in ABCG5 and ABCG8. *J Lipid Res.* 2002; 43: 486–494.
21. Nguyen L.B., Shefer G., Salen G. et al. A molecular defect in hepatic cholesterol biosynthesis in sitosterolemia with xanthomatosis. *J Clin Invest.* 1990; 86: 923–931.

## Литература

22. Patel M.D., Thompson P.D. Phytosterols and vascular disease. Review. *Atherosclerosis*. 2006; 186: 12–19.
23. Belamarich P.F., Deckelbaum R.J., Starc C.J. et al. Response to diet and cholestyramine in patient with sitosterolemia. *Pediatrics* 1990; 86: 977–981.
24. Subhop T., Gottwald B.M., von Bergmann K. Serum plant sterols as a potential risk factor for CHD. *Metabolism*. 2002; 51: 1519–1521.
25. Assman G., Gullen P. Elevation of plasma sitosterol concentration is associated with an increased risk for coronary events in the PROCAM study. *Suppl IV. Circ.* 2003; 108: 730.
26. Mellies M.J., Ishikawa T.T., Glueck C.J. Phytosterols in aortic Tissue in adults and infants. *J Lab Clin Med.* 1976; 88:914–921.
27. Salen G., Horak I., Rothkopf M. et al. Lethal atherosclerosis associated with abnormal plasma and tissue sterol composition in sitosterolemia with xanthomatosis. *J Lipid Res.* 1985; 26: 1126–1133.
28. de Jong A., Plat J., Hoeks AP, Mensink RP. Effects of long-term plant sterol or stanol ester consumption on endothelial function and arterial stiffness in patients on statin treatment. *Atherosclerosis*. 2007; 8: 1.
29. Katan M.B., Grundy S.M., Jones P. et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 965–978.
30. Anttolainen M., Luoto R., Uutela A. et al. Characteristics of users and nonusers of plant stanol ester margarine in Finland: an approach to study functional foods. *J Am Diet Assoc.* 2001; 101: 1365–1368.
31. Wilund K.R., Yu I, Xu F. et al. No association between plasma levels of plant sterols and atherosclerosis in mice and men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 2326–2332.
32. Miettinen T.A., Puska P., Gylling H. et al. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1308–1312.
33. Vanhanen H.T., Blomquist S., Ehnholm C. et al. Serum cholesterol, cholesterol precursors and plant sterols in hypercholesterolemic subjects with different apo E phenotypes during dietary sitostanol treatment. *J Lipid Res.* 1993; 34: 1535–1544.
34. Vanhanen H.T., Hajander J., Lehtovirta H., Miettinen T.A. Serum levels, absorption efficiency, faecal elimination and synthesis of cholesterol during increasing doses of dietary sitostanol esters in hypercholesterolaemic subjects. *Clin Sci (Lond.)* 1994; 87: 61–67.
35. Miettinen T.A., Vanhanen H.T. Dietary sitostanol related to absorption. Synthesis and serum level of cholesterol in different apolipoprotein phenotypes. *Atherosclerosis*. 1994; 105: 217–226.
36. Miettinen T.A., Puska P., Gylling H. et al. Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a mildly hypercholesterolemic population. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1308–1312.
37. Hansel B., Nicolle C., Lalanne F. et al. Effect of low-fat, fermented milk enriched with plant sterols on serum lipid profile and oxidative stress in moderate hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 790–796.
38. Mannarino E.M., Pirro M., Corièse C. et al. Effects of a phytosterol-enriched dairy product on lipids, sterols and 8-isoprostane in hypercholesterolemic patients: A multicenter Italian study. *Nutr. Metabol Cardiovasc Dis.* 2008; 20: 1–7.
39. Plana N., Nicolle C., Ferre R. et al. Plant sterol-enriched fermented milk enhances the attainment of LDL-cholesterol goal in hypercholesterolemic subjects. *Eur J Nutr.* 2008; 47: 32–39.
40. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Марцевич С.Ю. Клиническое исследование «функционального» кисло-молочного продукта питания, обогащенного растительными стеринами. *Consilium Medicum.* 2008; 10, №5: 158–163.
41. Grundy S.M. Stanol esters as a component of maximal dietary Therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III report. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (1A): 47D–50D.
42. Wilund K.R., Yu I, Xu F. et al. No association between plasma levels of plant sterols and atherosclerosis in mice and men. *Arterioscler Tromb Vasc Biol.* 2004; 24: 2326–2332.
43. Fassbender K., Lutjohann D., Miranda G. et al. Moderately elevated plant sterol levels are associated with reduced cardiovascular risk – The LASA study. *Atherosclerosis*. 2008; 196: 283–288.

В библиотеку  
специалиста

*Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Красницкий В.Б.*

**Реабилитация больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств на постстационарном (диспансерно-поликлиническом) этапе / Под ред. проф. Д.М. Аронова и проф. Д.Г. Иоселиани. М., 2010.**

*Рекомендовано Учебно-методическим объединением по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве учебного пособия для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей*

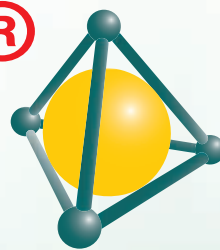
В учебном пособии представлен современный метод комплексной программы реабилитации, включая физические тренировки и методы вторичной профилактики больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств.

Издание предназначено для интернов, ординаторов и врачей, получающих дополнительное профессиональное образование по терапии, кардиологии, общей врачебной практике (семейной медицине), реабилитологии и лечебной физкультуре.

таблетки 5/10/20 мг № 30

# Берлиприл®

эналаприла малеат



**Стабильность –  
признак мастерства!**

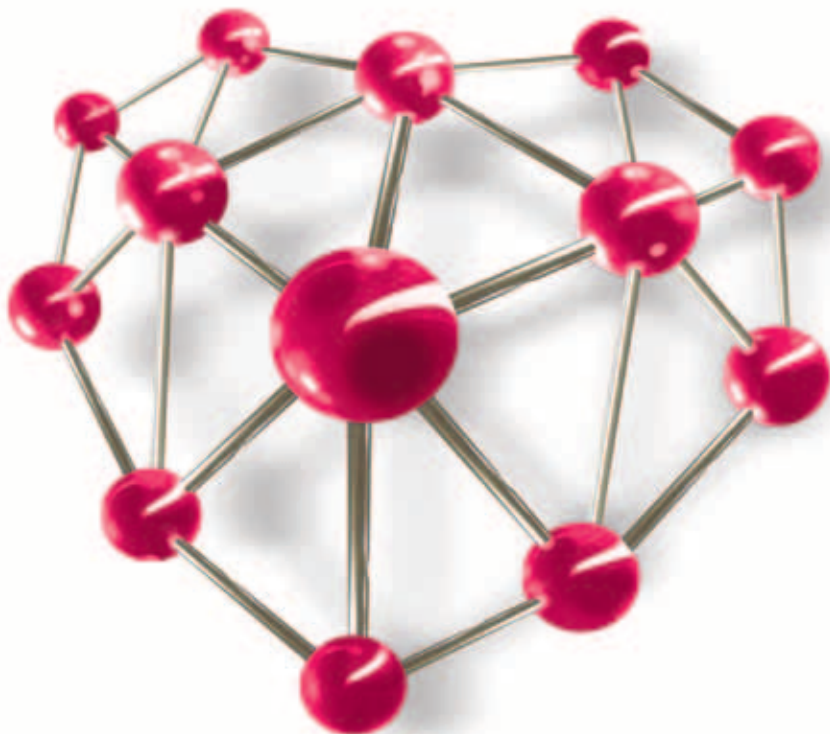


Рег. уд.: П № 012342/01, П № 015007/01-2003, П № 015000/01-2003

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

# МИЛДРОНАТ®

Антиишемическое средство,  
корректирующее метаболизм



## Сердце под защитой

- Выраженная противоишемическая и антиангинальная активность<sup>1</sup>
- Доказанная эффективность и безопасность<sup>2</sup>
- Достоверное снижение количества приступов стенокардии и потребности в нитратах<sup>3</sup>
- Доказанное нейротрофическое действие, что положительно влияет на двигательные и когнитивные функции больных дисциркуляторной энцефалопатией<sup>4</sup>
- Доступная стоимость курсового лечения и удобный режим дозирования

1 Марцевич, С. Ю., Н. П. Кутишенко, et al. (2005). «ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ МИЛДРОНАТОМ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ». Кардиоваскулярная терапия и профилактика 4 (4 (приложение)): 205-206.

2 Сергиенко, И. В., В. В. Кухарчук, et al. (2007). «Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 3: 10-14.

3 Шабалин, А. В., Ю. И. Рагино, et al. (2006). «Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 3: 32-36.

4 Суслина, З. А. и соавт. (2007) «Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность Милдроната». Врач 4

**phs** Фармстандарт

Эксклюзивный дистрибутор

ОАО "Фармстандарт"

Россия, г.Долгопрудный, Лихачевский пр-д, д.56

Тел./факс: +7 (495) 970-00-30/32

П №016028/01

П №016028/02

ЛС-001115

**Grindex**