

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

49
2013

*кардиология
и ангиология №4*

Тема номера:
алкоголь и заболевания
сердечно-сосудистой системы

Алкоголь: друг или враг?

Алкогольная кардиомиопатия как частный случай дилатационной кардиомиопатии

Особенности ведения пациентов с сердечно-сосудистыми нарушениями и с алкогольной зависимостью, прекративших употреблять алкоголь

Поражение сердца при алкогольном циррозе печени

Опыт применения нейротропной терапии для коррекции клинических проявлений алкогольной полиневропатии и миопатии

Оптимизация фармакотерапии терапевтических больных с хронической алкогольной интоксикацией

Медицинский форум

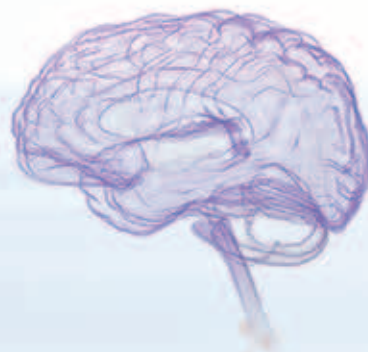
Антикоагулянты в практике аритмолога



Первый таблетированный прямой ингибитор Ха фактора



Простая и удобная профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения



ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- Эффективная защита от инсульта и системной эмболии¹
- Подходит для пациентов с сердечно-сосудистым риском¹
- Защита с первого дня лечения

УДОБСТВО

- 1 таблетка 1 раз в сутки
- Не требует подбора дозы
- Не требует мониторинга свертывания крови, ограничений в диете

Более подробная информация на сайтах: www.xarelto.com и www.thrombosisadviser.com

КСАРЕЛТО®: Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**: – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**: повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (энксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апикабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболванения печени, протекающие с уровнем ривароксабана в плазме крови; – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 15 мл/мин); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ**: – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови; – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин); – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); – у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром) вследствие увеличения риска развития кровотечений. – Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**: Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, диарея, рвота, периферические отеки, повышение активности трансаминаз, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), избыточная гематома при ушибе, головноекружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, гипотензия, гематома. **Регистрационный номер**: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 29.08.2013. **Производитель**: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению. *150 Лет Наука Для Лучшей Жизни. **15 мг для пациентов со сниженной функцией почек (клиренс креатинина 49–30 моль/л). 1, Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365 (10):883-891.

ЗАО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202
www.bayerhealthcare.ru



150 Years
Science For A Better Life®

Содержание

Тема номера: алкоголь и заболевания сердечно-сосудистой системы

- Профессор Ю.П. СИВОЛАП: «Кардиолог должен уметь выявлять пациентов с алкогольной зависимостью и помогать им» 4
- О.Д. ОСТРОУМОВА
Алкоголь: друг или враг? 8
- С.Н. ТЕРЕЩЕНКО, И.В. ЖИРОВ
Правомочен ли знак равенства между алкогольной и дилатационной кардиомиопатией? 16
- А.С. АКСЕЛЬРОД, А.Л. СЫРКИН
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с алкогольной зависимостью, прекративших употреблять алкоголь 22
- И.А. КОМИССАРЕНКО, Е.В. ГОЛОВАНОВА, И.А. КОЛЕЧКИНА, И.Е. ТРУБИЦЫНА, М.Г. ГУСЕЙНЗАДЕ
Поражение сердца при алкогольном циррозе печени 34
- О.Е. ЗИНОВЬЕВА, Н.С. ЩЕГЛОВА
Нервно-мышечные нарушения при хронической алкогольной интоксикации у женщин 40
- А.Л. ВЁРТКИН, П.М. ВОЛОБУЕВ
Оптимизация фармакотерапии хронической алкогольной интоксикации у соматических больных 47

Медицинский форум

- V Всероссийский съезд аритмологов
Сателлитный симпозиум компании «Байер»
Антикоагулянты в практике аритмолога 54

ISSN 2307-3586

Editor-in-chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

M.G. BUBNOVA, A.I. CHESNIKOVA,

I.I. CHUKAYEVA, D.V. DUPLYAKOV,

A.S. GALYAVICH, S.R. GILYAREVSKY,

Zh.D. KOBALAVA, G.V. MATYUSHKIN,

V.B. MYCHKA, D.V. NEBIERIDZE,

S.V. NEDOGODA, V.E. OLEYNIKOV,

Ye.P. PANCHENKO, V.I. PODZOLKOV,

Zh.M. SIZOVA, V.V. SKIBITSKY,

R.I. STRYUK, V.S. ZODIONCHENKO

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

O. AVDEYEVA

med3@webmed.ru

Managing editor

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

Contents

Issue subject: Alcohol and cardiovascular diseases

- Professor Yu.P. SIVOLAP: 'Cardiologist should be able to detect and manage alcohol dependent patients' 4
- O.D. OSTROUMOVA
Alcohol – friend or enemy? 8
- S.N. TERESHCHENKO, I.V. ZHIROV
Do alcoholic and dilated cardiomyopathies amount to the same thing? 16
- A.S. AKSELROD, A.L. SYRKIN
Cardiovascular disorders and their correction in alcohol dependent patients after cessation of excessive alcohol intake 22
- I.A. KOMISSARENKO, Ye.V. GOLOVANOVA, I.A. KOLECHKINA,
I.Ye. TRUBITSYNA, M.G. GUSEYNZADE
Cardiac damage in alcoholic liver cirrhosis 34
- O.Ye. ZINOVYEVA, N.S. SHCHEGLOVA
Neuromuscular disorders in women with chronic alcohol abuse 40
- A.L. VYORTKIN, P.M. VOLOBUYEV
Optimized pharmacotherapy of chronic alcohol intoxication in somatic patients 47

Medical forum

- V Russian National Arrhythmology Congress
Satellite Symposium sponsored by 'Bayer'*
Anticoagulants in the management of arrhythmia 54



III D EURASIAN CONGRESS OF CARDIOLOGY

**Moscow, Russia
February 20-21, 2014**

www.cardioweb.ru



Профессор Ю.П. СИВОЛАП: «Кардиолог должен уметь выявлять пациентов с алкогольной зависимостью и помогать им»



Алкоголизм считается одним из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Серьезность ущерба, наносимого алкоголизмом здоровью россиян, – общеизвестный факт, а необходимость борьбы с этим злом декларируется на самом высоком уровне. Тем не менее на протяжении десятилетий статистика остается неутешительной. О принятых в мире и в нашей стране подходах к борьбе с алкоголизмом, а также о роли врача – терапевта, кардиолога, гастроэнтеролога, нарколога – в помощи пациенту, страдающему алкогольной зависимостью или просто злоупотребляющему алкоголем, – в беседе с известным врачом-наркологом, д.м.н., профессором кафедры психиатрии и медицинской психологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Юрием Павловичем СИВОЛАПОМ.



Актуальное интервью

– **Считается, что Россия – одна из самых пьющих стран мира. Так ли это?**

– Распространенность алкоголизма в мире оценивается в диапазоне от 2% до 10%. Сегодня в России потребление алкоголя на душу населения достигает 17 литров абсолютного спирта в год. Однако это не такая уж «демоническая» цифра, от нас не сильно отстают Литва, Латвия, Эстония, Германия, Великобритания. Впрочем, Европа вообще считается самым пьющим континентом планеты. Тем не менее в странах, где потребление алкоголя на душу населения такое же, как и в России, значительно меньше случаев сердечно-сосудистых катастроф, вызванных злоупотреблением алкоголем, да и в целом смертность от алкоголизма намного ниже. В первую очередь это обусловлено тем, что там нет так называемых брутальных форм потребления алкоголя, чем отличаемся мы, россияне, склонные к крайностям. В этой связи показателен пример Финляндии, которой до недавнего времени была свойственна та же модель потребления алкоголя, что и нам. Если судить по такому серьезному индикатору, как белая горячка, в последние годы потребление алкоголя в Финляндии резко сократилось. И произошло это благодаря последовательной противоалкогольной государственной политике. В Финляндии действует монополия на продажу алкоголя. Им могут торговать всего несколько магазинов в стране и лишь несколько часов в каждый день, в праздники же продажа алкоголя вовсе запрещена. При этом полностью отсутствует бутлегерство.

– **Причина негативных последствий злоупотребления алкоголем, наверное, не только в низкой культуре питья, но и в системе оказания помощи больным алкоголизмом?**

– Действительно, во многих странах больным алкоголизмом начинают помогать на ранних

этапах, и до белой горячки они просто не допиваются. У нас же из-за плохо развитой сети оказания помощи больным алкоголизмом зачастую имеют место тяжелые последствия злоупотребления алкоголем. Возьмем, к примеру, такой показатель, как алкогольная смертность. Так, в США с численностью населения 309 млн человек ежегодно регистрируются в среднем 85 тысяч алкогольных смертей, а в России с численностью населения 143 млн человек – 600 тысяч, то есть в США смертность на душу населения от причин, связанных со злоупотреблением алкоголем, в 15 раз ниже, чем в России. Что касается относительных показателей, то во всем мире алкогольный урон составляет примерно 3–5% от общего количества смертей. У нас же, по данным профессора Александра Викентьевича Немцова, почти каждая третья мужская смерть (29%) и почти каждая пятая женская смерть (17%) так или иначе связаны с приемом алкоголя.

– **С чем, на Ваш взгляд, связан рост женского алкоголизма, который, как бытует мнение, лечится труднее, чем мужской?**

– С изменением ролевых функций в обществе. Если женщина самостоятельна, занимается своим делом, не зависит от мужа, то у нее и образ жизни, и социальное поведение нередко мужские. Алкоголизм, вне зависимости от пола, вообще вылечить не просто. У женщин алкоголизм, действительно, часто протекает тяжелее, чем у мужчин, потому что у женщин гораздо чаще возникают веские психологические причины для злоупотребления алкоголем. Несмотря на то что женщины более ответственны и раньше обращаются за лечением, его результаты хуже, что объясняется наличием у них психиатрической коморбидности. Так, у пьющих женщин в два раза чаще, чем у мужчин, отмечаются депрессии и суициды.

Во всем мире, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, для лечения алкогольной зависимости принято использовать три лекарственных препарата с доказанной клинической эффективностью – это дисульфирам, акампросат, налтрексон.

– **Может ли алкоголь обладать кардиопротективным свойством?**

– Существует точка зрения, что у людей, умеренно пьющих, реже развиваются ишемическая болезнь сердца, болезнь Альцгеймера, пограничные психические расстройства. Словом, алкоголь в маленьких дозах – это кардиопротектор, нейропротектор, психопротектор. Не отрицая этого факта, я допускаю возможность других причинно-следственных связей. Не исключено, что нормативное потребление алкоголя, более низкий риск развития ишемической болезни сердца характерны именно для гармоничного человека с благоприятным душевным складом.

На практике врачам-наркологами, как и врачам других специальностей, обычно приходится иметь дело с негативными последствиями злоупотребления алкоголем. А сердечно-сосудистая система, наряду с печенью и поджелудочной железой, наиболее восприимчива к токсическим эффектам алкоголя. Самое частое и характерное осложнение алкоголизма – вовсе не кардиомиопатия, а артериальная гипертензия. Доказана связь между употреблением алкоголя и повышением артериального давления. Если человек злоупотребляет алкоголем и имеет наследственную предрасположенность к болезни сердца и сосудов, то риск развития эссенциальной гипертензии становится очень высоким.



Актуальное интервью

– **Каковы стандарты лечения алкоголизма и насколько они эффективны?**

– Это очень больной вопрос для отечественной наркологии. Во всем мире, в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для лечения алкогольной зависимости принято использовать три лекарственных препарата с доказанной клинической эффективностью – это дисульфирам, акампросат, налтрексон. Скоро появится и четвертый препарат – налмефен, который уже применяется в странах Евросоюза. Наш российский стандарт включает 125 препаратов, совершенно разных по качеству, большая часть из которых имеют весьма сомнительные свойства. Например, настойки трав с недоказанными свойствами или малоизученные нейролептики последнего поколения. Только в нашей стране для лечения алкогольной зависимости применяются психотропные средства. Это неверный подход, потому что антипсихотики изобретены для лечения шизофрении и симптоматических психозов, для чего они и применяются. Один из самых авторитетных в мире экспертов в области лечения алкогольной зависимости, наш германский коллега, доктор Карл Манн провел метаанализ нескольких исследований и показал, что нейролептики и антипсихотики в лучшем случае не влияют на течение алкогольной зависимости, а в худшем случае, и довольно часто, усугубляют течение болезни. В частности потому, что нейролептики, например, плохо влияют на когнитивную функцию. Многочисленные другие иссле-

дования представляют сходные результаты.

Таким образом, наши лечебные подходы противоречат рекомендациям ВОЗ, согласно которым именно вышеназванная триада относится к препаратам первой линии для лечения алкогольной зависимости. К сожалению, мы до сих пор находимся в плену архаичных представлений, основанных на давно устаревших теориях и не подкрепленных доказательствами. Мне бы хотелось, чтобы отечественные врачи следовали в своей работе в первую очередь стандартам ВОЗ и зарубежным профильным руководствам, читали как можно больше зарубежных статей, в которых содержатся данные современных научных исследований, и кохрейновских обзоров, как наиболее надежных источников медицинской информации.

– **Как правило, сами больные не склонны признавать у себя алкогольную зависимость и не обращаются за профессиональной помощью...**

– Действительно, пациенты зачастую стыдятся своей алкогольной зависимости, надеясь, что смогут ее преодолеть самостоятельно. Многие больные не идут в наркологическую или психиатрическую клинику, опасаясь стигматизации. Таким больным, прежде чем начать лечение, необходимо преодолеть психологический барьер.

Однако, учитывая высокие показатели алкогольной смертности в стране, больным с алкогольной зависимостью необходимо предлагать лечение как можно раньше. В этой связи очень важно, чтобы врачи других специальностей – не только наркологи – занимались выявлением и лечением алкогольной зависимости. Тем более что такие пациенты обращаются с сопутствующими заболеваниями к терапевтам, гастроэнтерологам, кардиологам. Если больной с алкогольной зависи-

мостью поступает в кардиологическую клинику, он, как правило, не декларирует свой алкоголизм, но наличие у него в течение 2–3 дней (а именно столько дней в среднем протекает неосложненная отмена алкоголя) преходящей артериальной гипертензии, тахикардии, раздражительности, нарушения сна должно настоятельно возбудить кардиолога. Возможно, пациент поступил в состоянии похмелья, которое нужно корректировать, потому что нелеченый синдром отмены алкоголя чреват развитием алкогольного делирия, или белой горячки. А белая горячка даже в лучших клиниках мира дает 5–8% летальных исходов.

Таким образом, кардиологи должны помогать больным в решении алкогольной проблемы, нередко становящейся причиной сердечно-сосудистых заболеваний, которые невозможно кардинально излечить без устранения этого фактора.

В преодолении психологического барьера большое значение имеет деликатное и благожелательное поведение врача. Алкогольная зависимость, что бы ни думали о ней обыватели, – это болезнь, а не проявление распушенности. Оказание помощи больным алкоголизмом требует демонстрации сочувствия и поддержки, точно так же, как и при любых других расстройствах. Алкогольная зависимость является болезнью мозга и имеет очевидную нейробиологическую основу – у больных нарушены профили активности ключевых нейромедиаторов, выявляются функциональные и даже морфологические изменения префронтальной коры и других структур головного мозга. Осуждать пациента с алкогольной зависимостью за то, что он не может «взять себя в руки», – это ровно то же самое, что осуждать больного сахарным диабетом за то, что тот не в состоянии усилием воли преодолеть гипергликемию. ☺

Алкогольная зависимость, что бы ни думали о ней обыватели, – это болезнь, а не проявление распушенности.



Уважаемые господа!

Приглашаем вас принять участие в работе XI Международного конгресса по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим 2014», который пройдет с 27 февраля по 1 марта 2014 г.

Место проведения конгресса:

г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 14, гостиница Park Inn by Radisson «Прибалтийская».

Получить информацию о конгрессе, зарегистрироваться для участия и подать научные тезисы вы можете на сайте www.cardiostim.ru. Прием тезисов осуществляется только в электронном виде через сайт конгресса.

В рамках конгресса состоятся сателлитные симпозиумы компаний-производителей и мастер-классы, будет работать выставка производителей медицинской техники, оборудования и лекарственных препаратов.

Если ваша компания заинтересована в представлении своей продукции на выставке, просим вас связаться с официальным сервис-агентом конгресса и выставки ООО «МедЭкспо» по телефонам:

+7 495 722 9685 / +7 985 774 4929 / assistant@cardiostim.ru / Контактное лицо: **Мажарова Анастасия**

Научная тематика конгресса:

- Нарушения ритма сердца (общие вопросы)
- Методы функциональной диагностики
- Чреспищеводные и эндокардиальные электрофизиологические исследования
- Имплантируемые устройства (электрокардиостимуляция, сердечная ресинхронизирующая терапия, кардиовертеры-дефибрилляторы)
- Катетерная абляция
- Нейрокардиология, вариабельность сердечного ритма
- Медикаментозное лечение аритмий
- Аритмии сердца у детей
- Хирургия сердца
- Диспластическое сердце
- Нейрокардиогенные обмороки
- Сердце при стрессовых воздействиях
- Эндоваскулярная хирургия
- Организация аритмологической службы
- Социально-экономические вопросы, экспертиза и реабилитация
- Экспериментальные исследования
- Электроника в медицине
- Сестринское дело в аритмологии, кардиологии

Адрес организационного комитета: 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, ГКБ № 31, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС. +7 812 235 2416 / cardiostim@cardiostim.ru

27.02. - 01.03.2014

«КАРДИОСТИМ» XI Международный конгресс по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца

Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции Северо-Западное отделение РАМН / Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга



ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава
России, кафедра
факультетской
терапии
и профболезней

ГБОУ ВПО «Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России,
кафедра клинической
фармакологии
и пропедевтики
внутренних болезней

Алкоголь: друг или враг?

О.Д. Остроумова

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова, ostroumova.olga@mail.ru

В статье обсуждается взаимосвязь между дозой, типом потребления алкоголя и риском развития ишемической болезни сердца, инсульта (ишемического и геморрагического), гипертонической болезни. Приведены рекомендации по количеству безопасного употребления алкоголя для минимизации риска коронарных и цереброваскулярных осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, инсульт, артериальное давление, алкоголь

Особенности потребления алкоголя в России. Алкоголь и ИБС

Многочисленные исследования причин высокой смертности российского населения подтвердили отрицательную роль избыточного потребления алкоголя [1, 2]. Так, в Российской Федерации смертность мужчин, обусловленная алкоголем, в 5 раз выше аналогичного показателя в Западной Европе [3]. Однако в целом совокупное потребление алкоголя в России, хотя и превышает показатели развитых стран, но не настолько, чтобы объяснить различия в показателях смертности и продолжительности жизни [4]. Действительно, алкогольная смертность в расчете на литр потребления в России существенно превышает аналогичные показатели Западной Европы [3]. В качестве основных

причин выделяют специфическую структуру потребления алкогольных напитков в нашей стране (большая доля крепких напитков), северный тип потребления алкоголя (большие дозы за короткое время), а также традиционно низкий уровень критичности российских граждан к состоянию собственного здоровья [5].

В структуре различных причин смертности больных алкоголизмом основное место занимают смертельные исходы от соматических заболеваний – 58% [6], тогда как насильственная смерть (травмы, отравления, случайные утопления) имеет место в 22% случаев, смертельные исходы от психических расстройств (алкогольные психозы) – в 2,5%, суициды – в 2,1% случаев [6]. Эти данные получены на основе анализа 5122 случаев смерти больных

алкоголизмом по данным наркологической службы [6]. В свою очередь, среди соматической патологии, ставшей причиной смерти больных алкоголизмом, заболевания сердечно-сосудистой системы (острый инфаркт миокарда, острая сердечно-сосудистая недостаточность) занимают 2-е место – 16% (рисунок) [6].

Сверхвысокое потребление алкоголя в России – это около 30% смертности мужчин и 15% – женщин [7]. Сверхвысокое потребление алкоголя в России приводит к преждевременной, потенциально предотвратимой смерти около 500 тысяч человек ежегодно (!) [7]. В структуре смертности российского населения первое место занимает смертность от ишемической болезни сердца (ИБС). По данному показателю мы, к сожалению, опережаем большинство стран мира [8]. Какова же взаимосвязь между риском развития ИБС, в том числе приводящей к смерти, и алкоголем?

Абсолютно доказан факт, что даже умеренное и тем более избыточное потребление алкоголя повышает риск смерти от ИБС. Так, S. Costanzo и соавт. [9] провели метаанализ 8 исследований, в которых в общей сложности принял участие 16 351 больной с ИБС. Было выявлено увеличение риска



смерти от ИБС при употреблении более 26 г алкоголя в сутки. В то же время широко известны данные о том, что взаимосвязь между потреблением алкоголя и смертностью от ИБС имеет вид J-образной кривой, то есть лица, которые употребляют небольшое количество алкоголя, имеют меньший риск смерти от ИБС, чем совсем не пьющие, а лица, употребляющие умеренное или чрезмерное количество алкоголя, – больший риск по сравнению с непьющими [9, 10]. В цитируемом выше метаанализе употребление алкоголя в дозе 5–26 г в сутки ассоциировалось с достоверно меньшей смертностью от ИБС, а более 26 г – с большей [9]. Тем не менее, на наш взгляд, ни в коем случае нельзя считать доказанной пользу малых доз алкоголя. Подчеркнем: положительное влияние малых доз алкоголя на течение ИБС было получено в работах, в которых изучали употребление вина, а не крепких спиртных напитков [10]. В России же в структуре потребления алкоголя доминируют именно крепкие спиртные напитки [5]. По данным Росстата за 2011 г., крепкие напитки составили 54,5% в структуре потребления алкоголя, тогда как вино – всего лишь 13,2%. Для сравнения: во Франции при том же примерно потреблении алкоголя на душу населения смертность от ИБС значительно меньше, чем в нашей стране. Возможно, это связано с тем, что 62% потребляемого алкоголя во Франции составляет вино, а крепкие напитки – 20% [5, 11]. В этой связи для России наиболее интересен опыт стран Северной Европы, тип потребления алкоголя в которых до недавнего времени был близок российскому (употребление в большей степени крепких спиртных напитков). В Исландии, Финляндии, Норвегии и Швеции в 1980–90-е гг. произошли кардинальные изменения в структуре потребления алкоголя – потребление крепких спиртных напитков значительно уменьшилось: на 1,5 литра чистого алкоголя на человека в Норвегии, на 2 литра в Исландии и Финлян-

дии и почти на 3 литра в Швеции [11]. В то же время совокупное потребление алкоголя не уменьшилось и даже немного выросло, поскольку произошло замещение потребления крепких спиртных напитков вином и пивом. В результате эти страны перешли из разряда стран с преимущественным потреблением крепких спиртных напитков к странам с преимущественным потреблением пива. Изменение структуры потребления алкоголя, не будучи единственной причиной увеличения продолжительности жизни в странах Северной Европы, безусловно, оказало положительное влияние на снижение смертности и рост продолжительности жизни в этих странах [11]. Следует отметить, что переключение с преимущественного потребления крепких алкогольных напитков на потребление пива или вина само по себе не гарантирует снижение риска смерти. Еще одним решающим фактором, не менее важным, чем количество употребляемого алкоголя, является тип потребления алкоголя: для России характерен так называемый северный тип – большие дозы за короткое время [5]. В метаанализе, проведенном V. Vagnardi и соавт., было показано, что периодическое потребление больших доз алкоголя полностью нивелирует положительные эффекты алкоголя на сердечно-сосудистый риск [12]. Результаты другого метаанализа свидетельствуют о том, что если человек регулярно потребляет небольшие дозы алкоголя, но на этом фоне периодически (один и более раз в месяц) употребляет алкоголь в значительных количествах, то риск ИБС у него достоверно повышается по сравнению с лицами без склонности к подобным эпизодическим излишествам [13]. Следовательно, употребление алкоголя в больших дозах, преимущественное потребление крепких спиртных напитков и паттерн употребления алкоголя по типу «большие дозы за короткое время» повышают риск ИБС, в том числе приводящей к смерти.

Алкоголь и инсульт

Сосудистые заболевания мозга, прежде всего инсульты, занимают второе место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) и в общей смертности населения (23,4%) [8]. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения, треть перенесших его больных нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, лишь каждый пятый может вернуться к трудовой деятельности [14]. Стоимость лечения одного больного, перенесшего инсульт, включая стационарное лечение, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, составляет в нашей стране 127 тыс. рублей в год, то есть общая сумма прямых расходов, связанных с инсультом (из расчета 499 тыс. случаев в год), составляет 63,4 млрд рублей [14]. Непрямые расходы, оцениваемые по потере внутреннего валового продукта страны из-за преждевременной смертности, инвалидности и временной нетрудоспособности населения вследствие инсульта, составляют в России около 304 млрд рублей в год [14]. Доказано, что чрезмерное употребление алкоголя может привести к развитию инсульта. В ходе различных исследований были получены убедительные доказательства того, что злоупотребление алкоголем является одним из основных факторов риска развития инсульта всех типов [15, 16]. Результаты большинства проведенных исследований предполагают наличие J-образной связи между употреб-

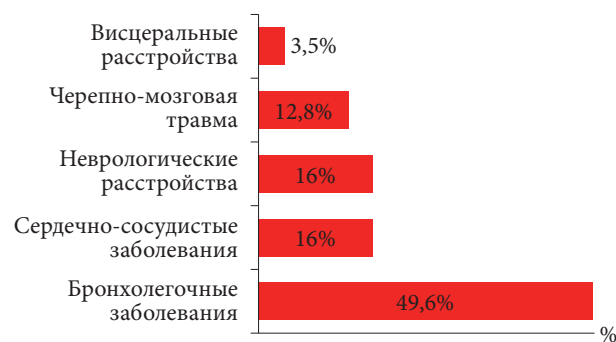


Рисунок. Роль различных соматических заболеваний в структуре смертности больных алкоголизмом



лением алкоголя и общим риском развития инсульта или риском развития ишемического инсульта, при наличии защитного эффекта у людей, потребляющих алкоголь в малых или умеренных дозах, и повышенного риска у людей, злоупотребляющих алкоголем [15, 16]. Напротив, существует линейная связь между употреблением алкоголя и риском развития геморрагического инсульта [17, 18].

Недавно проведенное проспективное когортное исследование с участием 43 685 мужчин из исследования здоровья медицинских

работников (Health Professionals Follow-up Study) и 71 243 женщин из исследования здоровья медицинских сестер (Nurses' Health Study) показало, что употребление алкоголя имеет J-образную связь с риском развития инсульта [19]. У женщин, употребляющих алкоголь в малых дозах, риск развития инсульта был достаточно низким, однако у женщин, выпивающих ≥ 30 г алкоголя в день, наблюдалось повышение риска развития инсульта на 40% (отношение рисков (ОР) 1,41 при 95%-ном доверительном интерва-

ле (ДИ) 1,07–1,88 для ишемического инсульта; ОР 1,40 при 95% ДИ 0,86–2,28 для геморрагического инсульта). У мужчин были выявлены сходные показатели [19].

В рамках метаанализа 35 наблюдательных исследований [18] стало известно, что употребление 60 г алкоголя в день повышало риск развития инсульта на 64% (ОР 1,64; 95% ДИ 1,39–1,93), риск развития ишемического инсульта – на 69% (ОР 1,69; 95% ДИ 1,34–2,15), а риск развития геморрагического инсульта – более чем в два раза (ОР 2,18; 95% ДИ 1,48–3,20). Употребление < 12 г алкоголя в день снижало риск развития инсульта (ОР 0,83; 95% ДИ 0,75–0,91) и ишемического инсульта (ОР 0,80; 95% ДИ 0,67–0,96). При употреблении 12–24 г алкоголя в день был выявлен низкий риск развития ишемического инсульта (ОР 0,72; 95% ДИ 0,57–0,91) [18].

Таким образом, результаты наблюдательных исследований показали, что употребление алкоголя в малых или умеренных дозах, особенно в виде вина, снижает общий риск инсульта и риск ишемического инсульта, тогда как употребление алкоголя в больших дозах повышает риск развития инсульта. Однако на данный момент проведено недостаточно проспективных рандомизированных клинических исследований, чтобы считать доказанным, что уменьшение дозы потребляемого алкоголя способствует снижению риска развития инсульта, а употребление алкоголя в малых дозах полезно. В то же время проведение подобных исследований не представляется возможным, поскольку связано с риском развития алкогольной зависимости.

В американском руководстве по первичной профилактике инсульта (2011) приведены следующие практические рекомендации [20]:

✓ По соображениям здоровья рекомендовано снижение или полное исключение употребления алкоголя людьми, злоупотребляющими алкоголем, с помощью методик наблюдения и предоставления консультации-

NB

Справочные данные для выявления лиц с опасным и вредным для здоровья характером потребления алкоголя

Русский эквивалент англоязычному термину «один дринок» – одна минимальная стандартная доза (порция) чистого алкоголя. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), доза (порция) равна 10 г чистого алкоголя (или 12,7 мл спирта)¹.

Описание доз (порций) по видам алкоголя (в мл) (критерии ВОЗ)¹

Вид алкоголя	1 порция (1 доза)	Комментарий
Водка, коньяк или виски, крепость 40% об.	30 мл	В 0,5 л водки (40% алк.) – 16 доз (порций) (160 г чистого алкоголя)
Крепленое вино, крепость 17–20% об.	75 мл	В 0,75 л вина (20% алк.) – 11,8 дозы (порций) (118 г чистого алкоголя)
Сухое вино, крепость 11–13% об.	100 мл	В 0,75 л вина (13% алк.) – 7,7 порций (дринков) (77 г чистого алкоголя)
Пиво, крепость 5% об.	250 мл (1/2 бутылки 0,5 л)	В 0,5 л пива (5% алк.) – 2 дозы (порции) (20 г чистого алкоголя)

Соотношение доз потребления алкоголя и рисков вреда для здоровья (данные ВОЗ)¹

Риск	Потребление алкоголя в неделю (порции или дозы в неделю)
Высокий риск потребления / Вредный для здоровья уровень употребления	Для женщин: более 28 доз в неделю (более 840 мл 40% об. алкоголя в неделю); 4 и более доз в день Для мужчин: более 42 доз в неделю (более 1260 мл 40% об. алкоголя в неделю); 6 и более доз в день
Средний риск потребления / Опасный или Рискованный для здоровья уровень употребления	Для женщин: 14–21 доза в неделю (420–630 мл 40% об. алкоголя в неделю); не более 3 доз в день Для мужчин: 22–41 доза в неделю (660–1230 мл 40% об. алкоголя в неделю); не более 5 доз в день
Низкий риск для здоровья / Рекомендуемый уровень употребления	Для женщин: менее 14 доз в неделю (менее 420 мл 40% об. алкоголя в неделю); не более 1–2 доз в день Для мужчин: менее 22 доз в неделю (менее 630 мл 40% об. алкоголя в неделю); не более 3–4 доз в день

Согласно мнению экспертов ВОЗ, алкоголь начинает наносить вред здоровью при употреблении:

- 22 доз/порций (или дринок) в неделю для мужчин и
- 14 доз/порций (или дринок) в неделю для женщин^{1, 2}

Дозы/порции	Водка/коньяк/ виски, крепость 40% об.	Крепленое вино, крепость 18–20% об.	Сухое вино, крепость 11–13% об.	Пиво, крепость 5% об.
14 доз (порций) в неделю для женщин соответствуют →	~450 мл	~900 мл	~1400 мл	~3500 мл
22 дозы (порции) в неделю для мужчин соответствуют →	~700 мл	~1400 мл	~2200 мл	~5600 мл

¹ WHO International guide for monitoring alcohol consumption and related harm // <http://who.int/publications/en>

² Allen J.P., Litten R.Z. The role of laboratory tests in alcoholism treatment // J. Subst. Abuse Treat. 2001. Vol. 20. № 1. P. 81–85.



онной поддержки (класс I, уровень доказательности A).

- ✓ Для принимающих алкоголь людей позволено употребление алкоголя ≤ 2 доз в день для мужчин и ≤ 1 дозы в день для небеременных женщин (класс Ib, уровень доказательности B).

Алкоголь и гипертоническая болезнь

Связь между употреблением алкоголя, уровнем артериального давления (АД) и распространенностью артериальной гипертонии (АГ) линейная [21]. Прием даже умеренного количества алкоголя сопровождается повышением АД, а в период абстиненции при хроническом алкоголизме имеется высокий риск развития гипертонических кризов [22]. Регулярный прием алкоголя вызывает повышение АД у больных АГ, уже получающих антигипертензивную терапию [23]. В то же время умеренное потребление может быть безвредным (но не полезным!), но переход от умеренного к избыточному приему алкогольных напитков сопровождается повышением как АД, так и риска инсульта [21]. Повышенное потребление алкоголя у больных АГ приводит к более быстрому развитию поражения органов-мишеней – гипертрофии миокарда левого желудочка и микроальбуминурии [22]. Прессорное действие алкоголя одинаково выражено у людей, употребляющих его как постоянно, так и эпизодически [22].

В исследовании по профилактике и лечению АГ (Prevention and Treatment of Hypertension Study – PATHS) изучали, как уменьшение потребления алкоголя влияет на АД. В группе, снизившей потребление алкоголя всего на одну дозу в сутки, к концу шестимесячного периода АД снизи-

лось на 1,2/0,7 мм рт. ст. больше, чем в контрольной группе [24]. В 18-недельном исследовании при сочетании ограничения потребления алкоголя на 4–5 стандартных доз в сутки с уменьшением суточной калорийности пищи было достигнуто снижение систолического АД на 10 мм рт. ст. [22]. Имеются данные о том, что полное воздержание от приема алкоголя на протяжении 1–2 недель сопровождается постепенным снижением АД в течение 4–6 недель [22]. Уменьшение потребления алкоголя с пяти доз до одной стандартной дозы в сутки уже через 18 недель приводит к значительному и стабильному снижению АД [22]. Следовательно, уменьшение потребления алкоголя приводит к снижению АД, и этот эффект является дозозависимым. Считается, что уменьшение потребления алкоголя на одну стандартную дозу в сутки (14 мл абсолютного этилового спирта) сопровождается снижением АД на 1 мм рт. ст. [22]. Однако ни одно из исследований не было специально спланировано для оценки эффекта уменьшения потребления алкоголя на сердечно-сосудистые конечные точки. Важность ограничения приема алкоголя как действенной меры немедикаментозного лечения АГ подчеркивается во всех рекомендациях по АГ [21, 25]. Так, в европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2013) записано, что мужчинам с АГ, употребляющим алкоголь, следует рекомендовать ограничить его прием до 20–30 г в сутки (по этанолу), а женщинам с АГ – до 10–20 г в сутки (уровень доказанности IA – самый высокий) [21]. Суммарное потребление алкоголя в неделю не должно превышать 140 г у мужчин и 80 г у женщин [21]. В российских

рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2010; четвертый пересмотр) также подчеркивается необходимость снижения потребления алкогольных напитков до уровня менее 30 г алкоголя в сутки для мужчин и 20 г в сутки для женщин у больных АГ [25]. Из всего вышесказанного следует однозначный вывод о необходимости снижения потребления алкоголя до указанных выше количеств у всех лиц, употребляющих его чрезмерно, а не только у больных алкоголизмом. В этой связи представляет особый интерес появление в Европе нового препарата, направленного на снижение потребления алкоголя, – Селинкро (налмефен). Как известно, острое потребление алкоголя приводит к выделению дофамина в мезолимбической системе мозга, опосредованному выбросом бета-эндорфина [26]. После повторного воздействия больших доз алкоголя происходит адаптация в некоторых нейротрансмиттерных/нейропептидных системах, включая систему опиоидных рецепторов, которая может привести к непрерывному потреблению алкоголя [27, 28]. Селинкро (налмефен) – модулятор опиатной системы, является антагонистом по отношению к мю- и дельта-опиатным рецепторам и частичным агонистом каппа-опиатных рецепторов [29]. Модулируя функцию кортико-мезолимбической системы, Селинкро тем самым уменьшает подкрепляющие эффекты алкоголя, помогая пациенту снизить его потребление. Доказан достоверный эффект препарата как в отношении сокращения количества дней злоупотребления алкоголем (англ. heavy drinking days), так и в отношении общего среднего объема потребления чистого алкоголя в день (англ. total alcohol consumption) [29, 30]. ☺

кардиология и ангиология

Литература

1. Shkolnikov V.M., Andreev E.M., Leon D.A. et al. Mortality reversal in Russia: the story so far // Hygiea Internationalis. 2004. Vol. 4. № 1. P. 29–80.
2. McKee M., Shkolnikov V., Leon D.A. Alcohol is implicated in the fluctuations in cardiovascular disease in Russia since the

- 1980s // Ann. Epidemiol. 2001. Vol. 11. № 1. P. 1–6.
3. Rehm J., Taylor B., Patra J. Volume of alcohol consumption, patterns of drinking and burden of disease in the European region 2002 // Addiction. 2006. Vol. 101. № 8. P. 1086–1095.
4. Rehm J., Rehn N., Room R. et al. The global distribution of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking // Eur. Addict. Res. 2003. Vol. 9. № 4. P. 147–156.



5. Портнов А.А., Пятницкая И.Н. Алкоголизм (руководство для врачей). М.: Мегаполис, 2012. 575 с.
6. Бохан Н.А., Мандель А.И., Максименко Н.Н., Михалева Л.Д. Смертельные исходы при алкогольной зависимости // Наркология. 2007. № 12. С. 37–40.
7. Немцов А.В., Терехин А.Т. Размеры и диагностический состав алкогольной смертности в России // Наркология. 2007. № 12. С. 29–36.
8. Смертность населения Российской Федерации, 1998 г. (статистические материалы). М.: Минздрав РФ, 2006. 36 с.
9. Costanzo S., Di Castelnuovo A., Donati M.B. et al. Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 55. № 13. P. 1339–1347.
10. Di Castelnuovo A., Rotondo S., Iacoviello L. et al. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk // Circulation. 2002. Vol. 105. № 24. P. 2836–2844.
11. WHO Global Status Report on Alcohol 2004, Country Profiles. World Health Organization, 2004.
12. Bagnardi V., Zatonski W., Scotti L. et al. Does drinking pattern modify the effect of alcohol on the risk of coronary heart disease? Evidence from a meta-analysis // J. Epidemiol. Community Health. 2008. Vol. 62. № 7. P. 615–619.
13. Roercke M., Rehm J. Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Epidemiol. 2010. Vol. 171. № 6. P. 633–644.
14. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. № 8. С. 4–10.
15. Gill J.S., Zezulka A.V., Shipley M.J. et al. Stroke and alcohol consumption // N. Engl. J. Med. 1986. Vol. 315. № 17. P. 1041–1046.
16. Hillbom M., Numminen H., Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke // Stroke. 1999. Vol. 30. № 11. P. 2307–2312.
17. Klatsky A.L., Armstrong M.A., Friedman G.D., Sidney S. Alcohol drinking and risk of hemorrhagic stroke // Neuroepidemiology. 2002. Vol. 21. № 3. P. 115–122.
18. Reynolds K., Lewis B., Nolen J.D. et al. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis // JAMA. 2003. Vol. 289. № 5. P. 579–588.
19. Chiuve S.E., Rexrode K.M., Spiegelman D. et al. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle // Circulation. 2008. Vol. 118. № 9. P. 947–954.
20. Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2011. Vol. 42. № 2. P. 517–584.
21. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2013. Vol. 31. № 7. P. 1281–1357.
22. Руководство по артериальной гипертензии / под ред. Е.И. Чазова и И.Е. Чазовой. М.: Медиа-Медика, 2005. С. 573–574.
23. Puddey I.B., Beilin L.J., Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial // Lancet. 1987. Vol. 1. № 8534. P. 647–651.
24. Cushman W.C., Cutler J.A., Hanna E. et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure // Arch. Intern. Med. 1998. Vol. 158. № 11. P. 1197–1207.
25. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. 4-я редакция // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
26. Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction // Psychopharmacology (Berl.). 1997. Vol. 129. № 2. P. 99–111.
27. Koob G.F. Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder // Curr. Top Behav. Neurosci. 2013. Vol. 13. P. 3–30.
28. Nealey K.A., Smith A.W., Davis S.M. et al. Kappa-opioid receptors are implicated in the increased potency of intracumbens nalmefene in ethanol-dependent rats // Neuropharmacology. 2011. Vol. 61. № 1–2. P. 35–42.
29. Bart G., Schluger J.H., Borg L. et al. Nalmefene induced elevation in serum prolactin in normal human volunteers: partial kappa opioid agonist activity? // Neuropsychopharmacology. 2005. Vol. 30. № 12. P. 2254–2262.
30. Mann K., Bladström A., Torup L. et al. Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene // Biol. Psychiatry. 2013. Vol. 73. № 8. P. 706–713.

Alcohol – friend or enemy?

O.D. Ostroumova

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov', Intermediate Internal and Occupational Diseases Department;
State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'I.M. Sechenov First Moscow State Medical University', Department for Clinical Pharmacology and Introduction to Internal Medicine

Contact person: Olga Dmitriyevna Ostroumova, ostroumova.olga@mail.ru

The article addresses the relationship between alcohol consumption and risk of ischemic heart disease, stroke (ischemic and hemorrhagic) and high blood pressure. The author presents the data on safe alcohol consumption levels associated with the lowest risk of coronary and cerebrovascular events.

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, stroke, blood pressure, alcohol



Тест АУДИТ / AUDIT¹ для выявления лиц с опасным и вредным характером потребления алкоголя

С помощью скрининг-теста у пациентов возможно установить выраженность злоупотребления алкоголем и зависимость от него².

1 Как часто Вы потребляете алкогольные напитки?
Обведите кружком номер ответа, наиболее вам близкий.

0	Никогда
1	Примерно 1 раз в месяц
2	2–4 раза в месяц
3	2–3 раза в неделю
4	4 раза в неделю и чаще

2 Какова Ваша обычная доза алкогольных напитков в день, когда Вы употребляете алкоголь (стандартная порция алкоголя или количество дринок[#])?
Обведите кружком номер ответа в таблице, наиболее вам близкий.

№	Стандартная доза (порция)	Описание доз (порций) по видам алкоголя			
		Водка (мл), крепость 40% об.	Крепленое вино (мл), крепость 17–20% об.	Сухое вино (мл), крепость 11–13% об.	Пиво (бутылка 0,5 л), крепость 5% об.
0	1 или 2	30–60	75–150	100–200	250 мл – 1 бут.
1	3 или 4	90–120	225–300	300–400	1,5 бут – 2 бут.
2	5 или 6	150–180	375–450	500–600	2,5 бут – 3 бут.
3	7–9	210–240	525–600	700–800	3,5 бут – 4 бут.
4	10 и более	300 и более	750 и более	1000 и более	5 бут и более

[#] Русский эквивалент англоязычному термину «один дринок» – 1 минимальная стандартная порция (доза) чистого алкоголя. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 1 доза (порция) равна 10 г чистого алкоголя (или 12,7 мл спирта).

3 Ответьте на каждый из приведенных в таблице вопросов, обведя кружком наиболее близкий Вам ответ.

Вопрос	Никогда	Меньше, чем 1 раз в месяц	Ежемесячно (1 раз в месяц)	Еженедельно (1 раз в неделю)	Ежедневно или почти ежедневно
Как часто Вы употребляете шесть или больше доз (порций) (или более 180 мл водки, или 450 мл вина) во время одного мероприятия?	0	1	2	3	4
Как часто в течение прошлого года Вы не могли прекратить пить, после того как Вы начали?	0	1	2	3	4
Как часто в течение прошлого года Вы не делали из-за употребления алкоголя того, что было запланировано сделать?	0	1	2	3	4
Как часто в течение прошлого года Вы нуждались в алкоголе утром, чтобы прийти в себя после избыточного употребления алкоголя накануне?	0	1	2	3	4
Как часто в течение прошлого года у Вас было чувство вины или раскаяния после употребления алкоголя накануне?	0	1	2	3	4
Как часто в течение прошлого года Вы не помнили следующим утром того, что произошло накануне вечером, из-за употребления алкоголя?	0	1	2	3	4

кардиология и ангиология



4 Ответьте на каждый из приведенных в таблице вопросов, обведя кружком наиболее близкий Вам ответ.

Вопрос	Нет, никогда	Да, это было более чем год назад	Да, в течение этого года
Были ли Вы или кто-то из Вашего окружения травмированы из-за Вашего потребления алкоголя?	0	2	4
Кто-то из родственников, друг, приятель, доктор и т.д., знавший Вас, проявлял озабоченность по поводу Вашего употребления алкоголя, либо предлагал, чтобы Вы уменьшили его потребление?	0	2	4

Подсчитайте и запишите полученную сумму баллов _____ .

Дифференцированные показания к кратким психологическим интервенциям в зависимости от результатов тестирования по AUDIT³

Сумма баллов	Уровень риска	Вид психологической интервенции
0–7	Беспроблемное употребление	Информирование по проблемам, связанным с потреблением алкоголя
8–15	Зона риска	Простой совет
16–19	Зона употребления алкоголя с вредными последствиями	Простой совет + краткая психологическая интервенция + поддерживающий мониторинг
20–40	Зона алкогольной зависимости	Направление к специалисту для постановки диагноза и лечения

Зона риска (8–15 баллов по AUDIT)

Рекомендуется дать совет:

Шаг 1. Ознакомить пациента с результатами его тестирования, продемонстрировать соответствующие наглядные информационные материалы, выслушать его мнение по этому поводу.

Шаг 2. Вежливо, но однозначно рекомендовать уменьшить потребление алкоголя.

Шаг 3. Сформулировать цель по изменению поведения, связанного с употреблением алкоголя, установить верхний предел употребления алкоголя.

Шаг 4. Поддержать пациента, указав на возможные трудности и нацелив его на упорное достижение поставленных целей.

¹ Babor T.F., Higgins-Biddle J.C., Saunders J.B. et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test, Guidelines for Use in Primary Care. Second Edition. World Health Organization Department of Mental Health and Substance Dependence.

² Тест АУДИТ (AUDIT) разработан Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в качестве простого метода скрининга (краткая оценка) на чрезмерное употребление алкоголя, а также для обоснования рекомендаций и оказания помощи. Первое издание было опубликовано в 1989 г., впоследствии оно было обновлено.

Тест создан для выявления лиц с опасным и вредным характером потребления алкоголя, он также может помочь в выявлении чрезмерного употребления алкоголя как причины болезни. АУДИТ служит для обоснования вмешательства и помощи, направленной на уменьшение или прекращение употребления алкоголя, чтобы тем самым снизить риск или избежать развития вредных последствий для здоровья.

Данный тест предназначен в первую очередь для практиков здравоохранения и исследователей, однако и другие специалисты, которые сталкиваются с лицами, у которых есть проблемы с алкоголем, также могут найти его полезным. Тест используется в сочетании с рекомендательными процедурами первичной медицинской помощи раннего (краткосрочного) вмешательства в отношении опасного и вредного употребления алкоголя.

³ Babor T., Higgins-Biddle J.C. Brief Intervention for Hazardous and Harmful Drinking. A Manual for Use in Primary Care. World Health Organization, 2001. 53 p.



Потребление с вредными последствиями (16–19 баллов по AUDIT)

Рекомендуется провести краткую психологическую интервенцию:

Шаг 1. Ознакомить пациента с результатами его тестирования, продемонстрировать соответствующие наглядные информационные материалы, выслушать его мнение по этому поводу.

Шаг 2. Дать оценку и сформулировать совет с учетом готовности пациента к изменениям. Попросите пациента оценить по шкале от 1 до 10, насколько важным ему представляется изменить свое потребление алкоголя.

Шаг 3. Осуществление вмешательства зависит от того, в какой фазе изменения находится пациент:

- если пациент еще не принял решения по изменению потребления алкоголя, основной акцент должен быть сделан на его доводах, чтобы побудить его предпринять необходимые действия;
- если пациент колеблется в отношении сокращения потребления алкоголя, следует сделать акцент на преимуществах такого решения, рисках, связанных с откладыванием действий, а также на том, какие шаги следует предпринять в первую очередь;

Потребление с возможной зависимостью от алкоголя (20 и более баллов по AUDIT)

Рекомендуется направить пациента для уточнения диагноза и лечения к специалисту.

Шаг 1. Консультант при оценке результатов тестирования должен ясно показать пациенту:

- уровень потребления им алкоголя выходит за рамки безопасного;
- уже имеются специфические проблемы, связанные с потреблением алкоголя;
- имеются признаки возможной зависимости от алкоголя.

Шаг 2. Нужно сообщить пациенту, что он нуждается в консультации специалиста для уточнения диагноза и возможного лечения. При этом целесообразно:

- указать на возможную связь состояния здоровья пациента с употреблением им алкоголя;
- обсудить риск для здоровья пациента в будущем, а также вероятность возникновения у него социальных затруднений.

Шаг 3. Важно побудить пациента обратиться к специалисту и начать следовать его рекомендациям:

- если пациент уже готов предпринять конкретные действия, консультанту лучше сосредоточиться на установлении конкретных целей и укреплении решимости пациента сократить потребление алкоголя.

Шаг 4. Обучение пациента с помощью информационных материалов⁴:

- ✓ Что такое беспроблемное потребление алкоголя
- ✓ Как можно изменить алкогольные привычки
- ✓ Серьезные причины, чтобы меньше пить
- ✓ Что делать, когда хочется выпить
- ✓ Люди нуждаются в других людях
- ✓ Что поделать со скукой
- ✓ Как придерживаться своих планов
- ✓ Рекомендации для тех, кто может помочь
- ✓ Создание плана по преодолению привычки пить

Шаг 5. Повторные встречи с консультантом и подкрепление – реализация стратегии поддержки, обратной связи и помощи в формулировании, достижении и поддержании реалистических целей:

- помощь пациенту в идентификации провоцирующих ситуаций;
- признание неудач и поддержка в успехах;
- вовлечение близких в процесс изменений;
- периодически повторяющаяся оценка уровня риска, на котором находится пациент. В случае прогресса она может проводиться 1 раз в полгода-год. При неудаче – направление на лечение к специалисту.

■ если пациент соглашается, то целесообразно предоставить ему соответствующую информацию и поддержать его;

■ если пациент обнаруживает психологическое сопротивление, следует назначить повторную встречу и дать ему время подумать и принять решение.

Шаг 4. Следует предоставить информацию, касающуюся специалистов и методов лечения, особенно для первично выявленных больных.

Шаг 5. Поддержка.

В подобной ситуации пациентов необходимо ободрить и предоставить эмоциональную поддержку. Им следует сообщить, что лечение алкогольной зависимости в целом весьма эффективно, однако им самим придется приложить для этого немало усилий.

Шаг 6. Повторные контакты с консультантом после лечения необходимы для больных так же, как и для пациентов с соматическими заболеваниями. Зависимость от алкоголя – хроническое расстройство, и периодические контакты и поддержка могут помочь пациентам избежать рецидива или уменьшить его последствия. ☺

⁴ Project on Identification and Management of Alcohol-Related Problems: Report on Phase II – A Randomized Clinical Trial of Brief Interventions in Primary Health Care / Ed. by T.F. Babor, M. Grant. Geneva: World Health Organization, Program on Substance Abuse, 1992.



ФГБУ «Российский
кардиологический
научно-
производственный
комплекс» Минздрава
России

Правомочен ли знак равенства между алкогольной и дилатационной кардиомиопатией?

С.Н. Терещенко, И.В. Жиров

Адрес для переписки: Игорь Витальевич Жиров, izhirov@mail.ru

Авторы привели данные о распространенности, клинических и морфологических проявлениях дилатационной и алкогольной (АКМП) кардиомиопатий. Сделан вывод о значительном сходстве этих нозологических форм. До настоящего времени не получено оснований на результатах рандомизированных контролируемых исследований сведений об эффективности при АКМП препаратов какой-либо фармакологической группы. Отмечено, что прогноз при АКМП в первую очередь зависит от способности больного полностью отказаться от потребления алкоголя.

Ключевые слова: алкогольная кардиомиопатия, дилатационная кардиомиопатия

Общие вопросы и терминология

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является одной из наиболее частых причин (после артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца и сахарного диабета) развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), оставаясь по-прежнему ведущим фактором инвалидизации и смертности сердечно-сосудистых больных [1, 2]. Впервые термин «кардиомиопатия» предложил W. Bridgen в 1957 г. Согласно его определению, кардиомиопатия – это группа болезней миокарда неизвестной этиологии некоронарогенного происхождения. На протяжении длительного времени это понятие неоднократно изменялось, порождая путаницу в терминологии. Впоследствии, благодаря внедрению современных методов диагностики, как инвазивных, так и неинвазивных, удалось

установить происхождение многих кардиомиопатий, и Всемирная организация здравоохранения предложила классификацию, последняя версия которой представлена в 1995 г. (таблица) [3].

Длительное злоупотребление алкоголем ведет к формированию специфического поражения сердечной мышцы, известного как алкогольная кардиомиопатия (АКМП). Иначе это состояние называют «алкогольная болезнь сердца», что связано именно с особенностями толкования термина «кардиомиопатия».

Однако, учитывая широкое распространение термина, соответствие с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (алкогольная кардиомиопатия рассматривается в качестве отдельной самостоятельной единицы), морфологичес-

кую, клиническую и диагностическую идентичность с ДКМП, мы применяем обозначение АКМП.

Идиопатическая ДКМП

Первичная, или идиопатическая, ДКМП относится к редко встречающимся заболеваниям сердца; ее средняя распространенность в Европейском регионе составляет 0,73–6,95 на 100 000 населения. Популяционные исследования свидетельствуют о том, что частота распространения идиопатических форм ДКМП колеблется и сильно зависит от используемых диагностических критериев, достигая 36,5 случаев на 100 000 обследованных [4, 5], причем ежегодно в этой когорте регистрируется до 6–7 новых случаев болезни [6].

Имеющиеся до недавнего времени разногласия по вопросам определения кардиомиопатий и отсутствие четких диагностических критериев ДКМП обуславливают трудности проведения эпидемиологических исследований в этой области. В связи с этим данные о распространенности ДКМП являются несколько размытыми, поскольку большинство исследований носят ретроспективный характер и основываются на анализе лишь точно установленных диагнозов без учета ранних стадий болезни. По результатам таких исследований можно приблизительно судить о частоте возникновения ДКМП. Так, например, удельный вес ДКМП среди других кардиомиопатий составляет 60% [4, 6].



В настоящее время стали доступны молекулярно-биологические технологии (в том числе полимеразная цепная реакция), с помощью которых выявлена роль энтеровирусов, в частности вирусов Коксаки группы В, в патогенезе ДКМП. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность этих технологий, частота выявления этих вирусов варьирует от 0% до 40% [7]. У детей в возрасте от 1 дня до 19 лет с быстроразвивающейся дилатацией левого желудочка и его дисфункцией вирусный геном выявлялся в 68% случаев, причем энтеровирус встречался в 30% случаев, аденовирус – в 58%, герпесвирус – в 8%, цитомегаловирус – в 4% [7].

Аутоиммунное влияние на развитие идиопатической ДКМП изучено больше в отношении гуморального иммунитета. Имеются сообщения о наличии кардиальных органоспецифических аутоантител, в большинстве случаев кардиоспецифические антитела выявлялись при семейных ДКМП, следовательно, генетические факторы могут иметь большое значение в развитии идиопатических ДКМП, что стало очевидно в результате многих работ [8]. Примерно треть случаев идиопатических ДКМП определены как семейные [9], при которых превалирует аутосомно-доминантное наследование (аутосомно-доминантные ДКМП). Наряду с последними описываются аутосомно-рецессивные, Х-сцепленные, митохондриальные ДКМП [7].

Идиопатическая ДКМП часто рассматривается как следствие генетического дефекта. Распространенность форм, связанных с наследственностью, различается в зависимости от национальных особенностей. Так, по данным японских исследователей, частота случаев ДКМП, имеющих семейную основу, достигает 30%, а в США этот процент колеблется от 6% до 7% [7, 9].

С учетом поздней диагностики ДКМП у большинства больных и особенностей течения заболевания под влиянием терапии выделено 5 стадий, или периодов, его развития. Продолжительность этих

периодов переменна и зависит от индивидуальных особенностей течения ДКМП, наличия осложнений и эффективности терапии [6].

- ✓ I период – бессимптомное течение (с момента выявления дилатации левого желудочка);
- ✓ II период – сердечная недостаточность I–II функционального класса;
- ✓ III период – сердечная недостаточность II функционального класса, дилатация обоих желудочков, тромбоэмболические осложнения;
- ✓ IV период – стабилизация состояния на фоне поддерживающей терапии, часто с «синдромом малого выброса»;
- ✓ V период – терминальная стадия, характеризующаяся сердечной недостаточностью IV функционального класса и ишемическим повреждением внутренних органов.

Особенностью ХСН при ДКМП является тяжелое течение с неблагоприятным прогнозом, клиническими составляющими которого являются тромбоэмболический синдром. Тромбозы и эмболии встречаются при ДКМП в 1,5–3 раза чаще, чем при других болезнях сердца с сопоставимой тяжестью сердечной недостаточности.

По результатам эхокардиографического исследования, пристеночные тромбы в левом желудочке находят более чем в 40% случаев ДКМП [10], а при аутопсии – в 60–75% [6].

Частота тромбоза предсердий еще выше и в значительной степени зависит от наличия фибрилляции предсердий. Системные эмболии также чаще встречаются при фибрилляции предсердий – почти у 33% больных. Прогностически наиболее опасны рецидивирующие тромбоэмболии в системе легочной артерии, наблюдаемые у 5,1% больных ДКМП [6].

Алкогольная кардиомиопатия

Под термином «алкогольная кардиомиопатия» понимают весь спектр поражения миокарда, связанный с токсическим действием этанола. Диагностические и кли-

Таблица. Классификация заболеваний миокарда по критериям ВОЗ [3]

Кардиомиопатия	Специфические заболевания миокарда
<ul style="list-style-type: none"> ■ гипертрофическая (обструктивная и необструктивная) ■ дилатационная ■ рестриктивная ■ аритмогенная дисплазия правого желудочка ■ перипортальная 	<ul style="list-style-type: none"> ■ воспалительные ■ при метаболических и эндокринных нарушениях ■ при «инфильтративных процессах» ■ при нейромышечных заболеваниях ■ при воздействии токсических и физических факторов (в том числе алкоголя)

нические признаки, прогноз и терапевтические стратегии при АКМП и ДКМП очень похожи. Но вместе с тем существуют и важные различия, некоторые из них обсуждаются далее.

Пациенты с АКМП составляют от 23% до 40% всех больных с поражением миокарда [11–13]. Данное состояние в 86% случаев развивается у мужчин [14, 15]. При этом, несмотря на снижение потребления алкоголя в западных индустриальных странах, новые случаи АКМП регистрируются с неизменной частотой [14]. АКМП ассоциирована с более неблагоприятным прогнозом у лиц негроидной расы [14].

АКМП существует в двух формах: доклинической (бессимптомной) и манифестированной (клиническая картина ХСН). По данным ряда авторов [16–21], выраженность злоупотребления алкоголем не коррелирует с изменениями структуры и функции миокарда. Только A. Urbano-Márquez и соавт. выявили линейную связь между средней ежедневной дозой алкоголя и увеличением массы левого желудочка и снижением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) [22].

Тем не менее можно сделать несколько общих выводов в отношении связи между особенностями потреблением алкоголя и АКМП. Злоупотребляющие алкоголем лица без клинических признаков ХСН потребляют свыше 90 г/сут чистого алкоголя в течение 5 лет и более [11, 17–21]. Таким образом, если считать стандартную порцию равной 12 г чистого алкоголя, то пациенты с АКМП выпивают в день от 8 до 21 таких порций.



Сведений о потреблении алкоголя у пациентов с манифестированной АКМП немного. E. Mathews и соавт. показали, что у больных АКМП с признаками ХСН по сравнению с больными с бессимптомными формами больше лишь длительность злоупотребления (как минимум 10 и 6 лет соответственно), но не доза алкоголя [16]. Аналогичные сведения получены и A. Urbano-Márquez и соавт. – средняя длительность злоупотребления составляла 24,8 лет в группе ХСН и 16,2 года в группе без ХСН; различия в дозе были небольшими – 286 г/сут и 243 г/сут соответственно [22]. Таким образом, именно длительность злоупотребления алкоголем является основным фактором риска появления клинической симптоматики ХСН, при этом определенное значение имеют сопутствующие факторы риска – например, артериальная гипертензия и нарушения ритма. Убедительно показано, что частый прием значительных количеств алкоголя способствует увеличению частоты случаев поражений сердечно-сосудистой системы и усугублению тяжести их течения. Как и алкогольный цирроз печени, алкогольная кардиомиопатия внесена в МКБ-10 в качестве особой единицы.

Следует отметить, что в российской популяции выявление длительности и степени потребления алкоголя представляет определенные трудности. В связи с этим для выявления хронической алкогольной интоксикации целесообразным представляется определение физических и лабораторных стигм злоупотребления алкоголем (Моисеев В.С., 1990).

Ведущая роль в описании, классификации и изучении данной патологии отводится отечественным авторам: Е.М. Тарееву, А.С. Мухину, В.С. Моисееву, В.И. Маколкину. Выделяют следующие механизмы развития АКМП: прямое токсическое действие алкоголя на кардиомиоциты; недостаточность тиамина, связанная с особенностями пищевого статуса при злоупотреблении алкоголем; действие других веществ, добавляемых в спиртные

напитки (например, кобальта, использовавшегося в качестве консерванта при производстве баночного пива). Токсическое действие алкоголя и его метаболита ацетальдегида проявляется в форме влияния на транспорт и связывание кальция, функцию митохондрий, метаболизм липидов, синтез белка кардиомиоцитами, активность миофибриллярной АТФазы. Алкоголь вызывает потерю внутриклеточного калия, уменьшение поглощения ими свободных жирных кислот и усиления экстракции триглицеридов. Не исключается связь повреждающего эффекта с дефицитом магния и рядом других факторов. Длительное употребление алкоголя приводит к уменьшению числа альфа-1-адренергических и мускариновых рецепторов в сердце [23]. Алкоголь и его метаболиты могут ослаблять сократимость миокарда и изменять проведение возбуждения в предсердиях и желудочках.

В развитии нарушений со стороны сердца при злоупотреблении алкоголем не исключена роль вирусов. У больных с поражением миокарда достаточно часто находят маркеры инфекции, вызванной вирусами Коксаки, а в последнее время внимание исследователей приковано к вирусу гепатита С. При этом обнаружение лабораторных маркеров этих вирусов не исключает во многих случаях ведущего значения хронической алкогольной интоксикации в развитии кардиальной патологии [23].

Угнетение Т-клеточного иммунитета при хронической алкогольной интоксикации может влиять на персистенцию различных вирусных инфекций у больных данной группы [23].

Повреждение миокарда может проявляться изменениями электрокардиограммы (ЭКГ), различными нарушениями ритма и проводимости сердца, симптомами сердечной недостаточности. Изменения предсердного комплекса с появлением расширенных зубцов P_I, P_{II} или высоких зубцов P_{III} свидетельствуют о перегрузке предсердий. Особенно характерны для алкогольной кардиомиопатии

депрессия сегмента ST и снижение амплитуды либо инверсия зубца ST. Изменения предсердного комплекса и высоты зубца T очень изменчивы и регистрируются обычно лишь в первые сутки после алкоголизации. Депрессия сегмента ST и отрицательный зубец T сохраняются в течение нескольких недель, а иногда носят стойкий характер. Аналогичные нарушения выявляются при ишемической болезни сердца, поэтому следует учитывать клиническую картину болезни и динамику изменений ЭКГ [16, 23].

Алкогольное поражение сердца может проявляться пароксизмами фибрилляции предсердий или тахикардии, возникающими после алкоголизации. Связь появления аритмии с употреблением спиртных напитков обычно прослеживается и самими больными (синдром «праздничного сердца»). Продолжающееся злоупотребление алкоголем может привести к формированию постоянной формы фибрилляции предсердий. АКМП часто сопровождается нарушением сократительной способности миокарда и проявлением сердечной недостаточности, а в ряде случаев – и диастолической дисфункцией левого желудочка. Ранним ее признаком служит не соответствующая нагрузке стойкая тахикардия и одышка, особенно у мужчин молодого и среднего возраста (без признаков иных заболеваний сердца или легких) [24]. Так же как и ДКМП, АКМП характеризуется увеличением массы левого желудочка, расширением полостей сердца, истончением стенок, а также дисфункцией желудочков в отсутствие изменений со стороны коронарных артерий. Описан также вариант развития АКМП с гипертрофией стенок левого желудочка без дилатации его камер [4, 25].

Клинические характеристики ДКМП и АКМП также не различаются. В двух проведенных сравнительных исследованиях пациенты обеих групп (с идиопатической ДКМП и АКМП) обладали сходными гемодинамическими, эхокардиографическими изменениями,



а также средним функциональным классом ХСН по NYHA [11, 13]. В ряде работ [26, 27] сообщается, что прогноз (выживаемость) пациентов с АКМП выше, чем при ДКМП. Тем не менее в данных работах не изучался фактор воздержания от алкоголя, а в одной из них [26] в группу АКМП входили пациенты с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца. А. Gavazzi и соавт. [13] и L. Fauchier [11] провели проспективные исследования со средним сроком наблюдения соответственно 59 ± 35 и 47 ± 40 месяцев. В обеих работах пациентов, злоупотребляющих алкоголем, разделили на воздерживающихся и продолжающих потребление алкогольных напитков. Получены данные о сходной выживаемости пациентов с ДКМП и АКМП, воздерживающихся от алкоголизации. У больных АКМП, продолжающих прием алкоголя, прогноз был достоверно хуже. Кроме того, показано, что даже простое воздержание от алкоголя без назначения дополнительной терапии способно улучшить систолическую функцию левого желудочка [11]. И наоборот, даже агрессивная терапия ХСН при продолжающейся алкоголизации не позволяет достичь клинического улучшения. При изучении прогностического значения клинико-функциональных проявлений у 51 больного ДКМП были получены следующие результаты [28]. Клинически значимыми предикторами плохого прогноза у больных ДКМП являются молодой возраст – до 30 лет и артериальная гипотония; индекс соотношения зубцов R_{V_6}/R_{max} в стандартных отведениях более 3,0 может использоваться в качестве электрокардиографического критерия неблагоприятного прогноза. К эхокардиографи-

ческим признакам, позволяющим предсказать неблагоприятный клинический исход в течение двух лет, относятся увеличение конечного-систолического объема левого желудочка более 200 мл и снижение ФВЛЖ до 30% и менее. К детерминантам клинического исхода при АКМП относятся давление в легочной артерии в момент госпитализации в стационар и давление заклинивания в легочных капиллярах [29]. В работе L. La Vecchia и соавт. были обследованы 19 мужчин с ФВЛЖ менее 40%. Из них 15 больных воздерживались от приема алкоголя, у 4 средняя суточная доза не превышала 40 г чистого этанола. Все больные получали диуретики и сердечные гликозиды. Через 23 месяца наблюдения почти у 50% отмечено достоверное улучшение показателей систолической функции левого желудочка (ФВЛЖ выросла с $28,5 \pm 9\%$ до $53,3 \pm 10\%$). Предикторами улучшения ФВЛЖ явились давление в легочной артерии в момент госпитализации в стационар и давление заклинивания в легочных капиллярах. Фактором, позволяющим достаточно критично отнестись к результатам данной работы, является схема лечения, включившая в себя всего 2 класса из 5 рекомендованных для терапии ХСН. К сожалению, до настоящего момента не проводилось работ по фармакотерапии АКМП, полностью удовлетворяющих требованиям доказательной медицины. Злоупотребление алкоголем являлось критерием исключения почти для всех крупных многоцентровых исследований. И во всех клинических рекомендациях по лечению ХСН, включая российские, подчеркивается, что, независимо от этиологии ХСН, схема терапии принципиально не различается.

В работах А. Gavazzi и соавт. [13] и L. Fauchier и соавт. [11] отмечено, что пациентам с АКМП достоверно реже назначаются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (81%) и бета-адреноблокаторы (9%) по сравнению с больными ДКМП (91% и 34% соответственно). При этом назначение указанных выше групп препаратов достоверно приводит к улучшению прогноза при АКМП только у пациентов, воздерживающихся от приема алкоголя.

Заключение

На основании данных обзора литературных источников можно сделать следующие выводы:

- в клинических, морфологических и диагностических признаках АКМП и ДКМП наблюдается значительное сходство;
- прогноз при АКМП зависит от способности больного отказаться от потребления алкоголя в любой дозе (в данном случае говорить о профилактическом или протективном действии этанола нельзя);
- до настоящего времени не получено основанных на результатах рандомизированных контролируемых исследований сведений об эффективности при АКМП препаратов какой-либо фармакологической группы.

Отметим также, что для выявления факта злоупотребления алкоголем наиболее целесообразно обнаружение клинических и лабораторных признаков хронической алкогольной интоксикации. А участие в терапевтическом процессе врача-нарколога позволяет уменьшить патологическое влечение к алкоголю, достоверно улучшить клинические исходы при АКМП и предотвратить случаи возникновения данного состояния. ☺

Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Сердечная недостаточность. 2003. № 5. С. 4–8.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН // Сердечная недостаточность. 2003. № 4. С. 116–121.
3. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and



- Classification of cardiomyopathies // *Circulation*. 1996. Vol. 93. № 5. P. 841–842.
4. *De Keulenaer G.W., Brutsaert D.L.* Dilated cardiomyopathy: changing pathophysiological concepts and mechanisms of dysfunction // *J. Card. Surg.* 1999. Vol. 14. № 1. P. 64–74.
 5. *Gillum R.F.* Heart failure in the United States 1970–1985 // *Am. Heart J.* 1987. Vol. 113. № 4. P. 1043–1045.
 6. *Kasper E.K., Agema W.R., Hutchins G.M. et al.* The causes of dilated cardiomyopathy: a clinicopathologic review of 673 consecutive patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994. Vol. 23. № 3. P. 586–590.
 7. Мутафьян О.А. Кардиомиопатии у детей и подростков. СПб.: Диалект, 2003. С. 93–132.
 8. *Michels V.V., Driscoll D.J., Miller F.A. et al.* Progression of familial and non-familial dilated cardiomyopathy: long term follow up // *Heart*. 2003. Vol. 89. № 7. P. 757–761.
 9. *Mestroni L., Rocco C., Vatta M. et al.* Advances in molecular genetics of dilated cardiomyopathy. The Heart Muscle Disease Study Group // *Cardiol. Clin.* 1998. Vol. 16. № 4. P. 611–621, vii.
 10. *Moysakakis I., Pantazopoulos N., Hallaq Y. et al.* Left ventricular systolic and diastolic indices in dilated cardiomyopathy with biventricular involvement versus isolated left ventricular involvement // *Chest*. 2003. Vol. 124. № 4. P. 185S.
 11. *Fauchier L., Babuty D., Poret P. et al.* Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* 2000. Vol. 21. № 4. P. 306–314.
 12. *McKenna C.J., Codd M.B., McCann H.A., Sugrue D.D.* Alcohol consumption and idiopathic dilated cardiomyopathy: a case control study // *Am. Heart J.* 1998. Vol. 135. № 5. Pt. 1. P. 833–837.
 13. *Gavazzi A., De Maria R., Parolini M., Porcu M.* Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men // *Am. J. Cardiol.* 2000. Vol. 85. № 9. P. 1114–1118.
 14. Vital and Health Statistics. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Hyattsville, M.D.: 1995. Vol. 13. № 122.
 15. *Fernández-Solà J., Estruch R., Nicolás J.M. et al.* Comparison of alcoholic cardiomyopathy in women versus men // *Am. J. Cardiol.* 1997. Vol. 80. № 4. P. 481–485.
 16. *Mathews E.C. Jr., Gardin J.M., Henry W.L. et al.* Echocardiographic abnormalities in chronic alcoholics with and without overt congestive heart failure // *Am. J. Cardiol.* 1981. Vol. 47. № 3. P. 570–578.
 17. *Lazarević A.M., Nakatani S., Nesković A.N. et al.* Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 35. № 6. P. 1599–1606.
 18. *Fernández-Solà J., Nicolás J.M., Paré J.C. et al.* Diastolic function impairment in alcoholics // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2000. Vol. 24. № 12. P. 1830–1835.
 19. *Kupari M., Koskinen P., Suokas A., Ventilä M.* Left ventricular filling impairment in asymptomatic chronic alcoholics // *Am. J. Cardiol.* 1990. Vol. 66. № 20. P. 1473–1477.
 20. *Silberbauer K., Juhasz M., Ohrenberger G., Hess C.* Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in young alcoholics // *Cardiology*. 1988. Vol. 75. № 6. P. 431–439.
 21. *Askanas A., Udoshi M., Sadjadi S.A.* The heart in chronic alcoholism: a noninvasive study // *Am. Heart J.* 1980. Vol. 99. № 1. P. 9–16.
 22. *Urbano-Marquez A., Estruch R., Navarro-Lopez F. et al.* The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 320. № 7. P. 409–415.
 23. *Piano M.R.* Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology // *Chest*. 2002. Vol. 121. № 5. P. 1638–1650.
 24. *Fauchier L.* Alcoholic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias // *Chest*. 2003. Vol. 123. № 4. P. 1320.
 25. *Dancy M., Bland J.M., Leech G. et al.* Preclinical left ventricular abnormalities in alcoholics are independent of nutritional status, cirrhosis, and cigarette smoking // *Lancet*. 1985. Vol. 1. № 8438. P. 1122–1125.
 26. *Kinney E.L., Wright R.J. 2nd, Caldwell J.W.* Risk factors in alcoholic cardiomyopathy // *Angiology*. 1989. Vol. 40. № 4. Pt. 1. P. 270–275.
 27. *Prazak P., Pfisterer M., Osswald S. et al.* Differences of disease progression in congestive heart failure due to alcoholic as compared to idiopathic dilated cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* 1996. Vol. 17. № 2. P. 251–257.
 28. Курбанов Р.Д., Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А. и др. Значение клинико-функциональных проявлений в прогнозе жизни больных дилатационной кардиомиопатией // *Сердечная недостаточность*. 2003. № 3. С. 147–148.
 29. *La Vecchia L.L., Bedogni F., Bozzola L. et al.* Prediction of recovery after abstinence in alcoholic cardiomyopathy: role of hemodynamic and morphometric parameters // *Clin. Cardiol.* 1996. Vol. 19. № 1. P. 45–50.

Do alcoholic and dilated cardiomyopathies amount to the same thing?

S.N. Tereshchenko, I.V. Zhirov

Federal State Budgetary Institution 'Russian Cardiology Research-and-Production Complex' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Igor Vitalyevich Zhirov, izhirov@mail.ru

The article addresses prevalence, clinical and morphological features of dilated and alcoholic (ACMP) cardiomyopathies with emphasis on substantial similarity between these disorders. Randomized controlled studies providing evidence of efficacy of any drug class in ACMP are lacking. Total abstinence is the only significant factor positively influencing the prognosis in ACMP.

Key words: alcoholic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy

ПЛАН научно-практических мероприятий на 2014 г.

24-26 февраля 2014 г.

г. Москва

Всероссийская научно-практическая конференция «Общество, государство и медицина для пожилых» и Специализированная школа повышения квалификации врачей первичного звена «Болезни пожилых людей»



24-25 марта 2014 г.

г. Москва

Первый университетский фестиваль терапевтической науки



7-8 апреля 2014 г.

г. Москва

Всероссийская конференция с международным участием «Медицина для спорта – 2014»



9 апреля 2014 г.

г. Москва

IV Научно-практическая конференция «Реабилитация при патологии опорно-двигательного аппарата»

22 мая 2014 г.

г. Бонн, Германия

Третий Российско-Германский медицинский форум



25-26 сентября 2014 г.

г. Москва

XII Международный конгресс «Реабилитация и санаторно-курортное лечение – 2014»



24-25 ноября 2014 г.

г. Москва

II Международный конгресс «Профилактика и лечение метаболических нарушений и сосудистых заболеваний. Междисциплинарный подход»

Ноябрь 2014 г.

г. Москва

Специализированная школа повышения квалификации врачей первичного звена «Болезни пожилых людей»



Декабрь 2014 г.

г. Москва

Международный медико-технический форум «Медицинские изделия – 2014»

Декабрь 2014 г.

г. Москва

Третий Российский медицинский инвестиционный форум





ГБОУ ВПО «Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и их коррекция у пациентов с алкогольной зависимостью, прекративших употреблять алкоголь

А.С. Аксельрод, А.Л. Сыркин

Адрес для переписки: Анна Сергеевна Аксельрод, 7402898@mail.ru

Изучены особенности течения и терапии артериальной гипертензии и нарушений сердечного ритма у пациентов с алкогольной зависимостью, прекративших употреблять алкоголь, в течение 2 лет наблюдения.

В исследование включен 251 пациент с диагнозом «зависимость от алкоголя» 2–3-й стадии. По результатам первичного кардиологического обследования пациенты были распределены на группы в зависимости от вариантов нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. В ходе исследования проводили коррекцию кардиотропной терапии. У пациентов с алкогольной зависимостью в течение 24 месяцев наблюдения отмечены различия в течении артериальной гипертензии, зависевшие от характера исходно имевшихся нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, алкогольная зависимость, наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма сердца

Введение

В течение последних 30 лет в отечественной и зарубежной литературе появились многочисленные публикации о жизнеугрожающих симптомах поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с алкогольной зависимостью [1–10].

Анализ сердечно-сосудистой смертности и потребления алкоголя в России за период 1980–2007 гг., представленный в докладе Общественной палаты Российской Федерации в 2009 г., показал, что общая смертность, связанная с алкоголем, составля-

ет 426 тысяч случаев в год (23,4% всех смертей). При этом самый высокий вклад в общую смертность вносят сердечно-сосудистые заболевания – 194,4 тысяч в год (19,4% в общей сердечно-сосудистой смертности).

Высокий риск сердечно-сосудистой смертности этих больных связан с неконтролируемыми подъемами артериального давления (АД), пароксизмальными желудочковыми нарушениями сердечного ритма и прогрессированием явлений сердечной недостаточности на фоне алкогольной (дилатационной) кардиомиопатии.

При этом проведено мало исследований, в которых наблюдали пациентов, полностью прекративших употреблять алкоголь. Такие больные составляют не более 20% среди всех пациентов с алкогольной зависимостью [11–13], а ремиссия заболевания редко длится дольше 3 лет. Можно с уверенностью сказать, что среди всех пациентов с алкогольной зависимостью, прекративших употреблять алкоголь, чаще всего в поле зрения кардиолога попадают лишь пациенты с тяжелой алкогольной кардиомиопатией. Несколько реже к кардиологу обращаются больные с артериальной гипертензией (АГ), которая, как правило, не связывается врачом с алкогольной зависимостью. Обращения происходят обычно уже после выписки пациента из наркологического стационара. Дальнейшее длительное динамическое наблюдение таких больных кардиологом является сложной проблемой в силу разных причин. Во-первых, для пациентов с алкогольной зависимостью, как продолжающих употреблять алкоголь, так и прекративших его употребление, характерна низкая приверженность к лечению. Кроме того, существующие на сегодняшний день медико-экономические стандарты по обязательному медицинскому страхованию не позволяют произвести пациентам с алкоголь-



ной зависимостью детальное кардиологическое обследование во время пребывания в наркологическом стационаре. Таким образом, пароксизмальные нарушения сердечного ритма (например, пароксизмальная желудочковая тахикардия и др.) часто остаются невыявленными, поскольку в наркологическом стационаре не проводится суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ). Суточное мониторирование АД в наркологическом стационаре также не проводится, поэтому нередко незамеченными остаются подъемы и резкие снижения АД в ночные часы, увеличивающие риск осложненного течения АГ.

В опубликованных на сегодняшний день исследованиях и монографиях не предлагается рекомендаций по диагностическому кардиологическому обследованию этих больных, не анализируются варианты наиболее эффективной антигипертензивной и антиаритмической терапии.

Следует отметить, что пациенты с алкогольной зависимостью значительно различаются по степени выраженности симптомов поражения сердечно-сосудистой системы как во время алкогольного абстинентного синдрома (ААС, первые 72 часа после прекращения употребления алкоголя), так и в раннем (первый месяц после прекращения употребления алкоголя) и позднем постабстинентном периоде. Например, на 5–7-е сутки после прекращения употребления алкоголя у этих больных можно увидеть как очень высокие (до 220/120 мм рт. ст.), так и умеренные (до 150–160/90–100 мм рт. ст.) подъемы АД. Синусовая тахикардия может быть выраженной (средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) около 110 ударов в минуту по данным холтеровского мониторирования) или, напротив, умеренной (средняя ЧСС нередко не превышает 90 ударов в минуту). Среди пациентов с алкогольной зависимостью встречаются лица с частой (тысячи) одиночной и групповой наджелудочковой и желудочковой экстрасистолией, пароксизмальными наджелудоч-

ковыми (фибрилляция и трепетание предсердий, наджелудочковая тахикардия) и желудочковыми (желудочковая тахикардия) нарушениями ритма.

На сегодняшний день причины клинического полиморфизма нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы при алкоголизме остаются неясными. Лиц с высоким риском осложненного течения сердечно-сосудистого заболевания можно увидеть как среди пациентов молодого возраста с алкогольным анамнезом 5–7 лет, так и среди пациентов старше 50 лет с длительным употреблением алкоголя. В литературе имеются результаты немногочисленных исследований, из которых очевидно, что описанные клинические различия не могут быть объяснены ни возрастом больных, ни длительностью и особенностями алкогольного анамнеза.

Материал и методы исследования

Всего с 2007 по 2011 г. предварительный отбор прошли 1740 пациентов с диагнозом «зависимость от алкоголя» 2–3-й стадии (F-10.2 по МКБ-10) в возрасте от 22 до 77 лет. В соответствии с критериями включения и исключения в исследование включено

388 пациентов, однако в течение первых 2 месяцев наблюдения вследствие низкой приверженности к лечению из исследования выбыло 128 пациентов. Таким образом, в исследовании приняло участие 260 пациентов мужского пола в возрасте от 22 до 74 лет (средний возраст составил $46 \pm 6,6$ года) (рис. 1).

Пациенты включались в исследование на 5–7-е сутки стационарного лечения по поводу ААС в наркологическом отделении Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова после получения добровольного информированного согласия на участие в исследовании и при условии полного прекращения употребления алкоголя.

Критериями исключения пациентов являлись острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность, острый и хронический вирусный гепатит, любые тяжелые хронические соматические заболевания, делающие невозможным стандартное обследование (например, нагрузочный тест), выраженная алкогольная энцефалопатия, вследствие которой адекватный контакт с пациентом был невозможен, а также психотическое состояние.

Наблюдение пациентов осуществлялось в два этапа:



Рис. 1. Дизайн исследования



Таблица 1. Варианты исследуемых генетических полиморфизмов генов компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, генов синтазы оксида азота, рецепторов дофамина и адренергических рецепторов

Ген	Название гена	Вариант полиморфизма
ACE	ген ангиотензинпревращающего фермента	I/D
AGT	ген ангиотензиногена	M174T T235M
NOS	ген синтазы оксида азота	G298A G894E
AGTR1	ген рецептора 1-го типа ангиотензина II	A1166C
ADRB1	бета-1-адренорецептор	S49G R389G
ADRB2	бета-2-адренорецептор	C589T Q27E
ADRA2A	альфа-2А-адренорецептор	Msp 1 A261G C68T
DRD2	D2 рецептор дофамина	Taq I Nco I
DRD4	D4 рецептор дофамина	48-bp 120-bp

1. Период стационарного наблюдения (с 5–7-го дня пребывания в наркологическом стационаре до момента выписки пациента из стационара – как правило, в течение 14 дней).

2. Период амбулаторного наблюдения (в течение следующих 36 месяцев).

В период стационарного наблюдения осуществлялись первые визиты пациентов в Клинику кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, во время которых проводилось стандартное обследование: физикальный осмотр, регистрация ЭКГ в покое, трехканальное суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, суточное мониторирование АД, трансторакальная эхокардиография, общий и биохимический анализы крови, анализ уровня тиреоидных гормонов в крови. Количество визитов в период госпитализации определялось индивидуально в каждом случае.

На 4–8-й неделе после прекращения употребления алкоголя (период амбулаторного наблюдения) всем пациентам проводился нагрузочный тредмил-тест. В дальнейшем осуществлялись обязательные контрольные визиты пациентов не реже 1 раза в 3 месяца в течение первого года наблюдения и не реже 1 раза в 2 месяца на 2-м и 3-м годах

наблюдения. Учащение обязательных визитов со 2-го года наблюдения было связано с отсутствием публикаций о динамике симптомов сердечно-сосудистой патологии в этот период. Дополнительные визиты осуществлялись по мере необходимости по желанию врача и пациента в течение всего периода наблюдения. Оценка эффективности антигипертензивной, антиаритмической и антиангинальной терапии производилась при помощи контрольных инструментальных исследований (суточное мониторирование АД, суточное мониторирование ЭКГ, контрольный нагрузочный тредмил-тест).

По результатам наблюдения за первые 8 недель все пациенты были распределены на 2 группы:

✓ группа 1 (n = 190) – пациенты с алкогольной зависимостью, имеющие любое нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы (подъемы АД, нарушения сердечного ритма и проводимости, дилатационная алкогольная кардиомиопатия с явлениями сердечной недостаточности, верифицированная ишемическая болезнь сердца в анамнезе);

✓ группа 2 (n = 70) – пациенты с алкогольной зависимостью, у которых по результатам обследо-

вания не было выявлено сердечно-сосудистых нарушений.

Пациентам мужского пола славянской этнической принадлежности, не родственным между собой, производился также анализ генетического полиморфизма генов, кодирующих важные компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ACE (angiotensin I converting enzyme – ангиотензин-превращающий фермент), AGT (angiotensinogen – ангиотензиноген), AGTR1 (angiotensin II receptor, type 1 – рецептор ангиотензина II типа 1)), генов синтазы оксида азота (nitric oxide synthase, NOS), дофаминовой рецепции (DRD2, DRD4 (dopamine receptor D2, D4 – рецепторы дофамина D2, D4) и альфа- и бета-адренорецепции (ADRA2A (alpha-2A adrenergic receptor – альфа-2а-адренорецептор), ADRB2 (adrenoseptor beta 2 – бета-2-адренорецептор), ADRB1 (adrenoseptor beta 1 – бета-1-адренорецептор)) в лабораториях генетики Национального научного центра наркологии и Научно-исследовательского института физико-химической медицины. Генетическое исследование проводилось однократно, являлось дополнительным методом обследования и не влияло на распределение пациентов на группы. Анализ генетического полиморфизма генов компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и гена синтазы оксида азота (NOS) проводился в лаборатории генетики человека на базе ФГУ «НИИ физико-химической медицины». Дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) лейкоцитов выделяли из 2 мл цельной крови с помощью набора Wizard (Promeda, США) в соответствии с инструкцией производителя. Анализ полиморфных маркеров получен в ходе амплификации методом полимеразной цепной реакции (ПЦР-амплификации) при помощи олигонуклеотидных пар праймеров с определенными последовательностями. Для идентификации точечных олигонуклеотидных замен в исследуемых генах использовали подходящие смеси дезокси- и дидезоксинуклеотидтрифосфатов (dNTP и ddNTP) и следующие олигонуклеотидные



зонды с последующей реакцией термоциклического минисеквенирования. Для очистки продукции минисеквенирования и секвенирования использовали SpectroCLEAN Kit (Sequenom, США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Анализ генетического полиморфизма рецепторов дофамина (DRD2, DRD4), альфа- и бета-адренергических рецепторов (ADRA2A, ADRB2, ADRB1) проводился в лаборатории молекулярной генетики Национального научного центра наркологии. Генотипирование образцов ДНК, полученных из 2 мл цельной венозной крови путем фенол-хлороформной экстракции, для нуклеотидных полиморфизмов проводили методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом, для полиморфизма числа коротких повторов (48 н.п.) и дупликации (120 н.п.) – методом ПЦР фрагмента экзона 3 гена DRD4 (V48) и 5 – области гена (V120) с последующим анализом в 2%-ном агарозном геле. Условия реакции и дизайн олигонуклеотидных праймеров доступны по запросу. Варианты исследуемых генетических полиморфизмов представлены в табл. 1.

Для корректного анализа частоты встречаемости исследуемых аллелей и вариантов полиморфизмов была сформирована контрольная группа здоровых лиц в возрастном диапазоне 22–76 лет.

Критериями включения здоровых лиц в контрольную группу являлись:

- подписанное информированное согласие добровольца на участие в исследовании;
- оптимальные, нормальные и нормальные высокие значения АД при физикальном осмотре (в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями ВНОК, 2009 и Рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии, 2007);
- соответствии профиля при проведении суточного мониторирования АД рекомендованным значениям среднесуточного АД,

среднего дневного и среднего ночного АД (в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями ВНОК, 2009 и Рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии, 2007);

- отсутствие значимых нарушений сердечного ритма и проводимости во время суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру;
- отрицательный результат нагрузочной пробы, нормотонический тип реакции на нагрузку и отсутствие индукции нарушений сердечного ритма и проводимости при проведении нагрузочного тредмил-теста;
- отсутствие какой-либо патологии при проведении трансторакальной эхокардиографии.

Критерии исключения здоровых лиц из исследования:

- поражение других органов и систем, влекущее за собой вторичные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (тиреотоксикоз, анемия любого генеза и т.п.);

- соматические и психотические состояния, препятствующие обследованию, наблюдению и контакту с добровольцем.

Статистическая обработка проводилась при помощи статистической программы SPSS 10/11, а также Primer of Biostatistics 4.03. Большинство данных в таблицах и графиках представлены в формате «среднее значение ± стандартное отклонение» ($M \pm \delta$). Частотные переменные представлены в виде абсолютной частоты и в виде процентов. Для проверки характера распределения интервальных переменных использовали непараметрический тест Колмогорова – Смирнова. В зависимости от типа распределения переменных и количества наблюдений применялись методы параметрической и непараметрической статистики. При анализе значимости различий между двумя несвязанными выборками использовали Т-тест Стьюдента или критерий Манна – Уитни, между двумя связанными выборками – Т-тест Стьюдента или критерий Уилкоксона.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов групп 1 и 2

Параметр	Группа 1 (n = 190)	Группа 2 (n = 70)	p
Пол	мужской	мужской	–
Возраст, лет	45 ± 7,9	46 ± 6,3	0,965
Алкогольный анамнез 10–15 лет, %	77,4	70,0	0,45
Наиболее частый вариант алкогольного напитка (водка, виски), %	81,1	78,6	0,613
Семейнаяотягощенность	94,2	92,9	0,622
Первое употребление алкоголя до 18 лет, %	83,7	85,7	0,892

Таблица 3. Структура сердечно-сосудистой патологии среди пациентов групп 1 и 2

Группа	Вариант сердечно-сосудистой патологии	Количество пациентов, чел.	% среди всех пациентов с алкогольной зависимостью
Группа 1 (n = 190)	Артериальная гипертензия без других симптомов поражения сердечно-сосудистой системы	106	40,8
	Пароксизмальные наджелудочковые нарушения сердечного ритма	37	14,2
	Пароксизмальные желудочковые нарушения сердечного ритма	23	8,9
	Верифицированная ИБС	13	5,0
	Алкогольная (дилатационная) кардиомиопатия с явлениями сердечной недостаточности	8	3,1
	Нарушения сердечной проводимости	3	1,2
Группа 2 (n = 70)	Без патологии		

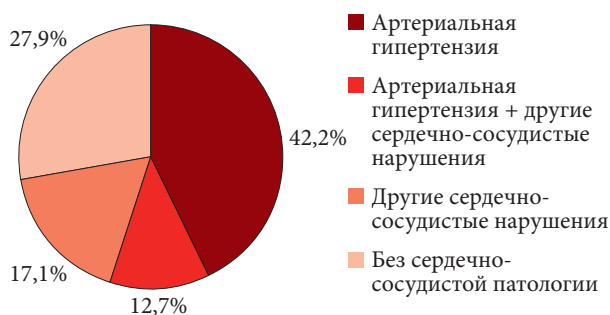
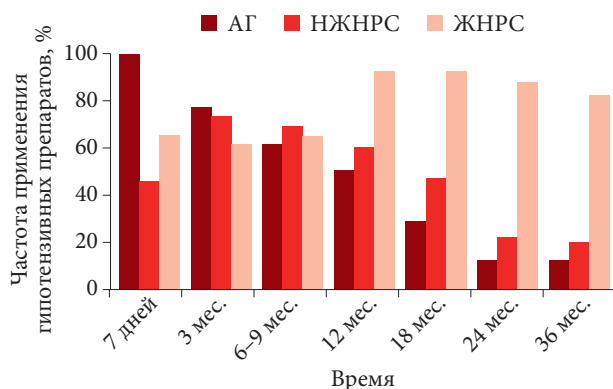


Рис. 2. Распространенность АГ среди пациентов с алкогольной зависимостью (n = 260)



$p = 0,052$ – клинически значимая тенденция.

АГ – артериальная гипертензия, НЖНРС – наджелудочковые нарушения ритма сердца, ЖНРС – желудочковые нарушения ритма сердца.

Рис. 3. Необходимость приема антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ

При оценке достоверности различий частоты аллелей и вариантов полиморфизмов в генетических исследованиях использовался критерий хи-квадрат, связь признаков анализировали с помощью таблиц сопряженности. При достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ дополнительно проводился попарный анализ межгрупповых различий генеральных (популяционных) долей каждой категории соответствующей переменной с помощью Z-критерия для качественных данных (после проверки допущений).

Результаты исследования

Клинико-демографическая характеристика групп

Пациенты обеих групп достоверно не различались по возрасту, семейному и социальному положению, алкогольному анамнезу, продолжительности госпитализации в наркологическом отделении (табл. 2).

У пациентов группы 1 (n = 190) были выявлены симптомы сердечно-сосудистой патологии, представленные в табл. 3.

У 106 (40,8%) пациентов группы 1 регистрировалась АГ без других симптомов поражения сердечно-сосудистой системы. При этом по результатам суточного мониторирования артериального давления (СМАД) у этих пациентов регистрировались превышения рекомендованных значений среднесуточного АД, среднего дневного и среднего ночного АД (в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями ВНОК, 2009 и Рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии, 2007) и подъемы АД выше 140/90 мм рт. ст. при осмотре в раннем постабстинентном периоде.

У 37 (14,2%) пациентов этой группы во время холтеровского мониторирования были выявлены короткие или продолжительные пароксизмы фибрилляции/трепетания предсердий, либо пароксизм фибрилляции/трепетания предсердий был документирован при регистрации ЭКГ покоя. У 23 (8,9%) пациентов этой группы были зарегистрированы пароксизмы неустойчивой или устойчивой желудочковой тахикардии либо периоды идиовентрикулярного ритма во время суточного мониторирования ЭКГ.

Лишь у 13 (5,0%) пациентов этой группы имелась медицинская документация о перенесенном в прошлом остром инфаркте миокарда или проведении коронароангиографии, по результатам которой был верифицирован стенозирующий атеросклероз коронарных артерий.

Алкогольная дилатационная кардиомиопатия с явлениями сердечной недостаточности была диагностирована у 8 (3,1%) пациентов при проведении трансторакальной эхокардиографии.

Особенности динамики АГ у пациентов с алкогольной зависимостью

Среди всех симптомов сердечно-сосудистой патологии самым рас-

пространенным симптомом была АГ: регистрировалась у 148 пациентов группы 1, причем у 106 пациентов не сопровождалась другими нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы (рис. 2).

Для пациентов групп 1 и 2 были характерны значимые различия динамики АД во время ААС, в раннем и позднем постабстинентных периодах.

У пациентов обеих групп во время ААС (первые 72 часа после прекращения употребления алкоголя) регистрировались подъемы АД, однако характер АГ различался. Кроме того, отмечались различия динамики АД в дальнейшие периоды наблюдения (ранний и поздний постабстинентные периоды). Для пациентов группы 2 (n = 70) во время ААС было характерно нормальное высокое АД или подъемы не превышали 150/100 мм рт. ст. В раннем и позднем постабстинентном периоде у пациентов группы 2 регистрировалось оптимальное, нормальное или нормальное высокое АД.

Для 148 из 190 пациентов группы 1 были характерны умеренные или значительные подъемы АД во все три периода наблюдения.

При наблюдении пациентов с АГ в течение 36 месяцев было выявлено, что для пациентов с АГ без других симптомов поражения сердечно-сосудистой системы, больных с АГ и наджелудочковыми пароксизмами и пациентов с АГ и желудочковыми пароксизмами характерна различная потребность в постоянной антигипертензивной терапии (рис. 3).

Как видно из данных рис. 3, пациенты с изолированной АГ к 12 месяцам наблюдения нуждались в постоянном приеме антигипертензивных препаратов лишь в 52,5% случаев, а к 36 месяцам наблюдения необходимость в антигипертензивной терапии у этих больных возникала в 9,09% случаев.

Пациенты с АГ и пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма чаще всего (в 72,9% случаев) демонстрировали потребность в антигипертензивной терапии к 3 месяцам наблюдения. К 12 месяцам наблюдения



в постоянной антигипертензивной терапии нуждались 60,6% пациентов, к 36 месяцам наблюдения – 18,2% больных.

Пациенты с АГ и пароксизмальными желудочковыми нарушениями сердечного ритма продемонстрировали «нарастающий» характер АГ в течение первого года наблюдения: к 12 месяцам антигипертензивные препараты получали 93,8% пациентов. При этом к 36 месяцам наблюдения необходимость в постоянной антигипертензивной терапии сохранялась у 81,25% больных.

Особенности динамики нарушений сердечного ритма у пациентов с алкогольной зависимостью

Среди всех пациентов с алкоголизмом, согласившихся принять участие в наблюдении, пароксизмальные нарушения сердечного ритма регистрировались у 68 больных, что составило 35,8% среди всех пациентов группы 1 (n = 190) и 26,2% среди всех пациентов с алкогольной зависимостью (n = 260).

Структура и распространенность нарушений сердечного ритма среди пациентов с алкогольной зависимостью представлены на рис. 4.

Во время обязательных и дополнительных визитов всем пациентам с нарушениями сердечного ритма производилось суточное мониторирование ЭКГ. Периодически (не реже 1 раза в 2 месяца, перед очередным визитом) производились попытки постепенного снижения доз антиаритмических препаратов с оценкой возможности полного прекращения их приема по результатам контрольного суточного мониторирования ЭКГ. При этом контрольное холтеровское исследование производилось как при каждом снижении дозы, так и при полном прекращении приема препарата.

Необходимость в постоянной антиаритмической терапии у пациентов с пароксизмальными желудочковыми и наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма также была различной (рис. 5).

Среди больных с пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма наиболее

часто встречалась фибрилляция/трепетание предсердий. Клинически все пароксизмы были симпатoadреналовыми, кроме того, в период стационарного лечения в наркологическом отделении у 11 из 37 пациентов (29,7%) имелись проявления гипокалиемии.

Через 3 месяца терапии антиаритмическими препаратами необходимость их приема сохранялась у 26 (70,3%) пациентов с пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма. К 12 месяцам наблюдения антиаритмическая терапия проводилась 20 пациентам (60,6%), к 36 месяцам наблюдения – лишь 5 больным (15,2%).

Среди пациентов с желудочковыми нарушениями сердечного ритма к 12 месяцам наблюдения постоянную антиаритмическую терапию получали 15 пациентов (93,8%), к 36 месяцам наблюдения – 13 пациентов (81,3% пациентов, продолживших участие в исследовании). Случаев гипокалиемии, в отличие от пациентов с пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма, у этих больных зарегистрировано не было.

Особенности антигипертензивной и антиаритмической терапии у пациентов с алкогольной зависимостью

Для достижения антигипертензивного эффекта использовались следующие препараты:

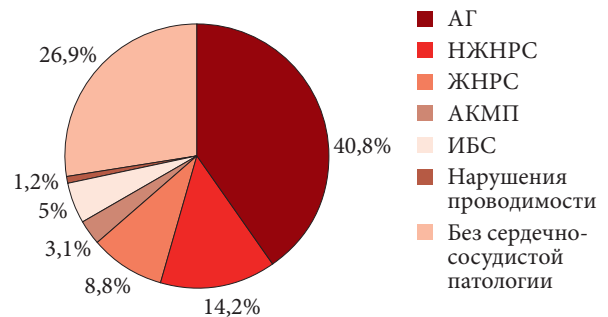
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (эналаприл 5–10 мг/сут; лизиноприл 2,5–20 мг/сут);
- пролонгированные бета-адреноблокаторы (бетаксолол 5–20 мг/сут; бисопролол 2,5–10 мг/сут; небиволол 2,5–5 мг/сут);
- дигидропиридиновые антагонисты кальция (амлодипин 2,5–10 мг/сут; фелодипин 2,5–10 мг/сут; нифедипин 10–40 мг/сут);
- недигидропиридиновые антагонисты кальция (дилтиазем 60–240 мг/сут; верапамил 40–240 мг/сут).

Последовательная схема подбора антигипертензивной монотера-

пии или комбинации представлена на рис. 6.

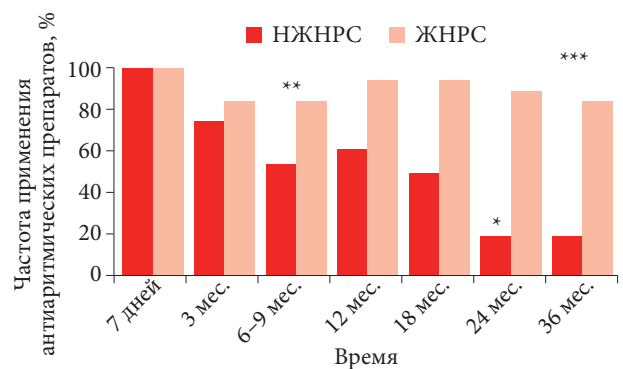
Критериями эффективности антигипертензивной терапии было достижение целевых значений АД по результатам контрольного СМАД после каждой смены монотерапии или комбинации препаратов: среднесуточное АД 125–130/80 мм рт. ст., среднее дневное – 130–135/85 мм рт. ст., среднее ночное – 120/70 мм рт. ст. (в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями ВНОК, 2009 и Рекомендациями Европейского общества по артериальной гипертензии, 2007).

Для достижения антиаритмического эффекта использовались следующие препараты:



АГ – артериальная гипертензия, НЖНРС – наджелудочковые нарушения ритма сердца, ЖНРС – желудочковые нарушения ритма сердца, АКМП – алкогольная кардиомиопатия, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Рис. 4. Структура и распространенность нарушений сердечного ритма среди пациентов с алкогольной зависимостью (n = 260)



* – p = 0,006; ** – p = 0,02; *** – p = 0,002.

НЖНРС – наджелудочковые нарушения ритма сердца, ЖНРС – желудочковые нарушения ритма сердца.

Рис. 5. Необходимость в постоянной антиаритмической терапии у пациентов с пароксизмальными желудочковыми и наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма в различные периоды наблюдения



- препараты IC класса: аллапинин 75 мг/сут;
- препараты II класса: пролонгированные бета-адреноблокаторы (бетаксолол 5–20 мг/сут; биспролол 2,5–10 мг/сут; небиволол 2,5–10 мг/сут);
- препараты III класса: амиодарон 200–600 мг/сут;
- препараты IV класса: недигидропиридиновые антагонисты кальция (дилтиазем 60–240 мг/сут; верапамил 40–240 мг/сут).

Последовательная схема подбора антиаритмической монотерапии или комбинации антиаритмиков представлена на рис. 7.

Критериями эффективности антиаритмической терапии были отсутствие пароксизмальных желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма, а также отсутствие парной и групповой наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии по результатам контрольного суточного мониторирования ЭКГ после каждой смены антиаритмического препарата (комбинации препаратов) или после каждой коррекции дозы препарата (комбинации препаратов), а также при каждом очеред-

ном обязательном или дополнительном визите в соответствии с дизайном исследования.

Варианты эффективной антигипертензивной терапии пациентов с изолированной АГ представлены на рис. 8. У этих пациентов достоверно чаще использовалась монотерапия бета-адреноблокаторами ($p = 0,01$), при этом комбинация «дигидропиридиновый антагонист кальция + бета-адреноблокатор» использовалась только в первые 9 месяцев наблюдения.

Ни у одного из пациентов этой подгруппы ингибиторы АПФ (эналаприл, лизиноприл) не были эффективными.

Среди пациентов с наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма с хорошим эффектом использовали 3 варианта терапии (рис. 9): монотерапия бета-адреноблокатором, комбинация дигидропиридинового антагониста кальция и бета-адреноблокатора, а также комбинация ингибитора АПФ и бета-адреноблокатора.

По результатам дисперсионного анализа повторных измерений ($p = 0,058$) была выявлена клинически значимая тенденция к наиболее частому использованию монотерапии бета-адреноблокаторами у пациентов с пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма. Причем этого варианта терапии было достаточно для достижения как антигипертензивного, так и антиаритмического эффекта с 12-го месяца наблюдения. Наименее востребованной была комбинация «ингибитор АПФ + бета-адреноблокатор», при этом монотерапия ингибиторами АПФ не была эффективной ни у одного из пациентов.

Среди пациентов с пароксизмальными желудочковыми нарушениями сердечного ритма ($n = 23$) (рис. 10) на момент включения в исследование можно было выделить 2 категории пациентов:

- пациенты, которые нуждались только в антиаритмической терапии: 8 больных (34,79%);
- пациенты, которые нуждались как в антиаритмической, так и в антигипертензивной терапии: 15 человек (65,21%).

Для коррекции пароксизмальных желудочковых нарушений сердечного ритма у пациентов, которые не нуждались в антигипертензивной терапии ($n = 8$), было достаточным назначение бета-адреноблокатора пролонгированного действия. Во время контрольных регистраций суточной ЭКГ к 3 месяцам наблюдения у всех этих пациентов было отмечено исчезновение эктопической желудочковой активности на фоне приема указанных суточных доз препаратов. При постепенной отмене терапии к 6 месяцам наблюдения ни один из этих пациентов не нуждался в постоянном приеме антиаритмических препаратов.

Иная картина наблюдалась в динамике у пациентов с желудочковыми нарушениями сердечного ритма и АГ ($n = 15$). Для коррекции желудочковых нарушений сердечного ритма (пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии) и достижения антигипертензивного эффекта 10 пациентам было достаточным назначение бета-адреноблокаторов, остальным 5 пациентам была назначена комбинация дигидропиридинового антагониста кальция и бета-адреноблокатора.

Через 3 месяца наблюдения необходимость в приеме антигипертензивных препаратов сохранялась у 14 пациентов (60,9%). Монотерапия бета-адреноблокаторами была эффективной у 9 больных (39,1%), для остальных пациентов (5 человек, 21,7%) наиболее эффективным оказался прием комбинации «дигидропиридиновый антагонист кальция + амиодарон». Ни у одного из пациентов этой подгруппы ингибиторы АПФ не были эффективными.

Через 6–9 месяцев антигипертензивная терапия была показана 15 пациентам (65,2%). На этом этапе наблюдения наиболее эффективной комбинацией для достижения антигипертензивного и антиаритмического эффекта был прием дигидропиридиновых антагонистов кальция на фоне приема амиодарона – 12 пациентов, 52,2%. Трем пациентам (13,04%)

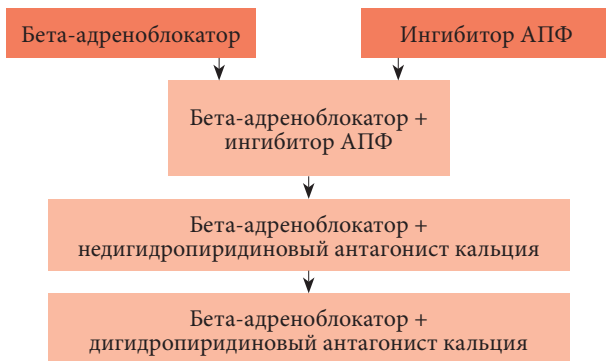


Рис. 6. Варианты антигипертензивной терапии у пациентов с алкогольной зависимостью

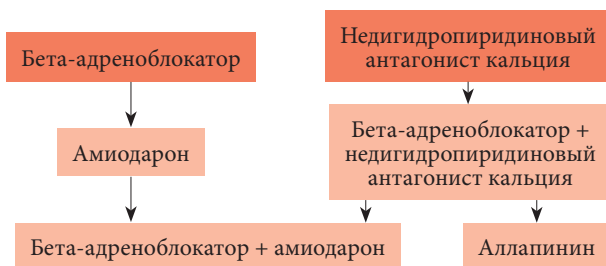


Рис. 7. Варианты антиаритмической терапии у пациентов с алкогольной зависимостью



назначался также бета-адреноблокатор в комбинации «антагонист кальция + амиодарон + бета-адреноблокатор» для достижения оптимального антигипертензивного эффекта.

К концу 1-го года наблюдения из исследования выбыли 7 пациентов с пароксизмами устойчивой и неустойчивой желудочковой тахикардии из-за низкой приверженности к лечению. Таким образом, к 12 месяцам наблюдения в исследовании продолжили участие 16 пациентов с пароксизмальными желудочковыми нарушениями сердечного ритма, из которых необходимость в постоянной антигипертензивной терапии сохранялась у 15 пациентов (93,8%). Комбинацию «дигидропиридиновый антагонист кальция + амиодарон» постоянно получали 10 пациентов (62,5%), комбинацию «дигидропиридиновый антагонист кальция + амиодарон + бета-адреноблокатор» – 3 пациента (18,8%), комбинацию «дигидропиридиновый антагонист кальция + бета-адреноблокатор» – 2 больных (12,5%).

К 24 месяцам наблюдения необходимость в постоянной терапии сохранялась у подавляющего большинства пациентов с пароксизмальными желудочковыми нарушениями сердечного ритма. У 14 больных (87,5%) проводилась терапия антигипертензивными и антиаритмическими препаратами. Наиболее часто (12 пациентов, 89,3%) больные принимали комбинацию «антагонист кальция + бета-адреноблокатор», 2 больных (18,1%) получали комбинацию «антагонист кальция + амиодарон». Сходная картина отмечалась к 36 месяцам наблюдения: в терапии антигипертензивными и антиаритмическими препаратами нуждались те же 14 пациентов (87,5%). Комбинации и дозы препаратов остались прежними.

При проведении дисперсионного анализа повторных измерений достоверных различий между частотой использования вариантов лечения этой подгруппы получено не было ($p = 0,196$).

Варианты осложненного течения сердечно-сосудистой патологии и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с алкогольной зависимостью

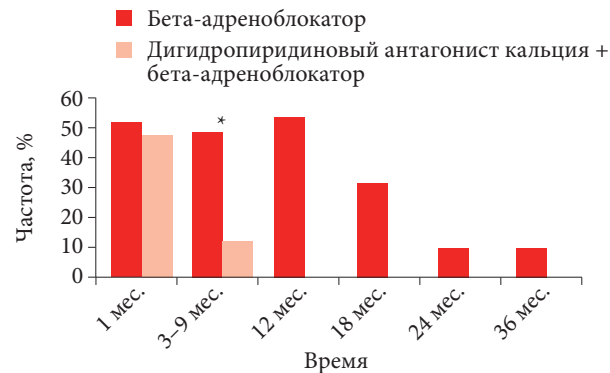
Анализ общей и сердечно-сосудистой смертности среди пациентов групп 1 и 2 был произведен с учетом их приверженности к лечению.

В течение 1 года наблюдения из группы 1 ($n = 190$) выбыли 7 больных. Причинами прекращения участия в исследовании были:

- отказ пациентов от продолжения участия в исследовании;
- неявка больных в контрольные сроки без объяснения причин.

У этих больных до того, как они выбыли из исследования, зарегистрировались значительные (до 220/120 мм рт. ст.) подъемы АД (табл. 4). При первичном обследовании во время суточного мониторинга ЭКГ были выявлены одиночные (тысячи) и групповые (парные и триплеты) желудочковые экстрасистолы, пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии (от 5 до 23 в сутки). У 4 из этих пациентов диагностирована дилатационная кардиомиопатия с явлениями недостаточности кровообращения II–III функционального класса (ФК) по NYHA и частыми (до 3 раз в неделю) пароксизмами фибрилляции предсердий.

Через 24 месяца с момента первичного визита все не приверженные к терапии пациенты умерли, при этом у 6 из них была констатирована смерть во сне, а у 1 больного смерть носила насильственный характер (проникающее ножевое ранение грудной клетки). Остальные 183 пациента группы 1 получали антигипертензивную, антиаритмическую и антиангинальную терапию с регулярной периодической коррекцией во время контрольных визитов по мере необходимости. Среди этих пациентов случаев смерти зарегистрировано не было, однако имелись следующие осложнения: геморрагический инсульт, ишемический инсульт, устойчивая пароксизмальная желудочковая тахикардия (табл. 5).



* - $p = 0,01$.

Рис. 8. Частота применения вариантов эффективной антигипертензивной терапии среди пациентов с изолированной АГ (n = 106)

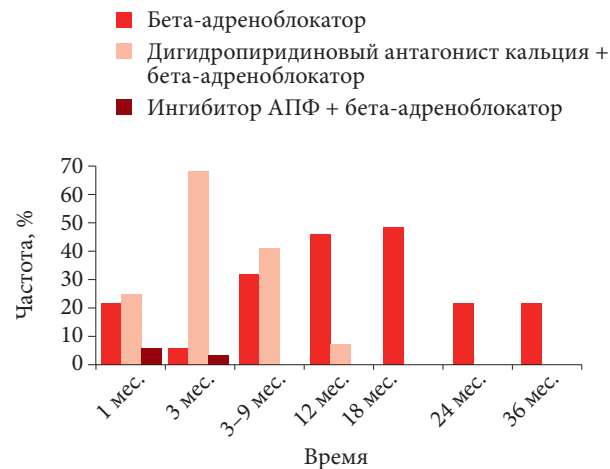


Рис. 9. Частота применения вариантов эффективной антигипертензивной и антиаритмической терапии у пациентов с пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма и АГ (n = 37)

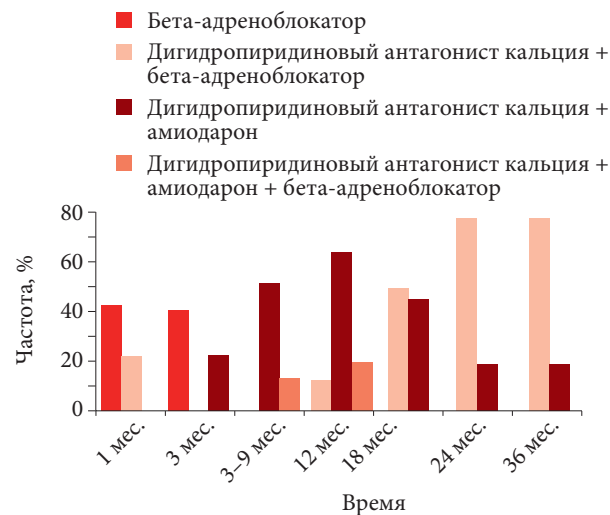


Рис. 10. Частота применения вариантов эффективной терапии у пациентов с желудочковыми нарушениями сердечного ритма и артериальной гипертензией (подгруппа ЖНРС, n = 23)



Таблица 4. Смертность и варианты сердечно-сосудистых нарушений у не приверженных к лечению пациентов группы 1 (n = 7)

Варианты патологии	Количество, чел.	Всего умерло, чел.	Смерть во сне
Артериальная гипертензия	3	7	6
Выраженные желудочковые нарушения ритма	7		
Алкогольная дилатационная кардиомиопатия с явлениями сердечной недостаточности	4		

Таблица 5. Варианты сердечно-сосудистых осложнений у приверженных к лечению пациентов группы 1 (n = 183)

Вариант осложнения	Количество, чел.	% в группе
Геморрагический инсульт	5	2,6
Ишемический инсульт	3	1,6
Устойчивая пароксизмальная желудочковая тахикардия	15	7,9

Статистически значимых достоверных различий в распространенности описанных осложнений среди пациентов группы 2 и приверженных к терапии пациентов группы 1 получено не было, однако была выявлена клинически значимая ($p = 0,077$) тенденция к более высокой распространенности устойчивой желудочковой тахикардии среди приверженных к лечению пациентов группы 1 (рис. 11).

Особенности течения и терапии ИБС у пациентов с алкогольной зависимостью

Среди всех пациентов с алкогольной зависимостью у 35 больных возникала необходимость дифференциального диагноза болей в области сердца, что составило 18,4% среди пациентов группы 1 и 13,5% от всех пациентов с алкогольной зависимостью, принявших участие в исследовании. При этом лишь у 13 из них ИБС была ранее верифицирована по данным коронароангиографии (КАГ) или медицинской документации о перенесенном в прошлом инфаркте миокарда.

Всем пациентам с алкогольной зависимостью в раннем постабстинентном периоде согласно протоколу наблюдения проводился нагрузочный тредмил-тест. Пациентам с сомнительной и слабopоложительной динамикой ЭКГ проводился повторный нагрузочный

тест по мере необходимости (через 7 дней, 14 дней, 1 месяц и т.п.).

Среди пациентов с верифицированной ИБС не было лиц с острым коронарным синдромом на момент госпитализации. У этих пациентов в течение не менее 1 года перед госпитализацией в наркологическое отделение имелись типичные ангинозные приступы (стенокардия напряжения II ФК), а на момент поступления в наркологическое отделение уже проводилась антиангинальная терапия (нитраты, бета-адреноблокаторы, антиагреганты). Все пациенты с ИБС имели различные варианты гиперлипидемии (IIA, IIB и IV типа по D.S. Frederickson).

В течение 1 месяца наблюдения (стационарный и начальный амбулаторный периоды) пяти пациентам производилась коррекция антиангинальной терапии (уменьшение дозы бета-адреноблокатора) в связи с регистрацией во время суточного мониторирования ЭКГ АВ-блокады 2-й степени 1-го и 2-го типа (Мобитц 1 и 2). У 4 пациентов доза бета-адреноблокатора была увеличена в связи с регистрацией выраженной синусовой тахикардии. Ни у одного из этих пациентов не отмечалось утяжеления класса стенокардии как во время ААС, так и в раннем и позднем постабстинентном периоде по данным нагрузочного тестирования при контрольных визитах в течение 36 месяцев наблюдения.

Все пациенты были переведены на прием бета-адреноблокаторов пролонгированного действия (биспролол 5–10 мг/сут, небивол 5–10 мг/сут, бетаксол 10–20 мг/сут). При этом в течение первых 6 месяцев наблюдения у большинства (9 из 13) пациентов возникала необходимость увели-

чения суточных доз до максимально допустимых значений ввиду выраженной тенденции к синусовой тахикардии и жалоб пациентов на учащенное сердцебиение, что может быть объяснено патогенетически обусловленной гиперсимпатикотонией.

У 7 из 13 пациентов к концу 1-го года наблюдения по результатам нагрузочного тестирования и суточного мониторирования АД были отменены нитраты. Ни у одного из пациентов этой подгруппы не было зарегистрировано утяжеления класса стенокардии. Напротив, у всех 13 больных отмечалась положительная динамика нагрузочного тестирования по сравнению с результатами первичного нагрузочного тестирования (увеличение толерантности к физической нагрузке, большее время достижения ишемического порога, меньшее абсолютное значение депрессии сегмента ST). Ни у одного из этих пациентов не было показаний к проведению КАГ для решения вопроса о необходимости реваскуляризации.

Дифференциальный диагноз болей в области сердца проводился также у 22 пациентов, которые имели АГ и/или нарушения сердечного ритма и предъявляли жалобы на ноющие и колющие боли в области сердца. У всех этих больных в раннем постабстинентном периоде был зарегистрирован положительный результат нагрузочного теста.

В результатах лабораторных исследований отметим наличие гипокалиемии как у пациентов с верифицированной ИБС (6 из 13 больных), так и у всех пациентов с болями в области сердца, у которых ИБС ранее не была верифицирована. Уровень гипокалиемии составил 2,2–3 мэкв/л.

У всех пациентов с верифицированной ИБС ($n = 13$) положительный или слабopоложительный результат нагрузочного теста на фоне антиангинальной терапии сохранялся в течение всего периода динамического наблюдения (36 месяцев), несмотря на нормальный уровень калия крови (определяли неоднократно в динамике).



У 22 пациентов, которым верификация ИБС производилась впервые, отмечалась иная динамика результатов нагрузочного тестирования: после коррекции гипокалиемии результат тестирования был отрицательным. Положительная динамика у этих пациентов сохранялась в течение всего дальнейшего периода динамического наблюдения, в том числе на фоне отмены антигипертензивной и антиаритмической терапии. Таким образом, показаний к проведению КАГ или визуализирующих методик (стресс-эхокардиографии, перфузионной сцинтиграфии миокарда с нагрузкой, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий) у этих больных не было. Первичная динамика ЭКГ у этих пациентов расценена как псевдоишемическая на фоне гипокалиемии.

Анализ генетического полиморфизма
В связи с общепринятыми международными правилами генетических популяционных исследований при изучении вариантов генетического полиморфизма включаются лица:

- единой этнической принадлежности;
 - единого пола;
 - не родственные между собой.
- Таким образом, среди 260 пациентов с алкогольной зависимостью, вошедших в наблюдение, в исследование представленных вариантов генетических полиморфизмов было включено 200 мужчин славянской этнической принадлежности, не родственников между собой.

Для корректного анализа частоты распространенности аллелей и вариантов полиморфизма была сформирована также контрольная группа здоровой возрастной нормы ($n = 40$).

Варианты генетического полиморфизма были выбраны, исходя из основных патофизиологических звеньев кардиотоксического действия алкоголя: гиперсимпатикотония, прямая алкоголь-индуцированная вазоконстрикция и нарушение механизма синтеза NO.

Для оценки механизмов гиперсимпатикотонии и алкоголь-индуцированной вазоконстрикции был целесообразным анализ генетического полиморфизма тех патофизиологических звеньев, которые лежат в основе высокой симпатической активации:

- адренергических рецепторов: бета-1-адренорецептора (ADRB1 S49G, R389G), бета-2-адренорецептора (ADRB2 C589T, Q27E), альфа-2A-адренорецептора (ADRA2A Msp 1, A261G, C68T);
- рецепторов дофамина: D2 рецептор дофамина (DRD2 Taq I, Nco I), D4 рецептор дофамина (DRD4 48-bp, 120-bp).

Мы также анализировали варианты генетического дефекта NO-синтазы (NOS G298A, G894E), поскольку нарушение механизма синтеза NO является доказанным патофизиологическим звеном кардиотоксического действия алкоголя.

Кроме того, с учетом низкой эффективности ингибиторов АПФ у пациентов с алкогольной зависимостью мы предположили возможный генетический дефект РААС. Таким образом, был также произведен анализ генетического полиморфизма:

- гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE I/D);
- гена ангиотензиногена (AGT M174T, T235M);
- гена рецептора 1-го типа ангиотензина II (AGTR1 A1166C).

Варианты полиморфизма, выбранные для анализа, были наиболее перспективными генами-кандидатами в соответствии с отечественными и зарубежными публикациями на момент начала исследования. Мы анализировали частоту встречаемости как отдельных аллелей, так и вариантов генетического полиморфизма.

Из всех вариантов генетического полиморфизма достоверные (хи-квадрат – 10,403, $p = 0,034$) межгрупповые различия были выявлены только для инсерционно-делеционного варианта I/D 287bp фрагмента в 16-м интроне гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE I/D).

В настоящее время считается доказанным, что при наличии D-аллеля имеется более высокий уровень циркулирующего АПФ (от 14 до 50%), а также более высокая активность тканевого фермента, то есть можно говорить о самом высоком уровне фермента. У носителей I/I генотипа уровень фермента самый низкий, при генотипе I/D отмечается промежуточный уровень АПФ, при генотипе D/D – самый высокий уровень фермента. В настоящее время в литературе встречается все большее количество публикаций, где аллель I называют «протективным», то есть с АГ ассоциирован аллель D.

Было выявлено, что вариант I/D встречался чаще (76,6%) в группе здоровых лиц по сравнению как с пациентами группы 1 (53,7%), так и с пациентами группы 2 (57,8%). Таким образом, можно

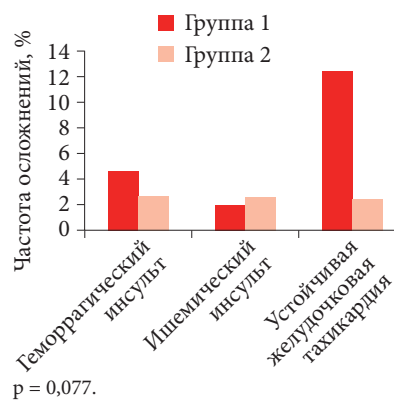
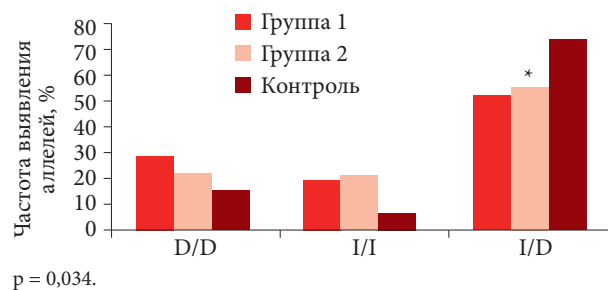


Рис. 11. Варианты осложненного течения сердечно-сосудистой патологии у приверженных к терапии пациентов группы 1 ($n = 183$) и пациентов группы 2 ($n = 70$)



D-аллель (ассоциирован с артериальной гипертензией): повышение уровня циркулирующего ангиотензинпревращающего фермента, повышение активности тканевого ангиотензинпревращающего фермента.

Рис. 12. Варианты генетического полиморфизма ACE I/D ($n = 240$)



сказать, что во всех исследуемых группах превалировал вариант I/D, но в группе здоровых лиц этот вариант генотипа значительно преобладал (76,6%), тогда как среди всех пациентов с алкогольной зависимостью встречался примерно в половине наблюдений. Наиболее «протективный вариант» генотипа (I/I) у здоровых лиц встречался реже (7,8%) по сравнению с пациентами групп 1 (18,4%) и 2 (20,5%).

Однако наиболее неблагоприятный вариант генотипа D/D достоверно чаще встречался в группах 1, 2 по сравнению с лицами контрольной группы: в 27,9%, 22,7% и 15,6% соответственно. При этом достоверных различий по частоте встречаемости отдельных аллелей выявлено не было.

Исходя из результатов нашего исследования, мы не можем говорить о четкой ассоциации аллеля D с АГ у пациентов с алкогольной зависимостью, поскольку не выявили достоверных различий в распределении отдельных аллелей. Более корректным было бы считать, что для пациентов с алкогольной зависимостью и кардиальной симптоматикой характерна достоверно более высокая частота встречаемости неблагоприятного варианта генотипа D/D по сравнению с пациентами с алкогольной зависимостью без сердечно-сосудистой симптоматики и здоровыми лицами контрольной группы (рис. 12). Исследование остальных генов-кандидатов не выявило достоверных различий и клинически значимых тенденций частоты встречаемости как отдельных аллелей, так и вариантов генетических полиморфизмов.

Заключение

Результаты нашего исследования демонстрируют необходимость в динамическом наблюдении и кардиологическом обследовании пациентов с алкогольной зависимостью, полностью прекративших употреблять алкоголь. Следует отметить, что в нашем исследовании представлена группа пациентов с алкогольной зависимостью, для которых характерна априорно

более высокая приверженность к лечению. Исходя из этого, полученные нами результаты наблюдения и терапии, безусловно, не могут быть сопоставлены с результатами у пациентов, продолжающих употреблять алкоголь. Тем не менее полученные нами данные позволяют улучшить процесс лечения и социализации наиболее комплаентной категории пациентов с алкогольной зависимостью.

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. У пациентов с алкогольной зависимостью, прекративших употребление алкоголя, в раннем постабстинентном периоде в 73,1% случаев регистрируются симптомы поражения сердечно-сосудистой системы, требующие корректирующей и патогенетической обоснованной терапии. Наиболее частыми симптомами являются АГ (56,9%) и нарушения сердечного ритма (23,1%). Верифицированная ИБС зарегистрирована у 5% больных, алкогольная дилатационная кардиомиопатия с явлениями сердечной недостаточности – лишь у 3,1% больных, нарушения сердечной проводимости – у 1,2% пациентов.

2. АГ чаще (40,8%) регистрируется в виде изолированного нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, реже сочетается с пароксизмальными желудочковыми (5,8%) и пароксизмальными наджелудочковыми (14,2%) нарушениями сердечного ритма. Течение АГ среди этих пациентов различается: у пациентов с АГ и пароксизмальными желудочковыми нарушениями сердечного ритма к 36 месяцам наблюдения в постоянной антигипертензивной терапии нуждаются 81,3% пациентов, при АГ и пароксизмальных наджелудочковых нарушениях сердечного ритма – 18,2%. Наиболее благоприятное течение характерно для изолированной АГ: к концу наблюдения в терапии нуждаются лишь 9,1% пациентов.

3. Пациенты с пароксизмальными желудочковыми нарушениями сердечного ритма часто (81,3%) нуждаются в постоянной анти-

аритмической терапии в течение 36 месяцев после прекращения употребления алкоголя, пациенты с пароксизмальными наджелудочковыми нарушениями сердечного ритма – лишь в 15,2% случаев.

4. У пациентов с алкогольной зависимостью и ИБС, прекративших употреблять алкоголь и приверженных к лечению, в течение 36 месяцев динамического наблюдения отмечается положительная динамика нагрузочного теста, исчезает необходимость в приеме нитратов. У части пациентов может быть снижена доза бета-адреноблокаторов.

5. Приверженность пациентов с алкогольной зависимостью к лечению влияет на количество пациентов с осложненным течением сердечно-сосудистой патологии (геморрагические инсульты, ишемические инсульты, пароксизмы устойчивой желудочковой тахикардии). Среди 183 пациентов, приверженных к лечению, указанные осложнения встречаются достоверно реже, случаев смерти не регистрируется.

6. Неблагоприятный вариант генетического полиморфизма гена АПФ ACE D/D достоверно чаще встречается среди пациентов с алкогольной зависимостью и сердечно-сосудистой патологией, реже – среди пациентов с алкогольной зависимостью без сердечно-сосудистой патологии и у здоровых лиц. Вариант полиморфизма I/D – достоверно чаще у пациентов с алкогольной зависимостью по сравнению со здоровыми лицами ($p = 0,034$). Распространенность других вариантов генетического полиморфизма и аллелей системы ингибиторов АПФ (гены AGT, AGTR1, AGTR2), гена синтазы оксида азота (NOS), а также вариантов полиморфизма дофаминовых рецепторов гена DRD2 (рецептор дофамина типа 2) и гена DRD4 (рецептор дофамина типа 4), адренорецепторов ADRA2A (альфа-2A-адренергический рецептор), ADRB2 (бета-2-адренорецептор) и ADRB1 (бета-1-адренорецептор) среди здоровых лиц и пациентов с алкогольной зависимостью достоверно не различается.



7. Эффективность антигипертензивных, антиаритмических и антиангинальных препаратов не зависит от варианта генетического полиморфизма генов, кодирующих компоненты системы РААС, генов синтазы оксида азота, дофаминовых рецепторов и адренорецепторов.

8. Наиболее эффективными антигипертензивными препаратами для коррекции АГ у пациентов с алкогольной зависимостью являются бета-адреноблокаторы, малоэффективными – препараты класса ингибиторов АПФ. При неэффективности монотерапии оптимальный антигипертензивный эффект достигается комбинацией «бета-адреноблокатор + дигидропиридиновый антагонист кальция».

9. Наиболее эффективными антиаритмическими препаратами для коррекции пароксизмальных наджелудочковых и желудочковых нарушений сердечного ритма являются бета-адреноблокаторы, а также комбинация «бета-адреноблокатор + амиодарон». При необходимости достижения одновременного антигипертензивного и антиаритмического эффекта наиболее эффективной комбинацией является «бета-адреноблокатор + дигидропиридиновый антагонист кальция + амиодарон».

10. У пациентов с алкогольной зависимостью и ИБС в раннем постабстинентном периоде показано увеличение дозы бета-адреноблокаторов в связи с па-

тогенетически обусловленными явлениями гиперсимпатикотонии (АГ, синусовая тахикардия, нарушения сердечного ритма). К концу 1-го года наблюдения у большинства пациентов, прекративших употреблять алкоголь, могут быть отменены нитраты и снижена доза бета-адреноблокаторов.

11. Пациенты с алкогольной зависимостью нуждаются в длительном (не менее 24–36 месяцев после прекращения употребления алкоголя) динамическом наблюдении у кардиолога. Частота обязательных и дополнительных контрольных визитов зависит от приверженности к лечению и исходной тяжести сердечно-сосудистых нарушений. ☺

Литература

1. Тареев Е.М., Мухин А.С. Алкогольная болезнь сердца (алкогольная кардиомиопатия) // Кардиология. 1977. № 12. С. 17–32.
2. Мухин Н.А., Крель П.Е., Моисеев С.А. и др. Алкогольная болезнь сердца // Врач. 2004. № 1. С. 14–17.
3. Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Подзолков В.И. Диагностика и лечение алкогольной миокардиодистрофии // Клиническая медицина. 1985. № 3. С. 122–129.
4. Огуцов П.П., Покровский А.Б., Шелепин А.А., Демидова Т.М. Хроническая алкогольная интоксикация и развитие неблагоприятных исходов у больных многопрофильного городского стационара // Алкоголь и здоровье населения России: 1900–2000 / Под ред. А.К. Демидова. М.: Медицина, 2000. С. 191–195.
5. Моисеев В.С., Шелепин А.А. Алкоголь и болезни сердца: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 168 с.
6. Friedman H.S. Cardiovascular effects of alcohol // Recent Dev. Alcohol. 1998. Vol. 14. P. 135–166.
7. Spies C.D., Sander M., Stangl K. et al. Effects of alcohol on the heart // Curr. Opin. Crit. Care. 2001. Vol. 7. № 5. P. 337–343.
8. Hémerly Y., Broustet H., Guiraudet O. et al. Alcohol and rhythm disorders // Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris). 2000. Vol. 49. № 8. P. 473–479.
9. Leuenberger V., Gache P., Sutter K., Rieder Nakhlé A. High blood pressure and alcohol consumption // Rev. Med. Suisse. 2006. Vol. 2. № 78. P. 2041–2042, 2044–2046.
10. Malinski M.K., Sesso H.D., Lopez-Jimenez F. et al. Alcohol consumption and cardiovascular disease mortality in hypertensive men // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164. № 6. P. 623–628.
11. Альтшуллер В.Б. Клиника алкоголизма // Руководство по наркологии / Под ред. Н.Н. Иванца. М.: Медпрактика-М, 2002. Т. 1. С. 203–232.
12. Анохина И.П. Биологические механизмы предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ // Психиатрия и психофармакотерапия. 2007. Т. 9. № 1. С. 13–18.
13. Гофман А.Г. Клиническая наркология. М.: Миклош, 2003. 215 с.

Cardiovascular disorders and their correction in alcohol dependent patients after cessation of excessive alcohol intake

A.S. Akselrod, A.L. Syrkin

The First Sechenov Moscow State Medical University

Contact person: Anna Sergeevna Akselrod, 7402898@mail.ru

Clinical features and special aspects of treatment of arterial hypertension and cardiac arrhythmia were studied in 251 alcohol dependent patients (stage 2-3) after cessation of excessive alcohol intake during 2 years of follow-up. After initial examination, the patients were divided into two groups based on the variants of cardiovascular disorder. During the study, cardiac therapy was revised if necessary. In alcohol dependent patients, arterial hypertension dynamics after 24 months of follow-up was related to background cardiovascular abnormalities.

Key words: arterial hypertension, alcoholic disease, supraventricular and ventricular arrhythmia

кардиология и ангиология



Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Поражение сердца при алкогольном циррозе печени

И.А. Комиссаренко, Е.В. Голованова, И.А. Колечкина, И.Е. Трубицына, М.Г. Гусейнзаде

Адрес для переписки: Ирина Арсеньевна Комиссаренко, komisarenko@mail.ru

У лиц, страдающих алкоголизмом, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы занимают третье место по частоте встречаемости после алкогольных заболеваний печени и поджелудочной железы.

Алкогольная кардиомиопатия может проявляться нарушением систолической и диастолической функции левого желудочка, гипертрофией миокарда и электрофизиологическими нарушениями и во многом определяет прогноз больных циррозом печени. Установлена важная роль препаратов магния в профилактике и лечении таких распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, как атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. При алкогольном поражении сердца применение препаратов магния (магния оротат) не только способствует коррекции часто встречающейся гипомагниемии, но и может оказывать благоприятное воздействие на метаболизм миокарда и течение кардиомиопатии.

Ключевые слова: *алкогольная кардиомиопатия, цирротическая кардиомиопатия, магния оротат*

месте после алкогольных заболеваний печени и поджелудочной железы и часто с ними сочетается. Основным звеном в патогенезе алкогольной кардиомиопатии считается прямое токсическое воздействие этанола и его первого и главного метаболита ацетальдегида на миокард в сочетании с характерными для хронической алкогольной интоксикации изменениями нервной регуляции и микроциркуляции. Ацетальдегид повреждает сократительную функцию миокарда, нарушает сопряжение между возбуждением и торможением и способствует окислительному повреждению и перекисному окислению липидов.

Клиническая картина алкогольной кардиомиопатии

Выделяют несколько стадий алкогольного поражения сердца.

I стадия алкогольной кардиомиопатии

На первой стадии основной жалобой является кардиалгия, то есть боли в прекардиальной области неангинозного характера, развивающиеся в первые дни после алкогольного эксцесса. При эхокардиографии (эхо-КГ) выявляют начальные признаки гипертро-

При лечении больных с алкогольным поражением печени врачи-гепатологи нередко имеют дело с нарушениями со стороны сердца. Поражение сердечно-сосудистой системы – наиболее частая причина обращения больных алкоголизмом к врачу-терапевту. Клинически распознаваемые заболевания сердца встречаются у 50% таких больных; болезни сердца являются причиной смерти

15% больных алкоголизмом; у 10% больных алкоголизмом, особенно молодого возраста, алкогольное поражение сердца является причиной внезапной смерти. В.Н. Медведев и Н.И. Кораблин (табл.) [1] наглядно продемонстрировали, что одним из наиболее частых внепеченочных проявлений алкоголизма является кардиомиопатия. Поражение сердца у алкоголиков стоит на третьем



фии желудочков сердца. На электрокардиограмме (ЭКГ) отмечают изменения, затрагивающие как предсердный, так и желудочковый комплексы. Изменения предсердного комплекса чаще всего заключаются в появлении расширенных расщепленных зубцов Р или высоких Р типа Р-pulmonale, то есть изменения предсердного комплекса аналогичны наблюдаемым при перегрузке левого или правого предсердия. Характерны также изменения конечной части желудочкового комплекса, сегмента ST и зубца Т в виде депрессии сегмента ST, появления патологического высокого, двухфазного, изоэлектрического или отрицательного зубца Т. Описанные изменения на ЭКГ, как правило, имеют преходящий характер. На этой стадии необходимо проводить дифференциальную диагностику с ишемической болезнью сердца (ИБС), при которой могут наблюдаться аналогичные электрокардиографические изменения. На первой стадии алкогольной кардиомиопатии отмечаются сопутствующие вегетативные расстройства (чувство нехватки воздуха, неполноты и неудовлетворенности вдохом, сердцебиение, похолодание конечностей, гиперемия лица, гипергидроз, тремор рук), имеющиеся анамнестические данные о недавнем употреблении алкоголя, отсутствуют клинические проявления коронарной болезни с типичными приступами стенокардии. Кроме этого, на фоне воздержания от алкоголя на ЭКГ отмечается быстрая положительная динамика.

II стадия алкогольной кардиомиопатии

Вторая стадия алкогольной кардиомиопатии характеризуется пароксизмами (приступами) фибрилляции предсердий (рис. 1), возникающими после алкогольных эксцессов, в отсутствие выраженных признаков сердечной недостаточности.

Аритмии – одно из самых частых проявлений алкогольной миокардиодистрофии. Они могут быть разнообразными; более или менее характерны пароксизмальная или постоянная формы фибрилляции

предсердий. Обычно усилению аритмий или появлению пароксизмов предшествует алкогольный эксцесс. Алкогольная кардиомиопатия может проявляться острыми нарушениями ритма, пароксизмами мерцания предсердий или тахикардии. Пароксизмы аритмии развиваются, как правило, после алкогольных эксцессов, при этом приступы нарушений ритма нередко повторяются неоднократно. Связь аритмии со злоупотреблением алкоголем обычно четко прослеживается и самими больными. В генезе пароксизмальных нарушений ритма при алкогольной кардиомиопатии, помимо токсического воздействия этанола на миокард, следует учитывать симпатико-тоническое действие алкоголя.

Нарушения сердечного ритма и проводимости могут развиваться в рамках хронической алкогольной кардиомиопатии или существовать изолированно в рамках синдрома «праздничного сердца». Нарушению сердечного ритма способствуют следующие процессы:

- встраивание этанола в мембраны и снижение продолжительности потенциала действия;
- влияние этанола и ацетальдегида на связывание кальция с миофибриллами;
- повышение уровня катехоламинов и потенцирование алкоголем их токсического действия на миокард;

- гипомагниемия, гипокалиемия, развивающиеся во время и после алкогольного эксцесса.

При синдроме «праздничного сердца» нормальный ритм обычно восстанавливается после коррекции электролитных нарушений. Следует подчеркнуть, что выявление нарушений ритма, особенно у молодых мужчин в отсутствие явных причин (пороков сердца, тиреотоксикоза, постинфарктного кардиосклероза и т.д.), требует включения в дифференциальный диагностический ряд алкогольной кардиомиопатии. Целенаправленный расспрос в этих случаях позволяет уточнить связь нарушения ритма со злоупотреблением алкоголем.

III стадия алкогольной кардиомиопатии

Третья стадия алкогольной кардиомиопатии характеризуется начальными признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН), что клинически проявляется снижением толерантности к физической нагрузке. Больные жалуются на повышенную утомляемость, одышку при физической нагрузке, сердцебиение, ощущение перебоев в работе сердца. При эхо-КГ выявляют уменьшение ударного объема, повышение конечного диастолического давления в левом желудочке. На ЭКГ регистрируют синусовую тахикардию, признаки диффузного поражения миокарда, возможна постоянная форма фибрилляции предсердий.

Таблица. Частота поражения органов и систем (%) при остром и хроническом алкогольном гепатите [1]

№ п/п	Органы и системы	Острый алкогольный гепатит (n = 50)	Хронический алкогольный гепатит (n = 80)
1	Печень	100	100
2	ЦНС (токсическая энцефалопатия)	100	20
3	Периферическая нервная система (невропатия)	80	40
4	Кардиопатия	90	51,2
5	Артериальная гипертония	82	25
6	Панкреатиты	80	50
7	Синдром нарушенного всасывания	30	50
8	Нефропатия	20	18
9	Анемия	8	3,7
10	Нарушение половой сферы	> 50	> 60

ЦНС – центральная нервная система.



IV стадия алкогольной кардиомиопатии

При четвертой стадии алкогольной кардиомиопатии имеется развернутая клиническая картина ХСН с наличием одышки при незначительной физической нагрузке или в покое, приступов удушья, стойкой тахикардии или постоянной формы фибрилляции предсердий, отеков, иногда асцита и/или гидроторакса. При эхо-КГ выявляют дилатацию полостей сердца, признаки систолической дисфункции левого желудочка [2, 3].

Цирротическая кардиомиопатия

Гипердинамический тип кровообращения у больных с циррозом печени был описан более пятидесяти лет назад еще Н.Я. Kowalski и соавт. [4]. Однако длительное время цирроз печени не рассматривали как причину кардиальной дисфункции. Предпосылкой к детальному изучению патологии сердца при циррозе печени послужило описание ряда клинических случаев с летальным исходом вследствие сердечной недостаточности, развившейся вскоре после трансплантации печени или наложения сосудистых шунтов. Последующие исследования выявили наличие скрытой кардиальной дисфункции (в отсутствие других заболеваний сердца) у больных с циррозом печени, независимо от этиологии заболевания. Такая кардиальная дисфункция получила название цирротической кардиомиопатии [5, 6] и характеризуется следующими признаками:

- увеличенным сердечным выбросом в покое;
- сниженным периферическим сосудистым сопротивлением;
- сниженной сократительной способностью миокарда (систолической дисфункцией) в условиях стресса (физиологического, физического или фармакологического);
- увеличением толщины левого желудочка, ассоциированной с диастолической дисфункцией;
- электрофизиологическими аномалиями [7].

В основе патогенеза систолической дисфункции при цирротической кардиомиопатии лежат нарушения бета-адренергической передачи, нарушение текучести мембран кардиомиоцитов, активация эндоканнабиноидной системы, оказывающей ингибирующее влияние на сократительную способность миокарда. Повышенные уровни эндогенных оксида азота (NO) и монооксида углерода (CO), наблюдаемые при циррозе печени, также уменьшают сократительную способность кардиомиоцита.

Как в эксперименте, так и в клинических испытаниях показано, что стрессовое воздействие (физическое, фармакологическое) при систолической дисфункции проявляется недостаточным наращиванием сердечного выброса по сравнению с контролем (здоровыми добровольцами). Для клинициста важно предвидеть возможность развития у таких больных сердечной недостаточности (как проявления цирротической кардиомиопатии) после объемных

хирургических вмешательств, кровотечений, оперативных пособий (портосистемного шунтирования, в том числе TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunting – трансъюгулярного интрапеченочного портосистемного шунтирования), трансплантации печени), при развитии инфекционных осложнений [6, 8].

Диастолическая дисфункция миокарда характеризуется аномальным расслаблением во время диастолы, поскольку растяжимость сердечной мышцы снижена вследствие гипертрофии кардиомиоцитов или повышенного отложения интерстициального коллагена. Возросшее сопротивление току крови, заполняющему желудочек, приводит к замедлению заполнения левого желудочка кровью в диастолу. Соответственно, при эхо-КГ выявляют уменьшение трансмитрального кровотока в раннюю диастолу (величина E). Компенсаторно увеличивается кровоток в позднюю диастолу, что обусловлено сокращением предсердий (величина A). Таким образом, в отличие от нормы (рис. 2А), у больных с циррозом печени соотношение величин E/A уменьшено (рис. 2Б) [8, 6].

Предполагается, что диастолическая дисфункция также развивается вследствие задержки натрия, увеличения объема циркулирующей крови и активации различных нейрогуморальных систем, в том числе ренин-ангиотензиновой [6]. С учетом широкого распространения диастолической дисфункции сердца и ее значения в сердечно-сосудистом континууме сложилось понимание необходимости ее коррекции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доказано, что состояние диастолической функции может использоваться как критерий эффективности проводимой терапии. Теоретически способствовать улучшению диастолической функции должны препараты, уменьшающие гипертрофию левого желудочка, улучшающие активное расслабление и увеличивающие податливость левого желудочка. Наиболее мощное

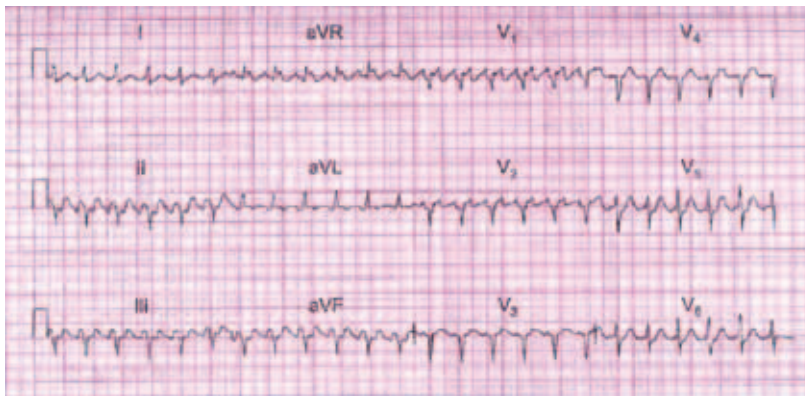


Рис. 1. Трепетание предсердий у больного с алкоголизмом [3]



положительное влияние на состояние диастолической функции сердца отмечено при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов кальция. Эти же принципы лечения диастолической дисфункции можно распространить и на пациентов с алкогольной кардиомиопатией.

Собственное исследование, проведенное в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы (ЦНИИГ), подтверждает наличие дисфункции миокарда у больных (n = 25) с алкогольным циррозом печени классов А (n = 4), В (n = 12), С (n = 9) по Чайлд-Пью. У 100% больных выявлено нарушение диастолического расслабления левого желудочка (то есть диастолическая дисфункция) при сохранной систолической функции [9]. В патогенезе как систолической, так и диастолической дисфункции играют роль некоторые цитокины (фактор некроза опухолей), а также ядерный фактор NF-κB [6]. Электрофизиологические нарушения при циррозе печени возникают в связи с изменениями клеточных мембран, дефектами на уровне бета-адренорецепторов и пострецепторном пути, дисфункцией ионных каналов. Удлинение интервала QT, predisполагающее к желудочковым аритмиям и внезапной сердечной смерти, наблюдается примерно у половины больных при циррозе печени. Иногда назначение бета-адреноблокаторов позволяет уменьшить продолжительность увеличенного интервала QT до нормальных значений. Нормализация ЭКГ-картины также возможна после трансплантации печени [5, 8].

Диагностика цирротической кардиомиопатии осуществляется с помощью ЭКГ, эхо-КГ и исследования различных сывороточных маркеров ХСН, например таких, как мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide, BNP) и N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида

(NT-proBNP). Имеются сообщения о том, что уровень BNP является независимым предиктором среднесрочной (в течение шести месяцев) выживаемости при декомпенсированном циррозе печени и, возможно, может использоваться для стратификации риска у больных с декомпенсированным циррозом печени [5]. NT-proBNP является надежным неинвазивным маркером ранней дисфункции миокарда на фоне объемной перегрузки камер сердца при прогрессировании портальной гипертензии у больных циррозом печени. Согласно собственным данным ЦНИИГ, у больных с алкогольными циррозами печени классов А, В, С по Чайлд-Пью выявлено значительное повышение уровня NT-proBNP – от 35 до 142 фмоль/мл (в среднем 89,6 фмоль/л), при норме 4,8 фмоль/мл [9]. Патологоанатомическое исследование алкогольного сердца выявляет увеличение его размеров с неравномерной гипертрофией стенок желудочков, утолщение отдельных участков эндокарда по типу фиброэластоза, интерстициальный и периваскулярный фиброз, необильную клеточную инфильтрацию, характерную для хронического воспаления, дистрофические и атрофические изменения мышечных волокон с вакуолизацией, частичной или полной потерей поперечной исчерченности и пикнозом ядер. При гистохимических исследованиях отмечается скопление нейтральных липидов в мышечных волокнах; содержание дегидрогеназ и оксидаз уменьшено. Электронная микроскопия выявляет дегенеративные изменения митохондрий мышечных волокон.

В качестве иллюстрации действия алкоголя на миокард представим собственные данные ЦНИИГ, полученные в эксперименте. Животные (белые крысы) получали слабоалкогольный напиток (коктейль «Русский черный»). В поилку наливали по 0,5 л напитка ежедневно в течение 90 дней. На фоне употребления слабоалкогольного напитка поведение животных изменилось: уменьшилась реакция

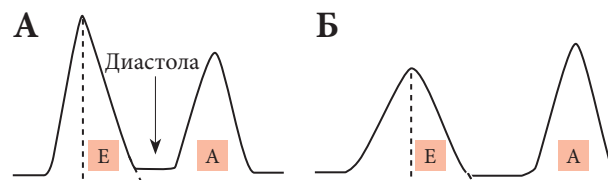
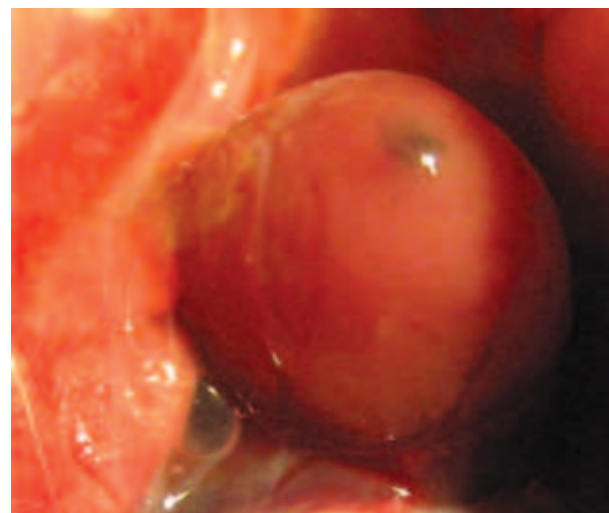


Рис. 2. Трансмитральный поток крови в диастолу в норме (А) и при диастолической дисфункции (Б) [14]



Ткань легкого гиперемирована. Кровоизлияния. Перикард – жировая клетчатка отсутствует, сосуды неравномерного кровенаполнения. На верхушке – субэпикардальное кровоизлияние.

Рис. 3. Легкое и сердце крысы при аутопсии через 90 дней употребления слабоалкогольного напитка

на внешние раздражители, усилилось общение между животными в первые сутки (они принимали вертикальную стойку, трогали друг друга передними лапками, что отличалось от обычного поведения – днем они спят), сформировалась активная реакция на поилку со слабым алкогольным напитком, снизилась потребность в воде и пище. При аутопсии через 90 дней выявлено отсутствие жировой клетчатки и усиление сосудистого рисунка в перикарде. Артерии имели прерывистое наполнение кровью, под перикардом правого желудочка выявлена запустевшая артерия, на верхушке сердца обнаружена зона субэпикардального кровоизлияния (рис. 3). Микроскопически наблюдали гипертрофию и некроз отдельных мышечных волокон, периваскулярный кардиосклероз (рис. 4).



Место препаратов магния в комплексной терапии алкогольной кардиомиопатии

До настоящего момента не проводились исследования по фармако-терапии алкогольной кардиомиопатии, которые бы полностью удовлетворяли требованиям доказательной медицины. Злоупотребление алкоголем являлось критерием исключения почти для всех крупных многоцентровых исследований. Именно поэтому во всех клинических рекомендациях по лечению ХСН, включая российские, указано, что схема терапии принципиально не различается в зависимости от этиологии ХСН. Целями терапии при алкогольной кардиомиопатии являются улучшение функционального состояния сердца, уменьшение сроков госпитального этапа, снижение частоты обращений в подразделение интенсивной терапии, стабилизация состояния и снижение смертности.

Основой лечения алкогольной миокардиодистрофии на любой стадии является безусловное и полное прекращение потребления алкоголя. Только в этом случае оказывается эффективной патогенетическая терапия, которая должна проводиться в полном объеме.

Пароксизмы аритмии у больных требуют проведения прежде всего дезинтоксикационной терапии,

так как обычно после выведения метаболитов этанола восстанавливается правильный ритм сердца и только у части больных возникает необходимость в активной антиаритмической терапии. Иногда пароксизмы фибрилляции предсердий сопровождаются развитием острой левожелудочковой недостаточности с типичной клинической картиной сердечной астмы, что требует соответствующего лечения.

Злоупотребление алкоголем способствует гипомagneмии, в связи с чем можно сказать, что алкоголизм является одной из важных причин развития дефицита магния.

В целом ряде эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований показано большое значение дефицита магния в возникновении и прогрессировании артериальной гипертензии, дислипидемий, ишемической болезни сердца и установлена роль препаратов магния в профилактике и лечении атеросклероза и ИБС [10, 11]. Назначение магнийсодержащих препаратов оправдано также и при длительном приеме сердечных гликозидов, токсические эффекты которых усиливаются в условиях гипомagneмии с последующим развитием нарушений ритма сердца. Считается, что ионы Mg^{2+} тормозят активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), и при их дефиците создаются более благоприятные условия для системной вазоконстрикции [12]. Необходимость коррекции магниевого дефицита при алкогольной кардиомиопатии бесспорна. Однако важно помнить о том, что в организме магний представляет собой главным образом внутриклеточные ионы. Именно поэтому целесообразно использовать комплексную терапию дефицита этих ионов с компонентами, способствующими проникновению ионов магния во внутриклеточное пространство, или комплексными препаратами [13].

Назначение препаратов магния представляет собой своеобразную заместительную терапию и в ка-

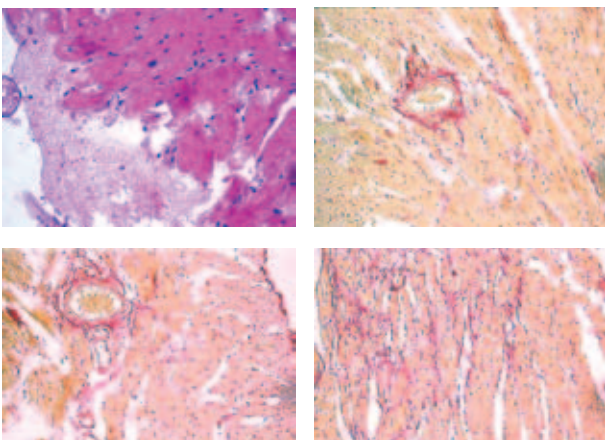
честве цели преследует коррекцию его нормального уровня и восстановление нормального течения физиологических процессов, в которых Mg^{2+} принимает активное участие [14].

В этой связи заслуживает внимания препарат Магнерот (магния оротата дигидрат), в состав которого входит оротовая кислота. Оротовая кислота необходима для связывания ионов магния с аденозинтрифосфатом, что способствует его аккумуляции в клетке и обуславливает терапевтическую активность магния. Помимо этого, оротовая кислота способствует росту клеток, участвуя в процессах обмена веществ. Магнерот успешно применяется в составе комплексной терапии в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: ИБС, магниезависимых сердечных аритмий, при алкогольном поражении сердечной мышцы [13].

Применение оротата магния началось еще в 60-х гг. прошлого века. Преимущественно препарат использовался в терапии сердечной недостаточности, в том числе вследствие алкогольной кардиомиопатии. На модели алкогольного повреждения сердца у животных было показано, что одной из причин заболевания является нарушение синтеза рибонуклеиновой кислоты в кардиомиоцитах, а оротовая кислота необходима для нормального течения данного процесса. Оротовая кислота (которую называют также витамином B_{13}), помимо участия в обмене магния, обладает собственной метаболической активностью: соединение является одним из метаболитических предшественников пиримидиновых нуклеотидов, то есть необходимо для нормального хода анаболических процессов.

Пероральные препараты магния в комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний приобретают все большее значение, поскольку они эффективны, хорошо переносятся большими и достаточно дешевы.

В нашей стране накоплен большой опыт применения препарата



Гипертрофия мышечных волокон, некроз отдельных мышечных волокон. Периваскулярный кардиосклероз.

Рис. 4. Морфологическая картина миокарда крысы через 90 дней употребления слабоалкогольного напитка



Магнерот, особенно при наиболее распространенных в кардиологии нозологиях. Можно выделить группы пациентов, у которых назначение препарата Магнерот в качестве компонента комбинированной терапии будет наиболее успешным [15]: пациенты с дефицитом ионов Mg^{2+} (устанавливается на основании клинической картины, наличия гипомагниемии, сниженной экскреции Mg^{2+} с мочой); пациенты с АГ и гиперлипидемией, проявлениями ишемии миокарда; больные АГ с нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом 2 типа; пациенты с хронической алкогольной интоксикацией и хроническим стрессом (профи-

лактика стресс-индуцированных сердечно-сосудистых осложнений).

Магнерот хорошо переносится. Частота побочных эффектов составляет немногим более одного процента и выражается в нарушениях со стороны пищеварительной системы (диарея, запоры), что, как правило, возникает при приеме препарата в высоких дозах и обычно проходит при снижении дозы. Противопоказаниями для назначения данного препарата являются мочекаменная болезнь и нарушения почечной функции. Магнерот, назначаемый в дозе по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 7 дней, с переходом на 1 таблетку 2–3 раза в сутки ежедневно,

можно применять в течение длительного времени [13].

В заключение отметим, что алкогольное поражение сердца (алкогольная кардиомиопатия) очень часто развивается при алкоголизме, проявляется аритмиями, изменениями миокарда с развитием сердечной недостаточности и нередко приводит к смерти таких больных. Применение препарата Магнерот (магния оротата дигидрат) в рамках терапии алкогольной кардиомиопатии может не только способствовать коррекции часто встречающейся при алкоголизме гипомагниемии, но и улучшать метаболические процессы в миокарде, влияя на течение кардиомиопатии. ☺

Литература

1. Медведев В.Н., Кораблин Н.И. Алкогольная болезнь печени: диагностика и лечение острого и хронического алкогольного гепатита // Consilium medicum. 2002. Т. 4. № 7. С. 28–34.
2. Ren J., Wold L.E. Mechanisms of alcoholic heart disease // Ther. Adv. Cardiovasc. Dis. 2008. Vol. 2. № 6. P. 497–506.
3. <http://max.1gb.ru/spv/spv308.shtml>
4. Kowalski H.J., Abelmann W.H. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis // J. Clin. Invest. 1953. Vol. 32. № 10. P. 1025–1033.
5. Møller S., Henriksen J.H. Cirrhotic cardiomyopathy // J. Hepatol. 2010. Vol. 53. № 1. P. 179–190.
6. Wong F. Cirrhotic cardiomyopathy // Hepatol. Int. 2009. Vol. 3. № 1. P. 294–304.
7. Dos Reis F.J., de Sousa T.A., Oliveira M.S. et al. Is hepatitis C virus a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy? A systematic review of literature // Braz. J. Infect. Dis. 2006. Vol. 10. № 3. P. 199–202.
8. Møller S., Henriksen J.H. Cirrhotic cardiomyopathy: a patho-physiological review of circulatory dysfunction in liver disease // Heart. 2002. Vol. 87. № 1. P. 9–15.
9. Komissarenko I., Lazebnik L., Golovanova E. et al. Alcoholic cirrhosis and chronic heart failure // Hepatol. Int. 2011. Vol. 5. P. 215.
10. Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // Am. Heart J. 1998. Vol. 136. № 3. P. 480–490.
11. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences // Magnes. Res. 2005. Vol. 18. № 4. P. 275–284.
12. Suter P.M. The effects of potassium, magnesium, calcium, and fiber on risk of stroke // Nutr. Rev. 1999. Vol. 57. № 3. P. 84–88.
13. Чуканова Е.И. Применение магния (Магнерот) в лечении сосудистых заболеваний // Лечащий врач. 2008. № 5–6. С. 11–16.
14. Hadj A., Pepe S., Marasco S., Rosenfeldt F. The principles of metabolic therapy for heart disease // Heart Lung Circ. 2003. Vol. 12. Suppl. 2. P. S55–S62.
15. Classen H.G. Magnesium orotate – experimental and clinical evidence // Rom. J. Intern. Med. 2004. Vol. 42. № 3. P. 491–501.

Cardiac damage in alcoholic liver cirrhosis

I.A. Komissarenko, Ye.V. Golovanova, I.A. Kolechkina, I.Ye. Trubitsyna, M.G. Guseynzade

Central Research Institute of Gastroenterology of the Moscow City Health Department

Contact person: Irina Arsenyevna Komissarenko, komisarenko@mail.ru

In alcoholics, cardiovascular diseases are the third most common disorder after alcoholic liver disease and alcoholic pancreatitis. Alcoholic cardiomyopathy presents as systolic and diastolic left ventricular dysfunction, myocardial hypertrophy and electrophysiological disorder and may influence the prognosis of patients with liver cirrhosis. The therapeutic value of Mg in the prevention and management of atherosclerosis and ischemic heart disease has been clarified. In patients with alcoholic heart disease, administration of Mg and Mg orotate may be recommended for the correction of frequently occurring Mg deficit and myocardial metabolic disorder.

Key words: alcoholic cardiomyopathy, cirrhotic cardiomyopathy, magnesium orotate



Клиника
нервных болезней
им. А.Я. Кожевникова
ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»

Нервно-мышечные нарушения при хронической алкогольной интоксикации у женщин

О.Е. Зиновьева, Н.С. Щеглова

Адрес для переписки: Ольга Евгеньевна Зиновьева, zinovyevalga@yandex.ru

Представлены результаты комплексного обследования 27 пациенток с хронической алкогольной интоксикацией. Обсуждаются вопросы диагностики, патогенеза и клинических проявлений алкогольной полиневропатии и миопатии. Показана определяющая роль морфологического и морфометрического исследования в диагностике хронической алкогольной миопатии. Определены показания к назначению нейротропных витаминов группы В и препаратов альфа-липоевой кислоты при алкогольной полиневропатии и миопатии.

Ключевые слова: женщины, хроническая алкогольная интоксикация, алкогольная полиневропатия, алкогольная миопатия, патогенетическая терапия

Согласно эпидемиологическим исследованиям, частота хронического употребления алкоголя среди населения в возрасте старше 18 лет варьирует от 3 до 10% в зависимости от региона [1]. Хроническая алкогольная интоксикация лежит в основе развития алкогольной болезни, рассматриваемой как комплекс психических и соматоневрологических расстройств, связанных с регулярным употреблением алкоголя в опасных для здоровья дозах. В последнее время значительный вклад в увеличение общей алко-

лизации общества вносит женский алкоголизм. Проведенные ранее исследования показали, что женщины более восприимчивы к токсическому воздействию алкоголя, что обусловлено рядом гендерных особенностей [2]. Одним из важных физиологических различий между мужчинами и женщинами в отношении метаболизма алкоголя является скорость всасывания. Употребление одинаковой дозы алкоголя приводит к более высокой его концентрации в крови у женщин с учетом массы тела. Известно, что женщины имеют более низкое содержание воды

в организме, чем мужчины, в результате чего у женщин алкоголь растворяется в меньшем количестве воды, что также способствует увеличению его концентрации в крови [3]. Кроме того, получены данные о повышении уровня ацетальдегида (метаболита этанола) в фазу менструального цикла, сопровождающуюся повышением уровня эстрогена, что также приводит к увеличению содержания алкоголя в крови и, как следствие, к развитию алкогольной интоксикации [4]. У женщин злоупотребление алкоголем чаще приводит к развитию таких осложнений, как алкогольная болезнь печени, остеопороз, заболевания сердечно-сосудистой системы, поражение центральной и периферической нервной системы [5]. К наиболее частым проявлениям алкогольной болезни относятся алкогольная полиневропатия и хроническая алкогольная миопатия, частота которых колеблется в пределах 50–70% и 40–60% соответственно [6, 7]. Несмотря на имеющуюся информацию о гендерных различиях влияния алкоголя, проблема женского алкоголизма изучена недостаточно. До настоящего времени сохраняется заблуждение о воз-



возможности экстраполировать результаты, полученные на мужском контингенте пациентов, на женщин. Практически не исследован вопрос о механизмах поражения скелетных мышц и периферических нервов у женщин с хронической алкогольной интоксикацией.

Цель исследования – изучить клинические, биохимические, нейрофизиологические проявления алкогольной невропатии и миопатии, а также морфологические характеристики алкогольной миопатии у женщин с хронической алкогольной интоксикацией.

Материалы и методы

Обследованы 27 пациенток в возрасте от 31 до 58 лет (средний возраст $47,1 \pm 7,9$ лет), находившиеся на лечении в Клинике нервных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Длительность регулярного употребления алкоголя, со слов родственников, варьировала от 3 до 20 лет и в среднем составила $9,6 \pm 6,0$ лет. Среднее количество этанола в сутки – $182,5 \pm 15,5$ мл (от 100 до 300 мл).

Критериями включения в исследование являлись женский пол, возраст от 20 до 60 лет, длительное употребление алкоголя (в количестве не менее 100 мл этанола в сутки); критериями исключения – лекарственная и/или наркотическая зависимость, наследственные невропатии и миопатии, инфекционные заболевания (в том числе сифилис, вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция). Кроме того, в исследуемую группу не включались пациентки с заболеваниями, которые могут приводить к развитию полиневропатии (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, онкологические заболевания, почечная или печеночная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани, заболевания аутоиммунной природы), а также беременные.

Всем пациенткам проводилось клиническое неврологическое обследование. Также были проведены лабораторные исследования, включавшие биохимический

анализ крови с оценкой уровня билирубина, общего белка, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), креатинфосфокиназы (КФК), исследование содержания в крови инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I).

Нейрофизиологическое обследование проводилось на четырехканальном миографе фирмы «МБН» (Россия). Методом стимуляционной электромиографии (ЭМГ) исследовались моторные и сенсорные волокна нервов нижних конечностей. Оценивалась скорость распространения возбуждения (СРВ) в дистальных и проксимальных отделах двигательных аксонов малоберцового, большеберцового и бедренного нервов, скорость распространения возбуждения по сенсорным волокнам икроножного нерва, амплитуды моторных и сенсорных ответов.

Методом игольчатой ЭМГ исследовались латеральная головка четырехглавой мышцы бедра и передняя большеберцовая мышца. Оценивались параметры потенциалов действия двигательных единиц (ПДДЕ) (средняя длительность, средняя и максимальная амплитуда), наличие спонтанной денервационной активности и количество полифазных ПДДЕ. Контрольную группу составили 11 здоровых женщин-добровольцев, сопоставимых по возрасту с пациентками в исследуемой группе.

Двадцати одной пациентке с хронической алкогольной интоксикацией была проведена открытым доступом биопсия латеральной головки четырехглавой мышцы бедра с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптатов. Оценка выраженности атрофического процесса в скелетной мышце проводилась на основании сравнения с контрольной группой, включавшей 5 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту. Уменьшение площади поперечного сечения волокон I типа менее 3500 мкм^2 и II типа менее 3200 мкм^2 считалось критерием включения пациенток в группу с морфологи-

чески подтвержденной атрофией скелетной мышцы.

С целью коррекции клинических проявлений алкогольной полиневропатии и миопатии всем пациенткам давались рекомендации по прекращению употребления алкоголя и нормализации питания. Проводилась терапия препаратами альфа-липоевой кислоты (Тиогама, «Вёрваг Фарма», Германия) в дозе 600 мг/сут и нейротропными витаминами группы В (Мильгамма компози-тум, «Вёрваг Фарма», Германия) по 1 драже 3 раза в сутки в течение 8 недель.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием методов медицинской статистики на персональном компьютере с помощью программы SPSS 17.0. Использовались параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (U-критерий Манна – Уитни) методы статистической обработки. Все статистические сравнения проводились при уровне значимости 95% ($p < 0,05$).

Результаты

В исследуемой группе основными были жалобы на нарушение чувствительности в дистальных отделах ног. Двадцать четыре (88,9%) пациентки отмечали ощущение онемения, которое сопровождалось чувством «ползания мурашек», покалывания в голених и стопах различной интенсивности. Десять (37,0%) женщин также предъявляли жалобы на чувство онемения в кистях рук. Девять (33,3%) обследуемых беспокоили глужие, стреляющие боли в стопах высокой интенсивности (7–8 баллов по визуально-аналоговой шкале, ВАШ), усиливающиеся в ночное время. Пять (18,5%) женщин сообщали также о болях в стопах ноющего характера умеренной интенсивности (до 4–5 баллов по ВАШ), также усиливающиеся ночью. Восемнадцать (66,7%) пациенток отмечали слабость в ногах, преимущественно в мышцах бедер, 12 из них говорили о трудностях при вставании из положения сидя, при подъеме по лестнице. Три па-



циентки из-за слабости в ногах были вынуждены пользоваться дополнительными средствами опоры при ходьбе. Две пациентки также предъявляли жалобы на слабость в проксимальных группах мышц верхних конечностей.

При клиническом неврологическом обследовании у 25 (92,6%) пациенток выявлялся синдром чувствительных нарушений в виде полиневропатического типа расстройства чувствительности. Преобладали нарушения поверхностной чувствительности в виде болевой и температурной гипестезии. Во всех случаях отмечались вегетативные нарушения в виде гипергидроза ладоней и стоп, «мраморной» окраски кожных покровов. В 18 (66,7%) случаях имели место нарушения глубокой (вибрационной и мышечно-суставной) чувствительности. У 12 (44,4%) пациенток чувствительные нарушения сочетались со слабостью в дистальных отделах ног (3–4 балла), преимущественно в разгибателях стоп. У 16 (59,2%) больных отмечалась слабость мышц бедер в сочетании с их гипотонией и гипотрофией.

Коленные рефлексы отсутствовали у 15 (55,5%), а ахилловы – у 24 (88,9%) пациенток.

Соматическое обследование в 9 (33,3%) случаях выявило признаки алкогольного поражения печени: у 6 (22,2%) пациенток диагностирован жировой гепатоз, а у 3 (11,1%) – алкогольный цирроз печени.

Оценка показателей биохимического анализа крови выявляла незначительное повышение уровня печеночных трансаминаз и увеличение уровня ГГТ в плазме крови в 3 раза и более по сравнению с нормой. Полученные данные характерны для длительного токсического воздействия этанола и его метаболитов на печень. Уровень КФК находился в пределах нормы. В целом по результатам стимуляционной ЭМГ, в группе обследованных отмечалось уменьшение амплитуды сенсорных и, в меньшей степени, моторных ответов, тенденция к снижению скорости распространения возбуждения по чувствительным и двигательным волокнам нервов ног (рисунк).

Индивидуальный анализ данных стимуляционной ЭМГ показал, что у 5 (18,5%) обследованных отмечалось снижение амплитуды сенсорного ответа, а у 10 (37,0%) сенсорный ответ при стимуляции икроножного нерва отсутствовал. В 9 (37,5%) случаях эти изменения сочетались со снижением амплитуды моторного ответа малоберцового нерва. У 10 (37,0%) пациенток с выраженной гипотрофией мышц бедер выявлялось снижение амплитуды моторного ответа при стимуляции бедренного нерва при близких к норме показателях дистальной латенции.

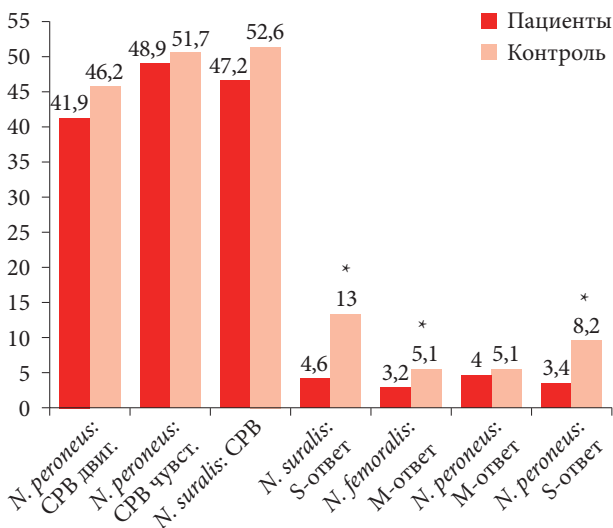
Анализ результатов игольчатой ЭМГ мышц бедра и голени во всех случаях показал уменьшение средней длительности в сочетании с увеличением средней и максимальной амплитуды ПДДЕ. Спонтанная денервационная активность была зарегистрирована у 2 (7,4%) пациенток в виде единичных положительных острых волн (ПОВ) и потенциалов фибрилляции (ПФ).

При морфологическом исследовании не отмечалось признаков некроза и воспалительной инфильтрации скелетной мышцы. При морфометрии во всех случаях выявлялась атрофия мышечных волокон II типа, причем у 15 (71,4%) пациенток она сочеталась с атрофией мышечных волокон I типа. В обследованной группе не было пациенток без признаков атрофии мышечных волокон.

На основании полученных при морфометрии данных все обследованные были разделены на две группы. В первую группу вошли 6 (28,6%) женщин с морфологически подтвержденной изолированной атрофией мышечных волокон II типа. Вторую группу составили 15 (71,4%) пациенток с атрофией мышечных волокон обоих типов. При неврологическом осмотре в группе с атрофией мышечных волокон обоих типов отмечались более грубые двигательные нарушения в проксимальных отделах конечностей. Так, у 11 (73,3%) пациенток второй группы выявлялся нижний проксимальный парализ, в то время как в первой группе аналогичные двигательные расстройства отмечались в 2 (33,3%) случаях. Степень нижнего проксимального парализа во второй группе больных достигала 2–3 баллов, в то время как в первой группе не превышала 3,5–4 баллов. Кроме того, в группе с атрофией мышечных волокон обоих типов отмечался более распространенный двигательный дефект в виде проксимального тетрапареза.

При сравнении показателей биохимического анализа крови отмечался более высокий уровень ГГТ у пациенток с атрофией мышечных волокон обоих типов, указывающий на длительный период алкогольной интоксикации. В этой же группе выявлялся более низкий уровень IGF-I в плазме крови, свидетельствующий о нарушении регуляции белкового синтеза.

На фоне проведенной терапии препаратами альфа-липоевой кислоты (Тиогама, «Вёрваг Фарма», Германия) и витаминами группы В (Мильгамма композитум,



CPB двиг. – скорость распространения возбуждения по двигательным волокнам (м/с), CPB чувст. – скорость распространения возбуждения по чувствительным волокнам (м/с), S-ответ – амплитуда сенсорного ответа (мкВ), M-ответ – амплитуда моторного ответа (мкВ).

* – $p < 0,05$.

Рисунок. Результаты стимуляционной ЭМГ



«Вёрваг Фарма», Германия) субъективно уменьшилось ощущение онемения, «ползания мурашек», покалывания в стопах. При клиническом неврологическом осмотре выявлено уменьшение зоны чувствительных расстройств.

Обсуждение

В проведенном исследовании клинические проявления алкогольной миопатии в виде слабости и гипотрофии мышц бедер и тазового пояса выявлялись у 16 (59,2%) обследованных, что согласуется с данными других авторов [8]. При этом признаки полиневропатии отмечались у 25 (92,6%) пациенток с хронической алкогольной интоксикацией, то есть чаще, чем по литературным данным, что, предположительно, связано с особенностями контингента обследованных больных, находящихся на стационарном лечении [6].

Анализ жалоб пациенток, данных клинического неврологического обследования показал, что при алкогольной полиневропатии у женщин первично страдают тонкие чувствительные волокна нервов ног. Так, на ранних стадиях алкогольной полиневропатии преобладают жалобы на ощущение онемения, «ползания мурашек», покалывание в стопах, а при клиническом неврологическом обследовании отмечается болевая и температурная гипестезия по типу «носков». О повреждении тонких волокон нервов также свидетельствуют жалобы на жгучие, стреляющие боли в ногах, усиливающиеся в ночное время и нарушающие сон больных. Затем присоединяются слабость в дистальных отделах ног (преимущественно страдают перонеальные группы мышц) и нарушение глубокой чувствительности, указывающие на поражение толстых хорошо миелинизированных волокон нервов ног. Результаты ЭМГ-исследования подтверждали первично аксональный характер поражения чувствительных и, в меньшей степени, двигательных волокон нервов нижних конечностей. В целом у обследованных пациенток с хронической алкоголь-

ной интоксикацией отмечалось прогрессирующее течение алкогольной полиневропатии.

Выявленную у 16 (59,2%) больных слабость мышц бедер в сочетании с гипотонией и гипотрофией следует рассматривать как клинические проявления хронической алкогольной миопатии. При анализе результатов игольчатой ЭМГ не было выявлено «классического» миопатического паттерна, для которого характерно снижение средней амплитуды и длительности ПДДЕ, увеличение числа полифазных потенциалов двигательных единиц. Следовательно, игольчатая ЭМГ не позволяет диагностировать мышечный уровень поражения при хронической алкогольной миопатии. Показатели КФК соответствовали норме, что указывало на отсутствие некроза мышечной ткани. Только морфологическое и морфометрическое исследование биоптата скелетной мышцы позволили объективизировать наличие, степень выраженности и характер атрофического процесса, что согласуется с результатами ранее выполненных исследований [9, 10]. Следует отметить, что в группе обследованных с отсутствием клинических признаков миопатии по данным морфометрии также выявлялись признаки атрофии мышечных волокон, однако степень выраженности атрофического процесса была меньше и затрагивала преимущественно волокна II типа. Таким образом, только морфологическое исследование позволило диагностировать у пациенток хроническую алкогольную миопатию, в том числе на субклинической стадии. Полученные результаты свидетельствуют также о прогрессирующем течении хронической алкогольной миопатии. На ранних стадиях заболевания изолированно страдают мышечные волокна II типа (быстрые), а при прогрессировании в патологический процесс вовлекаются и мышечные волокна I типа (медленные).

В настоящее время патогенез хронической алкогольной миопатии изучен недостаточно. В качестве причин возникновения храни-

ческой алкогольной миопатии рассматриваются глубокие многоуровневые нарушения ростовых и синтетических процессов в мышцах [11, 12]. Основным механизмом их развития, вероятно, является снижение синтеза белка в мышечных волокнах, обусловленное в первую очередь снижением интенсивности трансляционных процессов на рибосомах. Скорость трансляции снижается как после острой алкогольной интоксикации, так и на фоне хронического потребления алкоголя. Потеря миофибрилярных белков наблюдается еще до развития морфологических изменений скелетных мышц [10, 13].

Значительно лучше исследованы вопросы патогенеза алкогольной полиневропатии. В основе патогенеза алкогольной полиневропатии лежит прямое токсическое воздействие этанола и его метаболитов на органы и ткани, которое может сочетаться с дефицитом нейротропных витаминов группы В, в первую очередь тиамина. Установлено, что формы алкогольной полиневропатии с дефицитом тиамина и без такового отличаются по клиническим проявлениям [14–16]. Алкогольная полиневропатия с дефицитом тиамина представляет собой дистальную симметричную полиневропатию с высокой частотой поражения как нижних, так и верхних конечностей. Данная форма алкогольной полиневропатии развивается на фоне длительного запойного приема алкоголя, дефицита питания, витаминов и сопровождается значительным снижением массы тела в течение нескольких месяцев. Первыми клиническими проявлениями данной формы алкогольной полиневропатии являются парестезии и/или мышечная слабость в дистальных отделах ног, распространяющиеся в восходящем направлении. Возможно доминирование как сенсорных, так и моторных расстройств. У пациентов выявляется выраженное снижение не только болевой и температурной чувствительности, но и вибрационной, мышечно-суставной чувствительности, что

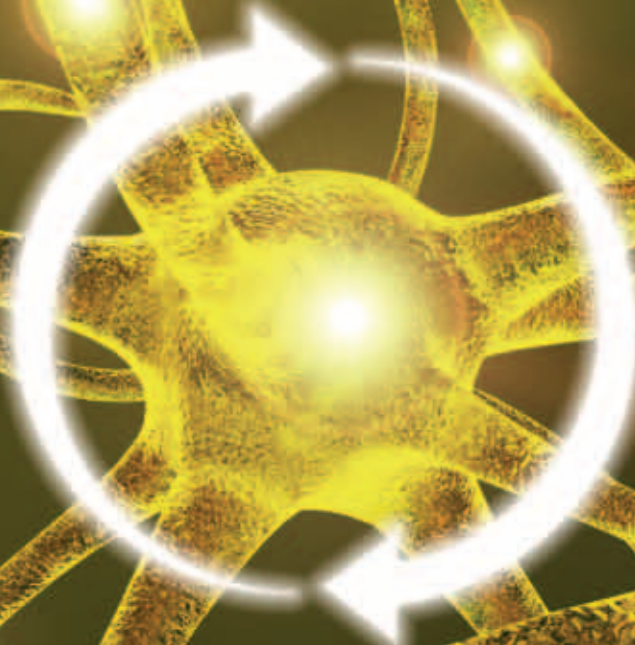


указывает на поражение толстых хорошо миелинизированных быстропроводящих волокон периферических нервов. Болевой синдром при алкогольной полиневропатии с дефицитом тиамин встречается реже (в 10–20% случаев), чем при алкогольной полиневропатии без дефицита тиамин. Характерно раннее снижение или выпадение сухожильных рефлексов. Первоначально мышечная слабость является в разгибателях стоп, а по мере прогрессирования заболевания распространяется в проксимальном направлении. Отмечаются гипотрофии мышц конечностей, возможно развитие контрактур. В качестве патогенетической терапии алкогольной полиневропатии рекомендуется назначение нейротропных витаминов группы В (Мильгамма композитум). Комбинированный препарат Мильгамма композитум выпускается в форме драже и содержит жирорастворимую форму витамина В₁ – бенфотиамин, обладающую более высокой по сравнению с водорастворимой формой биодоступностью, и пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆). Назначение бенфотиамин позволяет быстро увеличить концентрацию витамина В₁ в крови при тиаминдефицитных состояниях. Активная форма пиридоксина регулирует метаболизм аминокислот, принимает участие в синтезе катехоламинов, гистамина и гамма-аминомасляной кислоты. Кроме того, пиридоксин увеличивает внутриклеточные запасы магния, играющего важную роль в процессах энергетического обмена, обеспечивая функциональную активность нейронов. Важно подчеркнуть, что активные компоненты Мильгаммы композитум потенцируют действие друг друга. Проведенные клинические исследования показали хорошую переносимость препарата [6, 15]. Алкогольная полиневропатия без дефицита тиамин представляет собой медленно прогрессирующую дистальную симметричную сенсорно-моторную полиневропатию с преимущественным поражением нижних конечностей. Эта форма относится

к невропатии тонких волокон, для которой характерны следующие клинические проявления: нарушения болевой и температурной чувствительности по полиневропатическому типу, вегетативно-трофические расстройства. Достаточно часто (в 25–45% случаев) отмечается невропатическая боль, носящая жгучий, стреляющий или ноющий характер. Именно сенсорные нарушения определяют тяжесть состояния больного. Двигательные расстройства в виде слабости в дистальных отделах ног с преимущественным поражением разгибательных групп мышц присоединяются на поздних стадиях заболевания. Двигательный дефект при этой форме алкогольной полиневропатии выражен умеренно и выявляется при функциональных нагрузках. В тяжелых случаях в патологический процесс вовлекаются и верхние конечности. Прогрессирование обычно медленное, от нескольких месяцев до нескольких лет. В целом у обследованных пациентов преобладали клинические проявления, характерные для алкогольной полиневропатии без дефицита тиамин. Основу патогенеза в этих случаях составляет прямое токсическое воздействие этанола и его метаболитов на аксоны периферических нервов. Токсическое воздействие этанола на нейроны обусловлено индукцией глутаматной нейротоксичности, снижением синтеза белка нейрофиламентов и нарушением быстрого аксонального транспорта [7]. В настоящее время обсуждается также роль основного метаболита этанола ацетальдегида в повреждении аксонов и нарушении синтеза белков миокарда и скелетных мышц. В норме ацетальдегид быстро превращается в печени в ацетат под действием альдегиддегидрогеназы, и его содержание в крови поддерживается на низком уровне. В случаях хронической алкогольной интоксикации в связи со снижением активности альдегиддегидрогеназы в печени значительно повышается концентрация ацетальдегида в крови. Ряд исследователей пред-

полагают, что этанол и ацетальдегид могут оказывать прямое повреждающее воздействие на периферические нервы, скелетную мускулатуру и миокард, а также усиливать процессы перекисного окисления, приводя к избыточному образованию свободных радикалов и развитию окислительного стресса [5]. Проведенное в Великобритании клиническое исследование показало снижение содержания альфа-токоферола в крови при хроническом алкоголизме, что свидетельствовало о несостоятельности эндогенной антиоксидантной системы [17]. Учитывая то, что важным звеном патогенеза алкогольной полиневропатии, а по некоторым данным и хронической алкогольной миопатии, является окислительный стресс, представляется целесообразным использование в лечении антиоксидантов, в первую очередь препаратов альфа-липоевой кислоты, в частности Тиогаммы [14]. В экспериментальных исследованиях показано, что препараты альфа-липоевой кислоты не только уменьшают проявления окислительного стресса, но и влияют на увеличение содержания нейротрофических факторов, в том числе фактора роста нерва. Кроме того, получены доказательства прямого детоксикационного и гепатопротекторного воздействия альфа-липоевой кислоты при этанолубусловленной нейротоксичности [17]. Препараты альфа-липоевой кислоты действуют на сенсорные и моторные симптомы полиневропатии, а также оказывают умеренный анальгетический эффект [6]. Наличие у наблюдавшихся пациентов с хронической алкогольной интоксикацией клинических проявлений, характерных для алкогольной полиневропатии без дефицита тиамин, в сочетании с дефицитом IGF-I и признаками токсического поражения печени послужило основанием для назначения препарата Тиогамма, обладающего, помимо антиоксидантной, также дезинтоксикационной активностью и гепатопротекторными свойствами. Препарат

ЗАЩИТА



ТЕРАПИЯ

ТИОГАММА®

Здоровье каждой клетки

- Восстанавливает функцию нерва
- Входит в стандарты лечения диабетической полинейропатии*
- Оптимальная суточная доза (600 мг тиоктовой кислоты)
- Высокое немецкое качество
- Доступная цена



*Стандарт от 23 января 2013 г.
Об утверждении стандарта первичной
медико-санитарной помощи
при диабетической полинейропатии





Тиогама имеет различные формы выпуска: концентрат для приготовления раствора для инфузий (ампулы по 20 мл) и готовый раствор для инфузий (флаконы по 50 мл), которые содержат 600 мг меглюминовой соли тиоктовой кислоты для парентерального введения, а также таблетки по 600 мг для внутреннего применения. Препарат Тиогама, выпускаемый во флаконах по 50 мл, содержит необходимую суточную дозу меглюминовой соли тиоктовой кислоты и не требует разведения, что упрощает процедуру инфузии. При тяжелых клинических проявлениях алкогольной полиневропатии целесообразно начинать лечение с внутривенного введения Тиогамы в течение 2 недель с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 600 мг в сутки в течение 8 недель. На начальных (в том числе субклинических) стадиях поражения периферических нервов алкогольного генеза рекомендован пероральный прием препарата в суточной дозе 600 мг в течение 8 недель. В целом Тиогама характеризуется высокой биодоступностью (около 70%) и хорошей переносимостью. Таким образом, препараты альфа-липоевой кислоты и нейротропные витамины группы В составляют основу патогенетической терапии нервно-мышечных нарушений при хронической алкогольной интоксикации. Целесообразно проводить повторные (2–3 раза в год) курсы метаболической терапии продолжительностью 2 месяца в сочетании с полноценным питанием и отказом от алкоголя. ☺

рощает процедуру инфузии. При тяжелых клинических проявлениях алкогольной полиневропатии целесообразно начинать лечение с внутривенного введения Тиогамы в течение 2 недель с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 600 мг в сутки в течение 8 недель. На начальных (в том числе субклинических) стадиях поражения периферических нервов алкогольного генеза рекомендован пероральный прием препарата в суточной дозе 600 мг в течение 8 недель. В целом

Тиогама характеризуется высокой биодоступностью (около 70%) и хорошей переносимостью. Таким образом, препараты альфа-липоевой кислоты и нейротропные витамины группы В составляют основу патогенетической терапии нервно-мышечных нарушений при хронической алкогольной интоксикации. Целесообразно проводить повторные (2–3 раза в год) курсы метаболической терапии продолжительностью 2 месяца в сочетании с полноценным питанием и отказом от алкоголя. ☺

Литература

- Victor M., Ropper A.H. The Adams and Vectors Principles of Neurology. Diseases of the nervous system due to nutritional deficiency. 7th ed. McGraw-Hill Inc., 2001. P. 1205–1232.
- Poole N., Dell C.A. Girls, women and substance use. Ottawa: Canadian Centre on Substance Abuse, 2005. P. 1–15.
- Mumenthaler M.S., Taylor J.L., O'Hara R., Yesavage J.A. Gender differences in moderate drinking effects // Alcohol Res. Health. 1999. Vol. 23. № 1. P. 55–64.
- Sellers B. Unique effects of alcoholism in women // Primary Psychiatry. 2005. Vol. 12. № 1. P. 47–51.
- Ammendola A., Gemini D., Iannaccone S. et al. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a clinical-electroneurographic study // Alcohol Alcohol. 2000. Vol. 35. № 4. P. 368–371.
- Ангельчева О.И. Алкогольная полиневропатия // Неврологический журнал. 2006. Т. 11. № 1. С. 51–55.
- Kucera P., Balaz M., Varsik P., Kurca E. Pathogenesis of alcoholic neuropathy // Bratisl. Lek Listy. 2002. Vol. 103. № 1. P. 26–29.
- Nguyen V.A., Le T., Tong M. et al. Impaired insulin/IGF signaling in experimental alcohol-related myopathy // Nutrients. 2012. Vol. 4. № 8. P. 1058–1075.
- Казанцева Ю.В. Патогенетические механизмы хронической алкогольной миопатии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
- Vargas R., Lang C.H. Alcohol accelerates loss of muscle and impairs recovery of muscle mass resulting from disuse atrophy // Alcohol. Clin. Exp. Res. 2008. Vol. 32. № 1. P. 128–137.
- Зиновьева О.Е., Шенкман Б.С. Алкогольная миопатия // Неврологический журнал. 2007. Т. 12. № 5. С. 4–8.
- Reilly M.E., Erylmaz E.I., Amir A. et al. Skeletal muscle ribonuclease activities in chronically ethanol-treated rats // Alcohol. Clin. Exp. Res. 1998. Vol. 22. № 4. P. 876–883.
- Lang C.H., Frost R.A., Svanberg E., Vary T.C. IGF-I/IGFBP-3 ameliorates alterations in protein synthesis, eIF4E availability, and myostatin in alcohol-fed rats // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 286. № 6. P. E916–E926.
- Ангельчева О.И., Зиновьева О.Е., Яхно Н.Н. Нервно-мышечные нарушения при хроническом алкоголизме. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 70 с.
- Koike H., Iijima M., Sugiura M. et al. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy // Ann. Neurol. 2003. Vol. 54. № 1. P. 19–29.
- Koike H., Mori K., Misu K. et al. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status // Neurology. 2001. Vol. 56. № 12. P. 1727–1732.
- Ward R.J., Peters T.J. The antioxidant status of patients with either alcohol-induced liver damage or myopathy // Alcohol Alcohol. 1992. Vol. 27. № 4. P. 359–365.

Neuromuscular disorders in women with chronic alcohol abuse

O.Ye. Zinovyeva, N.S. Shcheglova

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'I.M. Sechenov First Moscow State Medical University', A.Ya. Kozhevnikov Nervous Diseases Clinic

Contact person: Olga Yevgenyevna Zinovyeva, zinovyevaolga@yandex.ru

The results of comprehensive medical examination of 27 women with chronic alcohol abuse are presented. Diagnosis, pathogenesis and manifestations of alcoholic neuropathy and myopathy are discussed. The authors emphasize the role of morphological and morphometrical examination for the diagnosis of chronic alcoholic myopathy. Indications for therapy with neurotropic B vitamins and alpha-lipoic acid are provided for patients with alcoholic neuropathy and myopathy.

Key words: women, chronic alcohol abuse, alcoholic neuropathy, alcoholic myopathy, pathogenetic treatment



Оптимизация фармакотерапии хронической алкогольной интоксикации у соматических больных

ГБОУ ВПО
«Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России

А.Л. Вёрткин, П.М. Волобуев

Адрес для переписки: Аркадий Львович Вёрткин, kafedrakf@mail.ru

У 2082 пациентов с соматическими заболеваниями и алкогольным анамнезом, госпитализированных в многопрофильный стационар в 2007–2011 гг. (средний возраст – $46,2 \pm 0,83$ года), изучена клиническая эффективность добавления к стандартной инфузионной дезинтоксикационной терапии метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин или комбинированного препарата, содержащего гексобендин, этамиван и этофиллин, в зависимости от клинических синдромов. В структуре пациентов больные с острым отравлением этанолом (ООЭ) составили 75,5%, а с алкогольным абстинентным синдромом (ААС) – 24,5%. Установлено, что включение в терапию пациентов с ООЭ метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин и препарата «гексобендин + этамиван + этофиллин» демонстрирует выраженную позитивную динамику нарушений сознания и общемозговой симптоматики. У пациентов с ООЭ, сопровождающимся глубокими расстройствами сознания, дезориентацией и психомоторным возбуждением, препаратом выбора является метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин. У пациентов с ААС, сопровождающимся галлюцинаторными расстройствами и бредовыми состояниями, наиболее эффективным является метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин, а при расстройствах сознания и дезориентации – препарат «гексобендин + этамиван + этофиллин». Показано, что включение препаратов метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин и «гексобендин + этамиван + этофиллин» в терапевтические режимы пациентов с ООЭ с угнетением сознания достоверно снижает летальность в обеих группах, при этом большую эффективность демонстрирует «гексобендин + этамиван + этофиллин». Наибольшее снижение летальности у пациентов, госпитализированных с диагнозом ООЭ на фоне B_{12} -дефицитной анемии, происходит при включении в терапевтический режим препарата «гексобендин + этамиван + этофиллин». Включение в комплексную терапию ООЭ с психомоторным возбуждением, а также ААС на фоне органического поражения ЦНС препарата метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин увеличивает среднюю стоимость лечения в реанимационном отделении в 3,2 раза. Фармакотерапия ООЭ с угнетением сознания и ООЭ на фоне B_{12} -дефицитной анемии препаратом «гексобендин + этамиван + этофиллин» приводит к снижению средней стоимости лечения в реанимационном отделении в 1,7 раза.

Ключевые слова: хроническая алкогольная интоксикация, острое отравление этанолом, алкогольный абстинентный синдром, метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин, комбинированный препарат «гексобендин + этамиван + этофиллин», неотложное состояние



Россия входит в число стран – лидеров по уровню потребления алкоголя, что обуславливает высокую медико-социальную значимость последствий острой и хронической алкоголизации населения.

Неумеренное потребление алкоголя в течение короткого периода времени вызывает острое отравление этанолом, а длительное злоупотребление ведет к развитию хронической алкогольной интоксикации. При этом развивается алкогольная поливисцеропатия, что приводит к инвалидизации и нередко – к летальному исходу. В течение первых 10 лет погибают около 80% хронически злоупотребляющих алкоголем, а около 40% больных умирают в возрасте 40–49 лет.

Другую важную медико-социальную проблему представляет категория больных хронической алкогольной интоксикацией с тяжелым соматическим фоном. Такие пациенты обращаются за неотложной помощью не в специализированные наркологические учреждения, а в службу скорой медицинской помощи с последующей госпитализацией в общетерапевтические или реанимационные отделения стационаров.

Вызванные злоупотреблением алкоголем неотложные состояния, как правило, развиваются вследствие длительного запоя или из-за его внезапного прекращения и развития алкогольного абстинентного синдрома. Подобные неотложные состояния встречаются у 7–20% пациентов, находя-

щихся на лечении в гастроэнтерологических и кардиологических отделениях многопрофильного стационара.

Однако при лечении этой категории больных терапевтами алкогольный анамнез нередко не учитывается, что приводит к ошибкам как в диагностической, так и в лечебной тактике. Вместе с тем отсутствует и алгоритм фармакотерапии неотложных состояний, ассоциированных у соматических больных с приемом алкоголя.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 2082 пациента с соматической патологией и алкогольным анамнезом, госпитализированных в многопрофильный стационар в 2007–2011 гг. Средний возраст пациентов составил $46,2 \pm 0,83$ года. Преобладали мужчины – 1649 (79,2%) человек, женщин было 433 (20,8%).

Все пациенты были разделены на 5 групп (табл. 1) в соответствии с модифицированной классификацией Тинсли Р. Харрисона (2002):

- 1-я группа: острое отравление этанолом с психомоторным возбуждением или угнетением сознания;
- 2-я группа: острое отравление этанолом на фоне V_{12} -дефицитной анемии;
- 3-я группа: острое отравление этанолом с угнетением сознания;
- 4-я группа: алкогольный абстинентный синдром на фоне

органического поражения центральной нервной системы (ЦНС);

■ контрольная группа. При наличии анамнестических указаний на прием алкоголя и его депривацию, гипергидратацию, гипердинамические изменения гемодинамики и вегетативные нарушения диагноз соответствовал алкогольному абстинентному синдрому. В случаях анамнестических указаний на прием алкоголя, его наличия в крови пациента, положительного экспресс-теста на наличие алкоголя в слюне и интоксикации диагноз соответствовал острому отравлению этанолом (ВОЗ, 2003).

Диагноз «органическое поражение ЦНС» устанавливали совместно с неврологом при наличии анамнестических указаний на травму головного мозга, нарушения памяти, интеллекта, воли, хронических расстройств личности у больного более 2 месяцев. Диагноз V_{12} -дефицитной анемии устанавливался на основании данных клинического анализа периферической крови и результатов стеральной пункции.

Таким образом, у 1572 больных имело место острое отравление этанолом и у 510 – алкогольный абстинентный синдром, в том числе алкогольный абстинентный синдром на фоне органического поражения ЦНС – в 22,4% случаев, острое отравление этанолом с психомоторным возбуждением – в 19,4%, острое отравление этанолом с угнетением сознания – в 15,2%, острое отравление этанолом на фоне V_{12} -дефицитной

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от клинического синдрома

Пол	Группы исследования (n = 2082)							
	Алкогольный абстинентный синдром на фоне органического поражения ЦНС		Острое отравление этанолом с угнетением сознания		Острое отравление этанолом на фоне V_{12} -дефицитной анемии		Острое отравление этанолом с психомоторным возбуждением	
	Абс.	%*	Абс.	%*	Абс.	%*	Абс.	%*
Мужчины	406	13,3	412	13,5	414	13,6	417	13,7
Женщины	104	3,4	108	3,5	110	3,6	111	3,6
Всего	510	16,7	520	17,1	524	17,2	528	17,3

* Сопоставление показателей выявило отсутствие статистических различий в группах ($t \leq 2$).



анемии – в 10,3% и на фоне иных состояний – в 33,7% (рисунок).

Все больные были госпитализированы в реанимационное отделение, где осуществлялось почасовое наблюдение, осмотры специалистами, в том числе неврологом и нейрохирургом для исключения черепно-мозговой травмы и нарушения мозгового кровообращения, определение концентрации алкоголя в крови (лабораторный анализ); проводились общий и биохимический анализы крови, элетрокардиографическое исследование, мониторинг артериального давления, измерение частоты сердечных сокращений, сатурации и диуреза. Всем пациентам проводилась дезинтоксикационная инфузионная терапия.

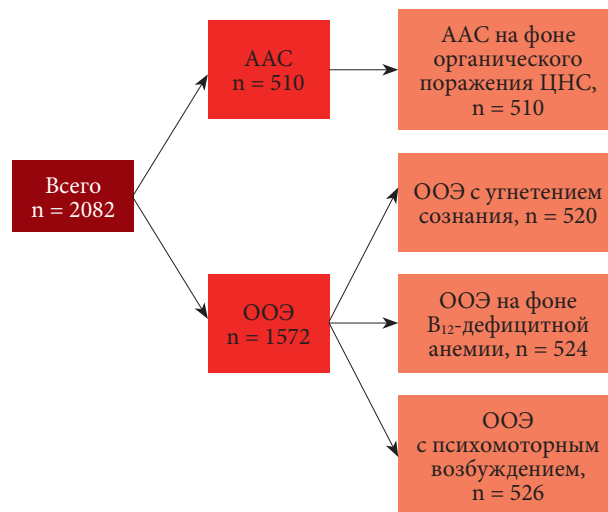
В дополнение к стандартной инфузионной дезинтоксикационной терапии использовали один из двух препаратов – метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин регуляторный пептид, ноотроп с выраженным нейропротективным действием (препарат Семакс, производство ИМГ РАН, Россия) или комбинированный препарат метаболического действия с вазоактивным компонентом, содержащий три активных вещества – гексобендин, этамиван и этофиллин (препарат Инстенон, производство Nycomed, Норвегия).

С учетом проводимой фармако-терапии и критериев включения и исключения были выделены следующие подгруппы: 129 пациентам (83 с острым отравлением этанолом и 64 с алкогольным абстинентным синдромом) был назначен метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин. Препарат вводился интраназально по 3 капли 1%-ного раствора в каждый носовой ход: при поступлении – однократно, затем в течение всего периода пребывания в реанимационном отделении – 3 раза в день. Еще 98 (63 с острым отравлением этанолом и 35 с алкогольным абстинентным синдромом) пациентам применяли комбинированный препарат гексобендина, этамивана и этофиллина. Препарат вводился внутривенно струйно в дозе 50 мкг в 20 мл 5%-ного раствора глюкозы в течение 3 минут: при поступлении – однократно, затем в течение всего пребывания в реанимационном отделении – 1 раз в день.

Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 80 лет, наличие острого отравления этанолом или алкогольного абстинентного синдрома.

Критериями исключения являлись: наличие соматической патологии, определяющей тяжесть состояния и неблагоприятный прогноз, что делало невозможной оценку эффективности фармако-

терапии алкогольной патологии; AV-блокада II–III степени или полная блокада ножек пучка Гиса; тяжелая почечная и печеночная недостаточность, эпилептиформные синдромы; признаки повышения внутричерепного давления (длительная головная боль, рвота, нарушение зрения); острые нарушения мозгового кровообращения, алиментарная дистрофия тяжелой степени, аллергия в анамнезе на используемые препараты, рас-творы или их компоненты.



AAC – алкогольный абстинентный синдром, OOЭ – острое отравление этанолом.

Рис. 1. Распределение пациентов по группам в зависимости от алкоголь-обусловленного неотложного состояния

Таблица 2. Назначенная терапия в зависимости от клинических синдромов

Пол	Группы исследования (n = 529)							
	Алкогольный абстинентный синдром на фоне органического поражения ЦНС		Острое отравление этанолом с угнетением сознания		Острое отравление этанолом на фоне B ₁₂ -дефицитной анемии		Острое отравление этанолом с психомоторным возбуждением	
	Абс.	%*	Абс.	%*	Абс.	%*	Абс.	%*
Группа приема метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина	38	10,0	41	10,5	35	9,0	33	8,5
Группа контроля-1	38	9,8	36	9,2	32	8,2	42	10,8
Группа приема препарата «гексобендин + этамиван + этофиллин»	26	13,4	24	12,4	20	10,2	28	14,4
Группа контроля-2	34	8,8	38	9,8	36	9,2	28	7,2

* Сопоставление показателей выявило отсутствие статистических различий в группах (t ≤ 2).



Таблица 3. Регресс клинической симптоматики у пациентов с острым отравлением этанолом на фоне терапии метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролином

Клинический симптом	Группа приема метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина (n = 109), абс. (%)		Группа контроля-1 (n = 110), абс. (%)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Сопор	28 (24,9%)	5 (4,6%)	29 (26,8%)	11 (10,0%)*
Кома-1	10 (9,1%)	2 (1,8%)	10 (9,1%)	5 (4,5%)*
Кома-2	4 (3,9%)	1 (0,9%)	5 (4,6%)	2 (1,8%)*
Психомоторное возбуждение	34 (31,1%)	5 (4,9%)	36 (33,0%)	9 (8,1%)*
Судороги	6 (5,1%)	1 (0,9%)	5 (4,5%)	3 (2,7%)*
Дезориентация	27 (25,9%)	4 (3,7%)	25 (22,0%)	8 (7,2%)*

* – p < 0,05 по сравнению с основной группой.

Таблица 4. Регресс клинической симптоматики у пациентов с острым отравлением этанолом на фоне терапии препаратом «гексобендин + этамиван + этофиллин»

Клинический симптом	Группа приема препарата «гексобендин + этамиван + этофиллин» (n = 78), абс. (%)		Группа контроля-2 (n = 102), абс. (%)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Сопор	24 (33,3%)	8 (11,1%)	30 (29,4%)	14 (13,7%)*
Кома-1	6 (8,3%)	2 (2,7%)	9 (5,9%)	5 (4,9%)*
Кома-2	4 (5,5%)	1 (1,4%)	6 (4,4%)	2 (1,9%)*
Психомоторное возбуждение	24 (33,3%)	6 (8,3%)	28 (32,3%)	9 (8,8%)*
Судороги	4 (5,5%)	2 (2,7%)	5 (2,9%)	3 (2,9%)*
Дезориентация	16 (22,2%)	4 (5,5%)	24 (22,5%)	7 (6,8%)*

* – p < 0,05 по сравнению с основной группой.

Формирование группы контроля осуществлялось посредством рандомизации.

Это стало возможным при соблюдении парности признаков единицы наблюдения (принадлежность к одной из четырех клинических групп, пол, возраст), а также очередности включения пациента в основную или контрольную подгруппу – каждый пациент, отвечавший условиям отбора в исследование, включался в соответствующую подгруппу контроля. В результате в подгруппу контроля группы приема метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина вошли 148 пациентов, в подгруппу контроля группы приема препарата «гексобендин + этамиван + этофиллин» – 136 пациентов (табл. 2).

Проведение фармакоэкономического анализа эффективности лекарственной терапии при клинических синдромах, связанных с употреблением алкоголя, осуществлялось по методике Н.Г. Шамшуриной (2001). Оценивалось произведение средней стоимости суточной дозы препаратов и средней длительности лечения при минимальной летальности пациентов, получающих лекарственную терапию.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на IBM PC по программе Microsoft Excel-XP, STATISTICA – 7, V. – 14 с расчетом: относительных величин (%) и их ошибок; средних величин, среднеквадратических отклонений и ошибок средних; статистической значимости различий для средних и относитель-

ных величин с использованием t-критерия Стьюдента для независимых и попарно связанных величин (достоверными признавались различия при $t \geq 2$).

Результаты

На фоне терапии метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролином и комбинированным препаратом «гексобендин + этамиван + этофиллин» (табл. 3 и 4) у пациентов с острым отравлением этанолом отмечена выраженная положительная динамика нарушений сознания и общемозговой симптоматики. Это проявляется в быстром регрессе расстройств сознания, судорожного синдрома и возобновлением способности принимать самостоятельные решения (выход из состояния



дезориентации). При глубоких расстройствах сознания (сопор и кома), а также признаках дезориентации и психомоторного возбуждения более высокую эффективность показал метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин, при лечении которым выход из этих состояний оказался более быстрым. На фоне терапии метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролином из сопора выходили 4 больных из 5, при лечении препаратом «гексобендин + этамиван + этофиллин» – 2 из 3, а при коме 1-й и 2-й степени эффект был достигнут у 3 из 13 и 3 из 10 пациентов соответственно. Судорожный синдром разрешился в 4 из 5 случаев при терапии метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролином и только у половины – при лечении препаратом «гексобендин + этамиван + этофиллин».

Таким образом, терапия метионил-глутамил-гистидил-фенил-

аланил-пролил-глицил-пролином у пациентов с острым отравлением этанолом оказалась более эффективной, чем применение препарата «гексобендин + этамиван + этофиллин», независимо от степени утраты сознания, судорожного синдрома или проявлений психомоторного возбуждения и дезориентации.

У пациентов с алкогольным абстинентным синдромом также отмечается достоверное улучшение психоневрологической симптоматики на фоне терапии метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролином и препаратом «гексобендин + этамиван + этофиллин» (табл. 5 и 6). Так, оба препарата показали одинаковую эффективность при галлюцинациях – у 86% больных в каждой группе. В то же время при применении препарата «гексобендин + этамиван + этофиллин» явления дезориентации значительно уменьшились почти у 80% пациентов, и все пациенты вышли из комы

(в группе приема метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина – 55% и 85% соответственно). На фоне терапии метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролином у 60% пациентов исчезли бредовые расстройства, а при лечении препаратом «гексобендин + этамиван + этофиллин» – только у 33,3%.

Таким образом, у пациентов с алкогольным абстинентным синдромом терапия препаратом «гексобендин + этамиван + этофиллин» и препаратом метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин была равно- и высокоэффективна в отношении галлюцинозных расстройств. Бредовые расстройства лучше поддавались воздействию при лечении метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролином, а расстройства сознания и дезориентация – на фоне приема препарата «гексобендин + этамиван + этофиллин».

Таблица 5. Регресс клинической симптоматики у пациентов с алкогольным абстинентным синдромом на фоне терапии метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролином

Клинический симптом	Группа приема метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина (n = 63), абс. (%)		Группа контроля-1 (n = 62), абс. (%)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Дезориентация	20 (36,2%)	9 (23,6%)	19 (34,25%)	15 (37,3%)*
Галлюцинации	21 (38,8%)	3 (7,9%)	18 (31,55%)	16 (41,1%)*
Бредовые расстройства	15 (23%)	6 (15,8%)	12 (15,75%)	5 (10,1%)*
Сопор (кома)	7 (2%)	1 (2,6%)	13 (18,45%)	4 (11,5%)*

* – p < 0,05 по сравнению с основной группой.

Таблица 6. Регресс клинической симптоматики у пациентов с алкогольным абстинентным синдромом на фоне терапии препаратом «гексобендин + этамиван + этофиллин»

Клинический симптом	Группа приема препарата «гексобендин + этамиван + этофиллин» (n = 36), абс. (%)		Группа контроля-2 (n = 64), абс. (%)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Дезориентация	19 (63,45%)	4 (15,3%)	21 (39,7%)	19 (55,8%)*
Галлюцинации	7 (17,35%)	1 (3,9%)	18 (30,9%)	15 (44,1%)*
Бредовые расстройства	6 (13,45%)	4 (15,3%)	12 (13,2%)	8 (23,5%)*
Сопор (кома)	4 (5,75%)	0 (0%)	13 (16,2%)	5 (14,7%)*

* – p < 0,05 по сравнению с основной группой.



Длительность пребывания пациентов с алкогольным абстинентным синдромом на фоне органического поражения ЦНС в реанимационном отделении в группе терапии метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролином по сравнению с контролем была на сутки меньше ($p < 0,001$). У этих лиц длительность лечения составила $2,13 \pm 0,5$ дня, что достоверно меньше, чем в группе контроля-1 – $3,36 \pm 0,6$ дня ($t = 2,9$). Ни у одного пациента не было зарегистрировано развития тяжелых нежелательных побочных эффектов. Нетяжелые нежелательные побочные эффекты при применении метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина в среднем составили $5,2 \pm 0,2$ (преимущественно отмечались чувство тревоги и заложенность носовых ходов), что достоверно меньше ($t = 7,6$), чем в соответствующей группе контроля – $7,2 \pm 0,2$.

В группе приема препарата «гексобендин + этамиван + этофиллин» пациенты находились в отделении реанимации $2,31 \pm 0,6$ дня, что не отличается от контроля – $2,37 \pm 0,6$ дня ($p > 0,05$). У пациентов, получавших терапию препаратом «гексобендин + этамиван + этофиллин», среднее число нежелательных побочных эффектов составило $6,4 \pm 0,2$. При этом преобладали сердцебиение и головная боль. Число таких эффектов оказалось также достоверно меньше ($t = 2,9$), чем в соответствующей группе контроля-2 – $7,2 \pm 0,21$. В обеих группах лечения отмечено

меньшее количество смертельных исходов, чем в группе контроля.

Полученные данные показали лучшие преимущества применения метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина у больных с алкогольным абстинентным синдромом на фоне органического поражения ЦНС. Эта терапия ассоциируется с наименьшим числом летальных исходов, более коротким сроком пребывания в отделении интенсивной терапии и хорошей переносимостью.

Оценка фармакоэкономической эффективности лекарственной терапии наиболее распространенных клинических синдромов, связанных с употреблением алкоголя, у терапевтических больных приведена в табл. 7.

Фармакоэкономическая эффективность лекарственной терапии может рассматриваться как наименьшая по стоимости лекарственная методика при равенстве медицинской эффективности с другими лекарственными аналогами.

Как видно из данных табл. 7, средняя длительность пребывания в реанимационном отделении пациентов с острым отравлением этанолом, получавших препараты «гексобендин + этамиван + этофиллин» и метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин, достоверно меньше по сравнению с группами контроля-1 и -2 (в абсолютном выражении – более чем на сутки).

Фармакотерапия острого отравления этанолом с психомотор-

ным возбуждением, а также алкогольный абстинентный синдром на фоне органического поражения ЦНС препаратом метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин приводит к достоверному снижению летальности у пациентов данной группы, но увеличивает среднюю стоимость лечения данным препаратом в реанимационном отделении в 3,2 раза.

Выводы

1. Среди больных, госпитализированных в многопрофильный стационар с неотложными состояниями, связанными с приемом алкоголя, 2/3 составляют пациенты с острым отравлением этанолом, в том числе в 22% случаев – на фоне органического поражения ЦНС и в 32,7% – на фоне иных состояний. В клинической картине у этих лиц отмечается психомоторное возбуждение – 19,4%, угнетение сознания – 15,2%, синдром V_{12} -дефицитной анемии – 10,3%.
2. У пациентов с острым отравлением этанолом и психомоторным возбуждением включение в терапию препарата метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин сопровождается достоверным снижением летальности, более короткой продолжительностью пребывания в отделении интенсивной терапии и снижением риска развития нежелательных побочных эффектов.
3. У пациентов с острым отравлением этанолом, угнетением сознания и V_{12} -дефицитной анемией более предпочтительно использо-

Таблица 7. Результаты оценки фармакоэкономической эффективности лекарственной терапии наиболее распространенных клинических синдромов, связанных с употреблением алкоголя

Показатель	Подгруппы исследования		
	Группа приема метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролина	Группа приема препарата «гексобендин + этамиван + этофиллин»	Группы контроля-1, -2
Средняя длительность лечения в реанимационном отделении, дни	$2,15 \pm 0,4$	$2,23 \pm 0,3$	$3,56 \pm 0,4$
Средняя стоимость суточной дозы, руб.	$125,22 \pm 2,26$	$22,7 \pm 0,4$	$32,8 \pm 0,59$
Средняя стоимость лечения в реанимационном отделении, руб.	$269,22 \pm 4,88$	$50,62 \pm 0,91$	$83,97 \pm 1,51$



вание комбинированного препарата «гексобендин + этамиван + этофиллин», назначение которого способствует снижению числа смертельных исходов на $3,13 \pm 0,8$. 4. Пациенты, поступившие в отделение интенсивной терапии с алкогольным абстинентным синдромом на фоне органического поражения ЦНС и получившие терапию метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролином, проводят в отделении $2,13 \pm 0,5$ дня по сравнению с $3,36 \pm 0,6$ дня в группе контроля, при этом существенных различий по сравнению с группой лечения препаратом «гексобендин + этамиван + этофиллин» по срокам пребывания нет. Терапия метионил-глута-

мил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролином у этих лиц снижает летальность ($1,34 \pm 0,1$ по сравнению с $1,83 \pm 0,7$ в группе приема препарата «гексобендин + этамиван + этофиллин» и $3,02 \pm 0,2$ в группе контроля). На фоне терапии метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролином пациентов с алкогольным абстинентным синдромом отмечается незначительное количество тяжелых побочных эффектов – $5,21 \pm 0,15$; для сравнения: в группе контроля – $7,19 \pm 0,21$, в группе лечения препаратом «гексобендин + этамиван + этофиллин» – $6,39 \pm 0,19$. 5. Терапия препаратом метионил-глутамил-гистидил-фенил-

аланил-пролил-глицил-пролин увеличивает среднюю стоимость лечения в реанимационном отделении у пациентов с алкогольно-ассоциированными состояниями с $83,97 \pm 1,51$ до $269,32 \pm 4,88$ руб., одновременно снижая среднюю длительность пребывания в отделении интенсивной терапии с $3,56 \pm 0,4$ до $2,15 \pm 0,4$ дня. Применение препарата «гексобендин + этамиван + этофиллин» у пациентов с острым отравлением этанолом на фоне угнетения сознания или V_{12} -дефицитной анемии снижает стоимость лечения с $83,97 \pm 1,51$ до $50,62 \pm 0,91$ руб., сокращая пребывание таких пациентов в отделении реанимации с $3,56 \pm 0,4$ до $2,23 \pm 0,3$ дня. ☉

Optimized pharmacotherapy of chronic alcohol intoxication in somatic patients

A.L. Vyortkin, P.M. Volobuyev

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Arkadiy Lvovich Vyortkin, kafedrakf@mail.ru

Clinical efficacy of standard infusion detoxication therapy with methionyl-glutamyl-histidyl-phenylalanyl-prolyl-glycyl-prolyne or a combined drug containing hexobendine, etamivan and etofylline was assessed in 2082 patients with somatic diseases having history of alcohol consumption who were admitted to a multi-field hospital during 2007-2011 (average age – 46.2 ± 0.83 years), depending on clinical syndromes. Patients with acute ethanol intoxication (AEI) comprised 75.5%, whereas frequency of patients with alcohol withdrawal syndrome (AWS) was 24.5%. There was found that treatment with methionyl-glutamyl-histidyl-phenylalanyl-prolyl-glycyl-prolyne and combined drug "hexobendine+etamivan+etofylline" of patients with AEI demonstrated a remarked positive effect on dynamics of impairment of consciousness and general cerebral symptoms. Methionyl-glutamyl-histidyl-phenylalanyl-prolyl-glycyl-prolyne was considered as a drug of choice for patients with AEI having profound disturbances of consciousness, disorientation and psychomotor agitation. Methionyl-glutamyl-histidyl-phenylalanyl-prolyl-glycyl-prolyne was found to be most effective for patients with AWS having hallucinatory disturbances and delirious state, whereas combined drug "hexobendine+etamivan+etofylline" was more effective in case of disturbances of consciousness and disorientation. There was shown that administration of methionyl-glutamyl-histidyl-phenylalanyl-prolyl-glycyl-prolyne and drug "hexobendine+etamivan+etofylline" to patients with AEI having depression of consciousness significantly reduced mortality rate in both groups, and drug "hexobendine+etamivan+etofylline" was more effective. Administration of drug "hexobendine+etamivan+etofylline" to patients with AEI combined with vitamin B12 deficiency anemia was found to be most effective in reducing mortality rate. Inclusion of methionyl-glutamyl-histidyl-phenylalanyl-prolyl-glycyl-prolyne into combination therapy of patients with AEI having psychomotor agitation as well as patients with AWS having organic lesion of the central nervous system was found to increase average treatment cost of stay in intensive care unit by 3.2-fold. Pharmacotherapy with drug "hexobendine+etamivan+etofylline" administered to patients with AEI having depression of consciousness as well as patients with AEI combined with vitamin B12 deficiency anemia resulted in reduction of average treatment cost of stay in intensive care unit by 1.7-fold.

Key words: chronic alcohol intoxication, acute ethanol intoxication, alcohol withdrawal syndrome, methionyl-glutamyl-histidyl-phenylalanyl-prolyl-glycyl-prolyne, combined drug "hexobendine+etamivan+etofylline", medical emergency

кардиология и ангиология



Антикоагулянты в практике аритмолога

Во время V Всероссийского съезда аритмологов (Москва, 13–15 июня 2013 г.) состоялся симпозиум «Антикоагулянты в практике аритмолога» под председательством члена-корреспондента РАМН, д.м.н., профессора Сергея Валентиновича ПОПОВА (НИИ кардиологии Сибирского отделения РАМН, Томск). Ведущие эксперты обсуждали современные возможности антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) с позиций доказательной медицины, в том числе при лечении ФП радиочастотной аблацией. С учетом соотношения эффективности, безопасности и удобства применения отмечены преимущества новых пероральных антикоагулянтов на примере блокатора фактора Ха препарата ривароксабан (Ксарелто®), который хорошо изучен и рекомендован для первичной и вторичной профилактики инсульта и кардиогенных эмболий при ФП, а также для антикоагулянтного сопровождения радиочастотной аблации.

Фибрилляция предсердий (ФП) выявляется у 0,4–0,9% населения, а среди лиц в возрасте 65 лет и старше встречается в 5,9% случаев¹. ФП часто приводит к инсультам: 30–45% инсультов в возрастной группе ≥ 65 лет возникают у больных с ФП. В Москве при ишемическом ин-

сульте летальность составляет 35%, а в регионах доходит до 50–60% в первый год после события². Инсульты, связанные с ФП, сопряжены с высокой летальностью и инвалидизацией. Это обусловлено тем, что в сердце образуются тромбы, которые начинают формироваться в ушке левого предсердия, как

правило, имеют большие размеры и вызывают системные тромбоэмболии, в том числе артерий головного мозга с обширными и зачастую множественными инсультами. Из всех проявлений ФП именно риск тромбоэмболий требует особого внимания, так как имеет прямое отношение к выживаемости.



Профессор
Г.Е. Гендлин

Современным возможностям профилактики кардиоэмболических осложнений при ФП был посвящен доклад д.м.н., профессора Геннадия Ефимовича ГЕНДЛИНА (ГБОУ ВПО «Российский национальный исследова-

Антикоагулянтная терапия как одна из стратегий лечения ФП

тельский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва). ФП характеризуется некоординированной электрической активностью предсердий с нарушением их механической функции (отсутствие предсердного вклада). Полость левого предсердия расширяется, нарушается его сократительная функция, а отсутствие полноценной систолы предсердий и пассивное опорожнение ушка левого предсердия за счет сокращения прилежащей стенки левого желудочка приводит к замедлению кровотока в ушке левого предсердия. Когда же не происходит сокращения ушка левого предсердия и резко снижается скорость кро-

вотока, в предсердии образуются тромбы. Этот механизм определяет необходимость применения антикоагулянтной терапии при ФП. Исследование AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management), проведенное еще в 2002 г., показало, что при адекватной профилактике кардиоэмболического инсульта выживаемость пациентов, у которых контролировали частоту ритма сердца при персистирующей ФП, мало отличалась от выживаемости больных, которым восстановили синусовый ритм³. Последующие исследования продемонстрировали, что в целях профилактики инсульта при ФП

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

должны применяться пероральные антикоагулянты⁴. Для оценки факторов риска была разработана шкала CHA₂DS₂-VASc, где два «больших» фактора риска (возраст старше 75 лет; инсульт / транзиторная ишемическая атака / тромбоэмболии) оценены в 2 балла, а «средние» – в 1 балл (табл. 1)⁵. И, наконец, в Российских рекомендациях по диагностике и лечению фибрилляции предсердий 2012 г. антитромботическая терапия рекомендована всем пациентам с ФП, кроме лиц с низким риском (мужчин и женщин в возрасте моложе 65 лет) или тех, у кого имеются к ней противопоказания⁶. Выбор антитромботической терапии должен быть основан на оценке риска тромбоэмболии/инсульта, риска кровотечений по шкале CHA₂DS₂-VASc, а также клинической необходимости для данного пациента (табл. 2). Профессор Г.Е. Гендлин обратил внимание на следующий нюанс: ранее в европейских и отечественных рекомендациях говорилось, что при отсутствии у пациента факторов риска можно применять антитромботическую терапию аспирином и клопидогрелом. В настоящее время это полностью отвергнуто, то есть при оценке риска по шкале CHA₂DS₂-VASc в 1 балл и выше назначаются только оральные антикоагулянты, а в отсутствие факторов риска антитромботическую терапию вообще проводить не следует, если нет других показаний. У пациентов с риском 2 балла и более по шкале CHA₂DS₂-VASc терапия антикоа-

гулянтами обязательна, с риском 1 балл – возможна. Многие годы стандартом длительной антикоагулянтной профилактики при ФП был варфарин – препарат, который снижает активность сразу нескольких факторов свертывания. Недостатки варфарина, связанные с неудобством его применения, хорошо известны: сложность дозирования, необходимость постоянного контроля эффективности и безопасности и др. В связи с этим были созданы новые антикоагулянты, селективно ингибирующие один фактор свертывания: гатраны – прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) – и ксабаны – прямые ингибиторы активированного фактора X (Ха) (ривароксабан, апиксабан). Все эти препараты имеют период полувыведения примерно полсутки, однако ксабаны выводятся почками на 30%, в то время как гатраны – на 80%. В отличие от варфарина новые оральные антикоагулянты имеют хорошо предсказуемую фармакокинетику, значительно реже взаимодействуют с другими лекарствами и с пищей. У новых антикоагулянтов достаточно широкий терапевтический диапазон, и их используют в фиксированных дозах без постоянного лабораторного контроля свертываемости крови⁷. Результаты исследований III фазы (Re-LY (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy), ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial

Таблица 1. Факторы риска в соответствии с CHA₂DS₂-VASc

Факторы риска	Баллы
C – Хроническая сердечная недостаточность / дисфункция ЛЖ	1
H – Артериальная гипертензия	1
A – Возраст > 75 лет	2
D – Сахарный диабет	1
S – Инсульт / ТИА / тромбоэмболии	2
V – Сосудистые заболевания*	1
A – Возраст 65–74 года	1
S – Женский пол	1
Сумма баллов**	9

* Инфаркт миокарда в анамнезе, заболевание периферических артерий, атеросклеротическая бляшка в аорте.

** Максимальная сумма баллов составляет 9, поскольку возраст оценивается в 0, 1 или 2 балла.

ЛЖ – левый желудочек, ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Fibrillation), ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In STroke and Other Thromboembolic Events in atrial fibrillation), ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48)) позволяют говорить об улучшении соотношения ожидаемого риска и пользы на фоне приема новых средств по сравнению с варфарином. Среди новых антикоагулянтов профессор Г.Е. Гендлин выделил препарат ривароксабан (Ксарелто®) благодаря его способности ингибировать именно фактор Ха. Каждая молекула активированного фактора Ха приводит к образованию примерно тысячи молекул тромбина, а ривароксабан предотвращает этот «тромбиновый взрыв», не ингибируя весь тромбин. Он снижает выработку тромбина, но какое-то

¹ Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A. et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications // Arch. Intern. Med. 1995. Vol. 155. № 5. P. 469–473.

² Виноградова Т.Е., Чернявский А.М., Виноградов С.П., Караськов А.М. Эпидемиология и хирургическая профилактика ишемического инсульта в крупных городах Сибири и Дальнего Востока // Бюллетень СО РАМН. 2006. № 2. С. 139–146.

³ Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. № 23. P. 1825–1833.

⁴ Connolly S., Pogue J., Hart R. et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial // Lancet. 2006. Vol. 367. № 9526. P. 1903–1912.

⁵ Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31. Is. 19. P. 2369–2429.

⁶ Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Вып. 2. М., 2012. 112 с.

⁷ Weitz J.J., Connolly S.J., Patel I. et al. Randomized, parallel-group, multicenter, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation // Thromb. Haemost. 2010. Vol. 104. № 3. P. 633–641.



V Всероссийский съезд аритмологов

Таблица 2. Антитромботическая терапия у больных с ФП (ESC, 2012 г. и Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012 г.)

Рекомендации	Класс	Уровень
Антитромботическая терапия рекомендуется всем пациентам с ФП, кроме групп низкого риска (мужчины и женщины моложе 65 лет), или при наличии противопоказаний	I	A
Выбор антитромботической терапии должен быть основан на оценке абсолютного риска инсульта/тромбоэмболии и кровотечения, а также совокупного клинического преимущества для данного пациента	I	A
Для оценки риска инсульта при неклапанной ФП рекомендуется использовать шкалу CHA ₂ DS ₂ -VASc	I	A
Больным с риском по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0 (включая женщин моложе 65 лет с изолированной ФП) и отсутствием других факторов риска антитромботическая терапия не показана	I	B

Таблица 3. Вторичные конечные точки эффективности лечения ривароксабаном в сравнении с варфарином в исследовании ROCKET AF

Вторичная конечная точка эффективности	Частота событий*		ОР (95% ДИ)	p
	Ривароксабан	Варфарин		
Сосудистая смертность, ОНМК, эмболия	4,51	4,81	0,94 (0,84–1,05)	0,265
Инсульт				
▪ геморрагический	0,26	0,44	0,58 (0,38–0,89)	0,012
▪ ишемический	1,62	1,64	0,99 (0,82–1,20)	0,916
▪ неясный	0,15	0,14	1,05 (0,55–2,01)	0,871
Эмболии вне ЦНС	0,16	0,21	0,74 (0,42–1,32)	0,308
Инфаркты миокарда	1,02	1,11	0,91 (0,72–1,16)	0,464
Смертность от всех причин	4,52	4,91	0,92 (0,82–1,03)	0,152
▪ сосудистая	2,91	3,11	0,94 (0,81–1,08)	0,350
▪ несосудистая	1,15	1,22	0,94 (0,75–1,18)	0,611
▪ причина неизвестна	0,46	0,57	0,80 (0,57–1,12)	0,195

* Частота событий на 100 пациенто-лет.

ОНМК – острые нарушения мозгового кровообращения, ЦНС – центральная нервная система, ОР – отношение рисков, 95% ДИ – девяностопятипроцентный достоверный интервал.

количество этого универсального регулятора гемостаза продолжает действовать⁸. Эта информация очень важна для врачей-практиков, которым, как правило, мало известно о свойствах тромбина и о том, что ингибировать весь тромбин хуже, чем предотвращать только «тромбиновый взрыв». Ривароксабан применяется 1 раз в сутки – это еще одно его преимущество. Препарат рекомендуется принимать вечером вместе с приемом пищи (это повышает биодоступность с 60 до 80–85%).

Широко исследовано действие ривароксабана для профилактики венозных тромбозов и эмболий, например в ортопедии, оценены эффективность и безопасность приема препарата для профилактики кардиогенных эмболий и инсульта у больных с неклапанной ФП. В качестве примера профессор Г.Е. Гендлин привел результаты крупного рандомизированного двойного слепого исследования с двойным плацебо-контролем ROCKET AF, в котором ривароксабан сравнивали с варфарином⁹.

Для участия в исследовании отбирали заведомо тяжелых больных с ФП (14 269 человек), у которых в анамнезе были инсульт, системная эмболия, транзиторная ишемическая атака (ТИА), либо определялся риск 2 балла из-за сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, возраста 75 лет и старше или сахарного диабета. Таким образом, была исследована не только первичная, но и вторичная профилактика инсульта. Ривароксабан применялся в дозе 20 мг, а при скорости клубочковой фильтрации ниже 50 мл/мин – 15 мг. Первичной конечной точкой оценки эффективности была комбинированная частота инсульта и системных эмболий вне центральной нервной системы, а основной конечной точкой оценки безопасности – частота кровотечений. При применении любого антикоагулянта у врача вызывает опасения возможность кровотечений, в связи с этим исследовались так называемые большие кровотечения (либо с летальным исходом, либо из жизненно важного органа, либо такие, при которых гемоглобин снижался более чем на 2 г/дл) и небольшие клинически значимые кровотечения (явные кровотечения, которые не удовлетворяли критерию большого, но приводили к медицинскому вмешательству, незапланированному контакту с врачом и временному прекращению приема препарата). Когда были достигнуты первичные конечные точки, стало ясно, что ривароксабан с высокой достоверностью не уступает варфарину в эффективности, если взять количество инсультов и системных эмболий во всей популяции больных, которым было назначено лечение (“intention to treat”). При анализе вторичных точек эффективности было показано, что ривароксабан не уступает варфарину во многих других аспектах. Среди больных, принимавших ривароксабан, от-

⁸ Turpie A.G. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007. Vol. 27. № 6. P. 1238–1247.

⁹ Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 10. P. 883–891.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

мечено статистически значимо меньшее число геморрагических инсультов, не увеличилась частота инфарктов миокарда, смертность от всех причин была примерно такая же, как и на фоне варфарина, даже с тенденцией к лучшим результатам. При анализе показателей больных, которые получали препарат от начала до конца исследования, было выявлено несколько статистически значимых преимуществ ривароксабана (Ксарелто®). Общее число кровотечений было сопоставимо с таковым в группе варфарина, однако при приеме ривароксабана количество наиболее опасных кровотечений (таких как внутричерепные кровоизлияния, кровотечения в жизненно важные органы и фатальные кровотечения) было в два раза меньше. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что ривароксабан (Ксарелто®) по эффективности профилактики инсульта у пациентов с ФП не уступает варфарину, а при анализе популяции больных, получавших лечение от начала и до конца исследования, даже превзошел варфарин по показателям эффективности. Общее число кровотечений при лечении ривароксабаном и варфарином было сопоставимым, а тяжелые и фатальные кровотечения при лечении ривароксабаном возникали реже⁹. В связи с этим в последних

отечественных рекомендациях ривароксабан вместе с остальными оральными антикоагулянтами рекомендован для применения у больных с ФП и риском инсульта 2 балла и выше (класс рекомендаций I), а также при риске инсульта 1 балл (класс рекомендаций IIa). Профессор Г.Е. Гендлин особо выделил доказательства эффективности ривароксабана для вторичной профилактики инсульта. Так, среди участников исследования ROCKET AF больные, перенесшие инсульт, были моложе, они реже, чем пациенты без инсульта в анамнезе, получали оральные антикоагулянты ранее. При лечении пациентов, перенесших инсульт, ривароксабан не уступал варфарину по эффективности, а в некоторых аспектах превосходил его (табл. 3). Как подчеркнул докладчик, эти результаты исследования ROCKET AF имеют огромное практическое значение, поскольку неврологи еще больше терапевтов опасаются назначать варфарин пациентам, перенесшим инсульт, из-за сложностей контроля лечения варфарином.

Что касается кровотечений, то в группе больных, перенесших инсульт, наблюдалась такая же тенденция, как и у больных, не перенесших инсульт: общее количество кровотечений на фоне приема ривароксабана было несколько

выше, но частота фатальных, внутричерепных кровоизлияний имела тенденцию к снижению. Таким образом, данные исследования ROCKET AF однозначно свидетельствуют о том, что ривароксабан может применяться для вторичной профилактики инсульта. Это чрезвычайно важно для подбора антикоагулянтной терапии у инвалидизированных больных. В заключение своего выступления профессор Г.Е. Гендлин напомнил: в Рекомендациях РКО, ВНОА и ACCX 2012 г. по диагностике и лечению ФП приводятся показания и сроки назначения антикоагулянтов больным, перенесшим инсульт⁶. В первую очередь перед началом антитромботической терапии необходимо скорректировать все, что может провоцировать кровотечения, и исключить геморрагическую природу инсульта. При отсутствии риска кровотечений через 2 недели после ишемического инсульта можно назначать антикоагулянты. Если очаг поражения имеет большие размеры и есть риск геморрагического инсульта, назначение антикоагулянтов целесообразно отложить и в дальнейшем решать этот вопрос совместно с неврологом. Если у больного с ФП возникла ТИА, исключен инсульт и нет риска кровотечений, антикоагулянты надо назначать незамедлительно.

Радиочастотная абляция как метод лечения ФП

Относительно новым направлением в лечении ФП является катетерная радиочастотная абляция (РЧА). В совместном докладе д.м.н., профессора Карапета Владимировича ДАВТЯНА (ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины», Москва) и члена-корреспондента РАМН, д.м.н., профессора Амираана Шотаевича РЕВИШВИЛИ (Научный центр сердечно-сосудистой хирургии РАМН им. А.Н. Бакулева, Москва) были рассмотрены

современные возможности и принципы этого хирургического подхода к лечению ФП.

РЧА только в последние годы начала входить в практику врачей-кардиологов. Однако, несмотря на сохраняющуюся настороженность к радикальным методам лечения, нельзя не признать, что только РЧА позволяет полностью освободить больного как от аритмии, так и от приема антиаритмических препаратов. Современная терапия ФП наряду с антиаритмическими препаратами включает РЧА



Профессор
К.В. Давтян

и электростимуляцию. При выборе хирургической тактики лечения врач должен оценивать в первую очередь ее безопасность.



V Всероссийский съезд аритмологов

Характеризуя эффективность РЧА, профессор К.В. Давтян отметил, что, с одной стороны, по данным ряда рандомизированных исследований, в которых сравнивали эффективность РЧА и антиаритмической терапии (в общей сложности 892 больных), приведенных в рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) 2010 г., после РЧА в среднем у 74% пациентов не было ФП в течение одного года, а при антиаритмической терапии – только у 22%¹⁰. Тем не менее, как подчеркнул докладчик, многие пациенты достигают хорошего эффекта только при комбинации РЧА и антиаритмических средств. Именно поэтому к полученным цифрам нужно относиться с определенной настороженностью. С другой стороны, в ряде исследований (PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation), STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation), RACE (RATE Control versus Electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation), AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management)) не было выявлено увеличения выживаемости или других преимуществ после восстановления синусового ритма у больных старше 65 лет. У таких пациентов с персистирующей ФП предпочтителен контроль частоты ритма, а более агрессивные хирургические вмешательства нужно предлагать более молодому контингенту больных.

Говоря об эффективности хирургического лечения аритмий, профессор К.В. Давтян обратил внимание на важность понимания механизмов нарушений ритма и локализации их причин. Например, изучение патогенеза синдрома Вольфа – Паркинсона – Уайта и узловой тахикардии позволило получить эффективность хирургического вмешательства 96–97%

с риском для пациентов менее 1%. При ФП эти механизмы пока не изучены. Электрокардиографическими характеристиками ФП является отсутствие зубцов Р, вместо которых регистрируются волны f различной частоты, длительности и полярности, сочетающиеся с нерегулярной, в том числе более частой, желудочковой активностью. Теоретически известно, что есть эктопические очаги, существуют механизмы микро- и макро-риентри (micro-, macro re-entry), ганглионарные сплетения – анатомических субстратов много, а хирургу нужно показать точку, где надо лечить. Так, M. Haissaguerre и соавт. впервые в 1998 г. показали, что у 80% больных ФП эктопический очаг находится в муфтах легочных вен¹¹. Концепция фокусной активности легочных вен легла в основу современного подхода к катетерной абляции ФП. Однако данные, полученные у пациентов с персистирующей формой ФП, свидетельствуют о том, что у таких пациентов ремоделирование и склерозирование предсердий приводит к увеличению количества аритмогенных факторов с последующим их перемещением в участки, расположенные вне легочных вен.

Сегодня, когда пациент отправляется на процедуру РЧА, мы надеемся на то, что эктопический очаг находится в легочных венах, а не во всем предсердии, то есть предсердие электрически не ремоделировалось. Только в этом случае РЧА позволяет убрать этот участок, который является стартовым механизмом аритмии. Понять, где находится эктопический очаг, а также установить, у кого из больных ФП неэктопического генеза, позволяет электрокардиография (ЭКГ). У пациента с эктопической формой на ЭКГ видны ранние предсердные экстрасистолы – на сегодняшний день это единственный

метод диагностики. Профессор К.В. Давтян подчеркнул, что ранняя предсердная экстрасистолия, в том числе заблокированная, позволяет с большей или меньшей долей вероятности предположить, что у пациента ФП эктопического характера.

Кроме того, эффективность РЧА достаточно высока для лиц с непрерывно рецидивирующей ФП, в том числе по данным суточного или холтеровского мониторирования ЭКГ. У таких пациентов есть шанс, что предсердие пока электрически не ремоделировалось, а значит, чем раньше начать лечение таких пациентов, тем больше шансов на успех. Позднее, при электрическом ремоделировании всего предсердия, РЧА триггерной зоны легочных вен уже неэффективна.

Для направления пациентов на РЧА необходим сбор анамнеза с верификацией аритмии, количества и длительности приступов, частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время приступа, методов купирования и профилактики аритмии, количества антиаритмических препаратов. Чем дольше у больного была аритмия, тем меньше шансов на эффективность РЧА. Обследование должно включать ЭКГ в 12 отведениях во время аритмии и при синусовом ритме, холтеровское мониторирование. Эхокардиографическое исследование (эхо-КГ) позволяет уточнить два принципиальных момента: линейный размер левого предсердия по короткой оси и отсутствие сопутствующей кардиальной патологии. Важно, чтобы размер левого предсердия не превышал 5 см; если предсердие больше, значит, происходит его склерозирование, и эффективность РЧА будет ниже. Кроме того, учитываются показатели функции щитовидной железы. Значение имеет отсутствие клинически значимой коронарной

¹⁰ Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2010. Vol. 31. № 19. P. 2369–2429.

¹¹ Haissaguerre M., Jans P., Shah D.C. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. № 10. P. 659–666.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

болезни. Необходима также оценка риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Таким образом, можно выделить следующие показания к РЧА: частая предсердная экстрасистолия (зубец Р может наслаиваться на предшествующий зубец Т); нерасширенное левое предсердие; непрерывно рецидивирующие эпизоды ФП / трепетания предсердий / предсердной тахикардии; отсутствие сопутствующей кардиальной патологии; резистентность хотя бы к одному антиаритмическому препарату (пациента направлять на РЧА даже в случае неэффективности бета-адреноблокатора).

Нередко возникает вопрос, почему при теоретическом ожидании эктопического очага в легочных венах у 80% пациентов реальная эффективность РЧА легочных вен всего 60–70%. Около 10–20% теряются из-за самой технологии РЧА, при которой высокочастотный ток создает коагуляционный некроз, ограниченный по глубине (то есть не хватает энергии для трансмурального повреждения). Достаточно большое количество повторных вмешательств (до 40–50%) профессор К.В. Давтян также объяснил особенностями технологии РЧА. РЧА – это ожог, а ожог сопряжен с отеком окружающих тканей, который влияет на электропроводимость тканей. Зона повреждения периметром 4–5 см создается поточечно, и чем больше точек диаметром 5–6 мм, тем больше участков временного отека, а не ожога и, соответственно, выше вероятность повторного вмешательства.

В послеоперационном периоде следует обратить особое внимание на первые 3 месяца, называемые «слепым» периодом по причине низкой информативности. В указанные сроки в полости сердца полностью спадает отек, восстанавливается проводимость в тех тканях, которые были закрыты отеком, поэтому возможно развитие новых ранних предсердных тахикардий – инцизионного трепетания предсердий или инцизионной

тахикардии. Однако это не свидетельствует о неэффективности РЧА, поскольку 60% больных с рецидивами тахикардии в раннем периоде впоследствии имеют устойчивый синусовый ритм и не нуждаются в повторном хирургическом вмешательстве. Ранняя эффективность РЧА (отсутствие рецидивов в первые 3 месяца) регистрируется у 15–20% пациентов. В раннем послеоперационном периоде применяется как немедикаментозное лечение, направленное на купирование аритмии с помощью чреспищеводной стимуляции либо кардиоверсии, так и медикаментозное лечение – антиаритмическая терапия и антитромботическое сопровождение. Говоря о выборе антиаритмической терапии, профессор К.В. Давтян разъяснил, что при лечении пациента с инцизионным трепетанием предсердий лучше придерживаться стратегии «частота – контроль», а если у больного аритмии мелкие, залповые (3 волны и более подряд) – оптимальна стратегия «ритм – контроль».

Очень важно антикоагулянтное сопровождение РЧА. Катетерная изоляция устьев легочных вен является независимым фактором риска тромбоэмболических событий. Поскольку осуществляется трансseptальная пункция и весь рабочий инструментарий находится в левых отделах сердца, необходима антикоагулянтная подготовка интраоперационно. После операции остается повреждение эндотелия левого предсердия, которое активирует эндотелиальные факторы свертывания, и весь этот каскад вызывает эффект «оглушенного» левого предсердия, что также требует применения антикоагулянтных средств.

Существуют две тактики: непрерывная оральная антикоагулянтная терапия, когда пациент идет на процедуру, продолжая прием варфарина, терапевтический уровень МНО (международное нормализационное отношение) равен 2,0–3,0, либо bridge-терапия

(от англ. bridge – мост) – со снижением МНО до 1,8 на фоне приема антикоагулянта и переходом на Фраксипарин или Клексан при процедуре РЧА. Единого мнения о преимуществе какой-либо тактики нет, но в тех клиниках, где невозможно проведение операций на открытом сердце, лучше пользоваться bridge-терапией, поскольку в случае осложнения будет гораздо больше шансов спасти пациента (кровотечение можно остановить, например, одной лишь пункцией перикардиальной полости и введением протамина). Прием варфарина рекомендуется начать через 4–6 часов после РЧА и продолжать как минимум 2 месяца. В качестве альтернативы применяются новые оральные антикоагулянты. По истечении двух месяцев необходимость приема антикоагулянтов определяется исходя из факторов риска по шкале CHA₂DS₂-VASc. При отмене антикоагулянтов необходимо тщательное мониторирование для того, чтобы убедиться в отсутствии асимптомной аритмии.

Для выявления асимптомных аритмий желательно проведение холтеровского мониторирования ЭКГ от 1 до 7 суток, а лучше – с подкожным имплантируемым кардиомонитором, что обеспечит наблюдение сердечного ритма продолжительностью до 1,5–3 лет с верификацией асимптомной аритмии, классификацией аритмических событий и предоставлением отчетной ЭКГ о регистрируемых событиях. Если в течение этого срока не зарегистрировано ни одного приступа аритмии, можно констатировать, что аритмия излечена.

Появление новых антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан и апиксабан) расширило спектр препаратов, применяемых после РЧА. Быстрое начало действия делает новые антикоагулянты особенно привлекательными для лечения больных, которые не получали эффективной антикоагулянтной терапии перед РЧА, или у пациентов с осложнениями после РЧА.

кардиология и ангиология



V Всероссийский съезд аритмологов

Однако ни в одной из инструкций к этим препаратам нет показаний для их использования в периоперационном периоде РЧА. Рандомизированных исследований новых антикоагулянтов при РЧА мало, их результаты противоречивы. В рандомизированном исследовании дабигатрана в США наблюдали за тремя группами пациентов (n = 720): больные 1-й группы получали дабигатран по схеме 150 мг 2 раза в день (отмена препарата за 12 часов до РЧА, возобновление – через 12 часов после процедуры); пациенты 2-й группы получали

варфарин, РЧА им проводили при МНО 2,0–3,0, больные 3-й группы также получали варфарин, но РЧА им проводили при МНО менее 2,0 после bridge-терапии. В результате не выявлено достоверных различий между группами по частоте тромбоэмболий и кровотечений, но в отношении всех остальных осложнений преимущество дабигатрана было четко выражено.

В феврале 2013 г. стартовало исследование VENTURE AF (a randomized, open-label, active-controlled multi-center study to assess safety of uninterrupted rivaroxaban VErSus

usual care iN subjeCts Undergoing catheteR ablation thErapy for Atrial Fibrillation), в нем будет оцениваться эффективность ривароксабана (Ксарелто®) у больных с неклапанной ФП, которым планируется РЧА. Период наблюдения составит 30 ± 5 дней. В ГНИЦ профилактической медицины в 2013 г. начато исследование эффективности ривароксабана (20 мг/сут) после РЧА по сравнению с варфарином под контролем МНО (bridge-терапия), период наблюдения составит 90 ± 5 дней, в исследование планируется набрать 150 пациентов.



К.м.н.
А.В. Тарасов

Во втором докладе симпозиума, посвященном методу РЧА у пациентов с ФП, к.м.н. Алексей Владимирович ТАРАСОВ (ГНИЦ профилактической медицины, Москва) рассмотрел проблему с позиции кардиолога-аритмолога. РЧА повышает риск тромбоэмболических осложнений. По данным Консенсуса экспертов по хирургической и катетерной абляции фибрилляции предсердий 2012 г., их частота в ходе РЧА варьирует от 0 до 7%¹², а частота инсульта в пери- и послеоперационном периоде РЧА составляет 0,6%, не включая «немые» инсульты, выявляемые у больных при магнитной резонансной томографии (по разным данным, от 4 до 35%¹³,

Вопросы антикоагуляции до и после инвазивного лечения тахикардий

их частота связана с оценкой риска по шкале CHA₂DS₂-VASc). Интересно, что при проведении перед РЧА чреспищеводной эхо-КГ у больных даже без факторов риска находили тромбоз ушка левого предсердия с частотой около 2%.

При РЧА создаются дополнительные условия, повышающие риск кардиогенных тромбоэмболий: большая зона повреждения эндотелия как левого, так и правого предсердия, установка транссептального интродьюсера и катетеров-электродов, «оглушение» предсердий, сопровождающееся нарушением их сократимости. Докладчик привел пример выявления при чреспищеводной эхо-КГ на второй неделе после РЧА спонтанного контрастирования ушка левого предсердия высокой степени, которое исчезло через месяц на фоне приема антикоагулянтов. Эти данные косвенно указывают на то, что пик тромбоэмболического риска приходится на вторую неделю после РЧА.

При этом известно, что антикоагулянтная терапия увеличивает

риск геморрагических осложнений, таких как гемоперикард с тампонадой сердца (регистрируют в 0,8–6% случаев), сосудистые осложнения (до 13%, чаще всего регистрируются гематомы паховой области в месте введения катетера).

Согласно отечественным и европейским рекомендациям, для ведения пациентов с ФП перед РЧА в целом применимы рекомендации по антикоагулянтной терапии при кардиоверсии. Если у больного ФП продолжается 48 часов, перед операцией ему необходимо принимать оральные антикоагулянты как минимум 3 недели с достижением целевого уровня МНО от 2,0 до 3,0. Пациентам с ФП больше 48 часов или неизвестной давности без приема антикоагулянтов показана чреспищеводная эхо-КГ, а для лиц с синусовым ритмом или с ФП менее 48 часов чреспищеводная эхо-КГ необязательна. РЧА однозначно противопоказана при выявлении тромбоза ушка левого предсердия.

Через 4–6 часов после РЧА необходимо дать больному оральные ан-

¹² Calkins H., Kuck K.H., Cappato R. et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design // Europace. 2012. Vol. 14. № 4. P. 528–606.

¹³ Herrera Siklody C., Deneke T., Hocini M. et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 58. № 7. P. 681–688.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

тикоагулянт. А.В. Тарасов обратил внимание, что в рекомендациях 2012 г. в качестве альтернативы варфарину после РЧА включены ингибиторы тромбина (дабигатран) и ингибиторы фактора Ха, из которых в России зарегистрирован ривароксабан. В Европейских рекомендациях 2012 г. указан срок приема препарата 2 месяца, в Рекомендациях РКО, ВНОА и АССХ – 3 месяца, то есть в течение «слепого» периода. Отмена антикоагулянтной терапии не показана пациентам с высоким риском инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc даже при отсутствии аритмий и лицам с сохраняющимися короткими бессимптомными аритмиями вне зависимости от уровня оценки риска по шкале CHA₂DS₂-VASc, так как сама РЧА выступает как новый фактор риска тромбоэмболий.

Особое внимание Алексей Владимирович уделил доказательствам эффективности новых антикоагулянтов по сравнению с варфарином, представленным на 34-м Ежегодном конгрессе Ассоциации ритма сердца (Heart Rhythm Society) в мае 2013 г. Ряд докладов был посвящен применению ривароксабана у больных до и после РЧА. D.R. Lakkireddy и соавт. (Uninterrupted rivaroxaban vs. warfarin for periprocedural anticoagulation during atrial fibrillation ablation: a multicenter experience) доложили о результатах американского проспективного многоцентрового исследования эффективности непрерывной перипроцедурной антикоагуляции с использованием ривароксабана по сравнению с непрерывной терапией варфарином при РЧА у 314 пациентов с ФП. Осложнения в виде больших кро-

вотечений были отмечены в группе ривароксабана у 1,9% больных, в группе варфарина – у 2,5% больных; малые кровотечения отмечались в группе ривароксабана у 7,6% больных, в группе варфарина – у 8,9%; у одного пациента из каждой группы наблюдалась перипроцедурная ТИА. Авторы сделали вывод о том, что у пациентов с ФП, прошедших процедуру РЧА, ривароксабан при непрерывном приеме, в том числе и в день процедуры, по безопасности и эффективности не уступает варфарину.

В ретроспективном исследовании эффективности и безопасности ривароксабана в дозе 20 мг у 170 пациентов, перенесших процедуру катетерной абляции, проведенном R. Dillig и соавт., не было выявлено случаев массивных кровотечений или тромбозов; малые кровотечения, например паховая гематома, наблюдались у 7% пациентов. Это исследование показало, что катетерная абляция в условиях непрерывного приема ривароксабана (20 мг в день) является безопасной процедурой.

В исследовании V. Gadiyaram и соавт. (Rivaroxaban has similar safety and efficacy as warfarin for periprocedural anticoagulation for atrial fibrillation ablation) было показано, что для перипроцедурной антикоагулянтной терапии у больных с ФП ривароксабан характеризуется сходной эффективностью и профилем безопасности по сравнению с варфарином. В ретроспективном исследовании сравнивали 3 группы пациентов, перенесших РЧА в период с сентября 2010 г. по октябрь 2012 г. Больные 1-й группы получали ривароксабан послепроцедурно (n = 54), пациенты 2-й груп-

пы – варфарин и перипроцедурно эноксапарин (n = 156) с отменой препаратов перед РЧА (bridge-терапия), больные 3-й группы принимали варфарин непрерывно (n = 128). Геморрагические осложнения зафиксированы у 9% больных на фоне ривароксабана, у 8% больных, получавших терапию варфарином и эноксапарином, и у 5% больных, непрерывно принимавших варфарин. Большинство геморрагических осложнений составили паховые грыжи. Цереброваскулярные события развились у 1 больного в группе лечения варфарином и эноксапарином и у 1 больного при непрерывном лечении варфарином, а в группе лечения ривароксабаном таких осложнений не было (p = 0,75). Гемоглобинада сердца, потребовавшая дренирования, наблюдалась у 2 (0,7%) больных (по одному человеку в группе терапии варфарином и эноксапарином и в группе непрерывного лечения варфарином, а в группе лечения ривароксабаном таких осложнений не отмечено). Таким образом, наблюдалось сопоставимое число осложнений при лечении ривароксабаном по сравнению с непрерывным лечением варфарином и приемом варфарина с переходом на эноксапарин. Завершая обзор новейших данных по применению ривароксабана при РЧА, А.В. Тарасов отметил, что всего на конгрессе были представлены результаты 5 исследований (общее число участников 475), показавших, что применение ривароксабана (Ксарелто®) для антикоагулянтного сопровождения РЧА эффективно и характеризуется благоприятным профилем безопасности.

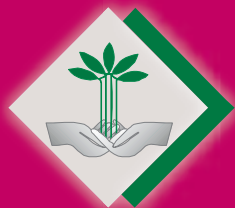
ных, чем варфарин, должно способствовать более широкому охвату антикоагулянтной терапией всех нуждающихся в ней больных с ФП. Радиочастотная абляция – развивающийся метод лечения ФП – также требует сопровождения оральными антикоагулянтами. ☺

Заключение

Материалы симпозиума подчеркивают, что для снижения летальности и инвалидизации больных, связанной с инсультом и внемозговыми кардиогенными эмболиями при

ФП, необходимо применение антикоагулянтной терапии с учетом риска по шкале CHA₂DS₂-VASc. Включение в арсенал оральной антикоагулянтной терапии новых препаратов – ривароксабана (Ксарелто®) и дабигатрана, – более удобных в применении и не менее эффективных и безопас-

кардиология и ангиология



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

▪ Мораль современного врачебного сообщества. Врачебные ошибки. Этика, деонтология ▪ Современная стратегия Министерства здравоохранения России по диспансеризации населения и профилактике заболеваемости ▪ Трансляционная медицина: внедрение достижений фундаментальных исследований в клиническую практику ▪ Клинические рекомендации научно-практических медицинских сообществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека ▪ Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Высокие медицинские технологии диагностики и лечения ▪ Клинический диагноз с позиции врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ▪ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ▪ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ▪ Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы ▪ Рациональная фармакотерапия хронических заболеваний у детей. Здоровье детей, рожденных в результате ЭКО ▪ Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике ▪ Расстройства аутистического спектра: междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи

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 (аритмии)
- Кардиология (актуальные вопросы)
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Дерматовенерология
- Инфекционные болезни
- Провизор
- Клиническая фармакология
- Психиатрия
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догопитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии 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 (XV выпуск)*

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и проч.	01.09.13	27.12.13
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	01.09.13	16.12.13
Конкурсные работы	01.09.13	19.01.14
Регистрационные карты	01.09.13	01.04.14
Заявки на участие в выставке	01.09.13	07.03.14

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 (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

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»



СЕРДЕЧНАЯ ДОСТАТОЧНОСТЬ



Сделано в Германии

- ✓ Комплексное лечение и профилактика инфаркта миокарда, стенокардии, хронической сердечной недостаточности, аритмий сердца, вызванных дефицитом магния
- ✓ Спастические состояния – боли и спазмы мышц (в том числе ангиоспазм)
- ✓ Атеросклероз, артрит, нарушение липидного обмена







* Инструкция. Показания к применению. Реклама

Небиволол 5 мг № 14, 28

Небилет®



Преимущество препарата Небилет® – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ¹

-  **НЕБИЛЕТ® – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами¹**
-  **Улучшает коронарный кровоток и давление наполнения ЛЖ у пациентов с АГ²**
-  **Улучшает метаболические параметры у пациентов с АГ, имеющих СД 2 типа^{3*}**
-  **Риск новых случаев возникновения СД 2 типа у пациентов с АГ сравним с плацебо²**



Краткая инструкция по применению препарата Небилет®. МНН: небиволол. Фармакотерапевтическая группа: селективный блокатор бета-1-адренорецепторов. Показания к применению: артериальная гипертензия; ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии). Способ применения и дозы: внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Средняя суточная доза для лечения АГ и ИБС – 2,5–5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. Препарат Небилет может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. Лечение ХСН необходимо начинать с медленного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5–5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата; острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительными инотропным действием); выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоузеловую блокаду; атриоventрикулярная блокада 2 и 3 степ. (без наличия искусственного водителя ритма); брадикардия ЧСС менее 60 уд./мин; сердечный шок; феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; тяжелые нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно); миастения; депрессия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). С осторожностью: почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; ХОБЛ; АВ-блокада 1 степ.; стенокардия Принцметала (вазоспастическая); возраст старше 75 лет. Побочные эффекты: частые; более подробную информацию см. в инструкции (препарата); головная боль; головокружение; повышенная утомляемость; слабость; парестезии; тошнота; запор; диарея.

* По данным постмаркетингового наблюдательного исследования YESTONO³

¹ инструкция по применению препарата (04.06.2012)

² ESH/ESC Guideline for management of arterial hypertension, 2013, doi:10.1093/eurheartj/ehf151

³ Schmidt A.C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 841-849.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10. БЦ «Башня на набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru>

Подробная информация по препарату содержится в инструкции по применению от 04.06.2012. Отпускается по рецепту врача. Информация для специалистов здравоохранения. Neбилет_mod. утв. в печать 30.10.2013.

Реклама



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**