

CONSILIUM MEDICUM [КАРДИОЛОГИЯ]

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Артериальная гипертония и риск инсульта

Возможности ингибиторов
ангиотензинпревращающего фермента
в клинической практике

Артериальная гипертензия в менопаузе
у женщин

Сенильный аортальный стеноз:
современное состояние проблемы

Влияние разных вариантов полиморфизмов
генов на развитие ишемического инсульта

Антитромбоцитарная терапия у больных
с хроническими облитерирующими
заболеваниями артерий нижних конечностей

Преимственность проведения двойной
антитромбоцитарной терапии у больных,
перенесших острый коронарный синдром

Роль самостоятельного мониторингирования
гликемии в комплексном управлении
сахарным диабетом типа 2

Поражения сердечно-сосудистой системы
при профессиональных заболеваниях

Эректильная дисфункция:
парадоксы и парадигмы современной
патогенетической фармакотерапии

Изменения органов и тканей полости рта
при заболеваниях сердечно-сосудистой
системы и соединительной ткани

Главный редактор номера:

д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН
И.Е. Чазова

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати.
Рег. номер: ПИ № ФС77-43299
Общий тираж 55 тыс. экз.

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

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может не совпадать
с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только
с письменного разрешения редакции.
Все права защищены. 2014 г.

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



**объединённая
редакция**

Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hrmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,

Д.А. Катаев

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



MEDIAMEDICA

«МедиаМедика»

Адрес: 115054, Москва,

Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7(495) 926-2983

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат
tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева
nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,
Ю.В. Соболева, Е.Д. Кандина, А.С. Барнинова

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-2983 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Аллергология и иммунология

Н.И. Ильина
Е.С. Феденко
Р.М. Хайтов

Ангиология

В.Ю. Богачев
И.А. Золотухин
В.М. Кошкин
А.В. Покровский
Ю.М. Стойко

Анестезиология и интенсивная терапия

А.В. Бутров
Б.Р. Гельфанд
И.В. Молчанов
В.А. Руднов
А.И. Салтанов
Л.Е. Цыпин
Е.М. Шифман

Внутренние болезни

О.М. Драпкина
Л.Б. Лазебник
А.Л. Сыркин

Гастроэнтерология и гепатология

Ю.В. Васильев
В.Т. Ивашкин
А.В. Калинин
И.В. Маев
О.Н. Минушкин
М.Ю. Надинская
А.И. Парфенов
С.Д. Подымова
П.Л. Щербаков

Гематология

А.Г. Румянцев

Гериатрия

Л.И. Дворецкий
Ю.В. Конев

Гинекология

А.Д. Макацария
В.Н. Прилепская
В.Н. Серов
В.П. Сметник

Дерматология и венерология

В.И. Кисина
Н.Г. Кочергин
Ю.К. Скрипкин
С.М. Федоров
А.А. Халдин

Инфекции и антимикробная терапия

Н.В. Белобородова
В.Б. Белобородов
И.И. Деревянко
С.В. Сидоренко
С.В. Яковлев

Кардиология

Ю.Н. Беленков
Ю.А. Бунин
М.А. Гуревич
А.И. Мартынов
О.Д. Остроумова
Б.А. Сидоренко
С.Н. Терещенко
И.Е. Чазова
Е.В. Шляхто

Клиническая фармакология

Ю.Б. Белоусов
А.Л. Верткин
Т.Е. Морозова
Е.А. Ушкалова
Е.В. Ших

Неврология и нейрохирургия

А.Н. Бойко
О.В. Воробьева
Е.И. Гусев
И.В. Дамулин
Т.Л. Демина
П.Р. Камчатнов
В.В. Крылов
О.С. Левин
Л.Б. Лихтерман
В.И. Скворцова
З.А. Суслина
А.И. Федин
Н.Н. Яхно

Неотложная помощь

Б.М. Блохин

Нефрология

Л.В. Козловская
Н.А. Мухин

Онкология

А.М. Гарин
И.В. Поддубная

Оториноларингология

М.Р. Богомильский
С.Я. Косяков
А.И. Крюков
А.С. Лопатин
А.Ю. Овчинников

Педиатрия и детская хирургия

А.А. Баранов
Н.Н. Ваганов
Н.А. Геппе
О.В. Зайцева
И.Н. Захарова
Ю.Ф. Исаков
Н.А. Коровина
В.А. Ревякина
Г.А. Самсыгина
В.К. Таточенко
В.Ф. Учайкин

Профессиональные болезни

С.А. Бабанов
В.В. Косарев

Психиатрия и наркология

Ю.А. Александровский
Н.Н. Иванец
А.Б. Смулевич

Пульмонология

С.Н. Авдеев
А.С. Белевский
А.А. Визель
М.М. Илькович
Н.П. Княжеская
В.Е. Нонинов
С.И. Овчаренко
А.И. Синопальников
А.Г. Чучалин

Ревматология

Н.В. Бунчук
Е.Л. Насонов
Н.А. Шостак

Стоматология и челюстно-лицевая хирургия

И.М. Макеева
Е.А. Скатова

Урология

Ю.Г. Аляев
Л.М. Гориловский
К.И. Забиров
О.Б. Лоран
Д.Ю. Пушкарь
М.Ф. Трапезникова

Фтизиатрия

С.Е. Борисов
В.Ю. Мишин
Е.И. Шмелев

Хирургия

М.Д. Дибиров
А.И. Кириенко
В.П. Кочуков
В.С. Савельев

Эндокринология

Ан.А. Александров
А.С. Аметов
И.И. Дедов
И.Ю. Демидова
Г.А. Мельниченко
Е.А. Трошина
В.В. Фадеев
М.В. Шестакова

Содержание

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Артериальная гипертензия и риск инсульта

О.Д.Остроумова, В.М.Фомина 5

Органопротективные эффекты рамиприла в лечении артериальной гипертензии

М.В.Леонова 7

Патогенетические особенности развития артериальной гипертензии в менопаузе у женщин и возможности ее коррекции

Г.Б.Дорофеева, И.В.Дорофеев, Ю.В.Трофимова 12

ВОПРОСЫ ГЕРИАТРИИ

Сенильный аортальный стеноз: современное состояние проблемы (к 110-летию публикации И.Г.Менкеберга)

И.В.Егоров 17

Тактика ведения пожилых больных с ишемической болезнью сердца.

Акцент на цитопротекцию

И.А.Комиссаренко, О.М.Михеева 24

ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние разных вариантов полиморфизмов генов на развитие ишемического инсульта в московской популяции

В.Н.Шишкова, А.Ю.Ременник, О.Н.Бугаева, В.В.Валяева, В.М.Шкловский, Ю.А.Фукалов 30

Значение популяционных исследований стабильной стенокардии в определении риска неблагоприятного прогноза, связанного с особенностями течения заболевания

Е.В.Соляник, Е.В.Елисеева, Б.И.Гельцер, Е.В.Ефиценко 32

ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

Возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в клинической практике: фокус на фозиноприл

Д.В.Небиеридзе 36

Антитромбоцитарная терапия у больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей

М.Р.Кузнецов 39

Значение дефицита магния в кардиологии

А.И.Мартынов, И.В.Урлаева, Е.В.Акатова, О.П.Николин 43

НА ПЕРЕКРЕСТКЕ МНЕНИЙ: АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОКС

Преимущество проведения двойной антитромбоцитарной терапии у больных, перенесших острый коронарный синдром: все ли вопросы решены?

Ю.М.Лопатин 47

Тикагрелор при остром коронарном синдроме: повышение эффективности и безопасности лечения

П.С.Лагута 51

Выбор средств для двойной антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме: mors ultima ratio*

О.В.Аверков 57

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

Роль самостоятельного мониторингирования гликемии в комплексном управлении сахарным диабетом типа 2

Н.А.Черникова 63

Поражения сердечно-сосудистой системы при профессиональных заболеваниях

С.А.Бабанов, Р.А.Бараева 68

Эректильная дисфункция: парадоксы и парадигмы современной патогенетической фармакотерапии

С.Ю.Калинченко, И.А.Тюзиков, Л.О.Ворслов, Ю.А.Тишова 75

Изменения органов и тканей полости рта при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и соединительной ткани и их лекарственной терапии

Д.И.Трухан, Л.В.Тарасова, Л.Ю.Трухан 79

Артериальная гипертензия и риск инсульта

О.Д.Остроумова, В.М.Фомина

Кафедра факультетской терапии и профессиональных болезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Артериальная гипертензия (АГ) является главным фактором риска (ФР) развития как ишемического, так и геморрагического инсульта. В Российской Федерации cerebrovasкулярные заболевания занимают 2-е место в структуре общей смертности населения (23,4%). Кроме того, инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения, 1/3 перенесших его больных нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, лишь каждый пятый может вернуться к трудовой деятельности. К сожалению, показатель заболеваемости от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличился за последние 10 лет более чем на 30%. Данная проблема помимо медицинского аспекта имеет еще и социальное значение. Так, стоимость лечения одного больного, перенесшего инсульт, включая стационарное лечение, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, составляет в нашей стране 127 тыс. руб. в 1 год, т.е. общая сумма прямых расходов на инсульт (из расчета: 499 тыс. случаев в 1 год) составляет 63,4 млрд руб. Непрямые расходы на инсульт, оцениваемые по потере внутреннего валового продукта страны из-за преждевременной смертности, инвалидности и временной нетрудоспособности населения, составляют в России около 304 млрд руб. в 1 год. Поэтому вопросы профилактики инсульта являются важной медицинской и социальной задачей.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (4-я редакция, 2010 г.) подчеркивается, что снижение артериального давления (АД) высокоэффективно как в первичной, так и во вторичной профилактике инсульта ишемического и геморрагического типов. Так, ретроспективный анализ результатов 61 проспективного обсервационного исследования показал, что снижение систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. в долговременной перспективе способно снизить смертность от инсульта на 40%. У людей среднего возраста снижение среднего САД даже на 2 мм рт. ст. может сопровождаться значительным снижением смертности от инсульта (на 10%). При этом снижение риска наблюдалось во всех возрастных группах, включенных в анализ, т.е. от 40 до 89 лет. Наименьший риск инсульта отмечается у больных, у которых удалось достигнуть и поддерживать целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт. ст. – для всех больных, менее 140/85 мм рт. ст. – для больных сахарным диабетом).

Однако, если роль снижения АД не вызывает сомнений, то для уточнения способности разных классов антигипертензивных препаратов (АГП) и их комбинаций снижать риск cerebrovasкулярных осложнений требуется проведение дальнейших исследований. В настоящее время внимание привлечено к двум из пяти основных классов АГП как наиболее перспективным в плане профилактики инсультов – блокаторам рецепторов ангиотензина II (БРА) и дигидропиридиновым антагонистам кальция (АК). В частности, класс БРА в ряде метаанализов был достоверно лучше как «старых» классов АГП (диуретиков и β-адреноблокаторов – β-АБ), так и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в плане профилактики cerebrovasкулярных событий, притом что снижение АД было примерно одинаковым на разных схемах лечения. Сходные данные получены и в отношении дигидропиридиновых АК. Однако внутри других классов АГП есть отдельные представители с четко доказанным церебропро-

тективным эффектом, например индапамид ретард среди диуретиков (исследование HYVET), периндоприл и рамиприл среди ИАПФ (исследования PROGRESS и HYVET).

В последние годы особое внимание привлечено к **повышенной вариабельности АД**, особенно долгосрочной, как дополнительного ФР развития инсульта у больных АГ. Так, в исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure-Lowering Arm) было показано, что у пациентов с АГ вариабельность АД, прежде всего долгосрочная, является сильным предиктором инсульта (как ишемического, так и геморрагического) независимо от среднего уровня АД. При этом оказалось, что антигипертензивный эффект препаратов и их влияние на вариабельность АД не взаимосвязаны. В крупнейшем метаанализе (2010 г.) при сравнении влияния на долгосрочную вариабельность АД монотерапии соответствующим классом АГП и плацебо обнаружено, что достоверно снижали вариабельность САД и диастолического АД между визитами только диуретики и АК. Однако, поскольку в настоящее время все приоритеты в отношении лечения АГ отданы **комбинированной антигипертензивной терапии**, гораздо больший интерес представляет оценка влияния разных комбинаций АГП на долгосрочную (visit-to-visit) вариабельность АД. При оценке эффекта добавления АГП «В» к ранее назначенным любым другим антигипертензивным лекарственным средствам обнаружено, что только добавление дигидропиридиновых АК обеспечивает значительное и достоверное снижение вариабельности САД.

Еще один важный дополнительный фактор, который повышает риск инсульта у больных АГ, – это **поражение органов-мишеней** – ПОМ (сердца – гипертрофия миокарда левого желудочка – ГМЛЖ, почек – микроальбуминурия – МАУ, сосудов – увеличение толщины комплекса интима–медиа сонных артерий и др.). Так, известно, что у пациентов с эссенциальной АГ без исходных cerebrovasкулярных нарушений наличие ГМЛЖ, как по данным электрокардиографии, так и по данным эхокардиографии, значительно повышает риск cerebrovasкулярных событий (инсульта и транзиторных ишемических атак) вне зависимости от величины АД и других ФР. При увеличении толщины комплекса интима–медиа сонных артерий риск ишемических событий, как cerebrovasкулярных, так и коронарных, в том числе смертельных, также возрастает. Риск инсульта достоверно выше у больных АГ с наличием МАУ по сравнению с пациентами без нее. Поэтому в лечении больных АГ с ПОМ необходимо использовать АГП с органопротективными свойствами.

По влиянию на регресс ГМЛЖ у трех классов АГП (ИАПФ, БРА и АК) выявлен так называемый класс-эффект. У диуретиков и β-АБ класс-эффект в отношении регресса ГМЛЖ отсутствует. Однако диуретик индапамид ретард имеет уникальный для этого класса АГП кардиопротективный эффект: он способен уменьшать ГМЛЖ. Липофильные β-АБ (биспролол, небиволол, метопролол) также вызывают регресс ГМЛЖ, в отличие от гидрофильных (атенолол).

По способности уменьшать МАУ в плане класс-эффекта нет равных ИАПФ и БРА. Однако нефропротективный эффект выявлен у отдельных представителей других классов АГП, например у дигидропиридинового АК лерканидипина и диуретика индапамида ретард.

В плане вазопротекции класс-эффект констатирован у АК и ИАПФ. Хотя имеется несколько небольших исследований о том, что целый ряд представителей класса сартанов (лозартан, валсартан, телмисартан, кандесартан, олемсартан) обладает вазопротективными свойствами. Таковые свойства выявлены у высокоселективных β -АБ, например небиволола, метопролола сукцината, диуретика индапамида ретард. Все эти данные нашли отражения в рекомендациях по лечению АГ, в которых подчеркивается важность правильного выбора АГП в лечении больных с наличием ПОМ.

Еще одним важным дополнительным ФР развития инсульта является **избыточный утренний подъем АД**. В этой связи в последние годы особое внимание привлечено к АГП так называемой сверхпродолжительности действия, т.е. тем, которые действуют более 24 ч. К ним относятся, например, диуретик индапамид ретард, ИАПФ периндоприл, БРА телмисартан и лозартан. Назначение этих препаратов позволяет более надежно контролировать АД в ранние утренние часы.

В настоящее время все приоритеты в лечении АГ отданы комбинированной терапии. Согласно современным подходам комбинированная терапия многим больным АГ показана уже на старте лечения. Комбинацию двух АГП в низких дозах назначают пациентам с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, т.е. с наличием у них ПОМ, метаболического синдрома, сахарного диабета, ассоциированных клинических состояний, трех и более дополнительных ФР (Российские рекомендации по диагностике и лечению АГ, 2010). При этом предпочтительным является назначение фиксированных комбинаций. К преимуществам комбинированной терапии, в том числе и на старте лечения, относят тот факт, что в большинстве случаев назначение препаратов с разными механизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого АД у большего числа больных, а с другой – минимизировать количество побочных эффектов. Комбинированная терапия также позволяет подавить контррегуляторные механизмы повышения АД, усилить органопротективные эффекты. Все это в совокупности способствует в большей степени снижению риска осложнений, в том числе cerebrovasкулярных. Применение фиксированных комбинаций АГП в одной таблетке повышает приверженность больных лечению (на 24%, по данным соответствующего мета-анализа) и, следовательно, способствует более надежному контролю АД в пределах целевых значений, что и обуславливает более низкую вероятность развития инсульта.

Под «**вторичной профилактикой**» понимают профилактику повторного инсульта, если у пациента уже был ранее инсульт (ишемический или геморрагический), или профилактику первого инсульта после транзиторной ишемической атаки (ТИА). Риск возникновения ишемического инсульта после перенесенной ТИА в 12 раз выше по сравнению с пациентами того же пола и возраста без ТИА. Значение вторичной профилактики в последние годы значительно возросло, поскольку в России достигнуты успехи в снижении смертности от инсульта и, следовательно, увеличилось число выживших больных, нуждающихся уже во вторичной профилактике.

Роль снижения АД до целевого уровня во вторичной профилактике инсульта, как ишемического, так и геморрагического, в настоящее время не вызывает со-

мнений. Однако так же, как и для первичной профилактики инсульта, преимущества тех или иных классов АГП нуждаются в дальнейшем изучении. К сожалению, доказательная база, касающаяся профилактики повторного инсульта, очень мала и включает всего 5 исследований. В двух из них препаратом исследования был диуретик индапамид, и в них же получены впечатляющие результаты о снижении риска повторного инсульта. В исследовании PATS монотерапия индапамидом 2,5 мг в течение двух лет против плацебо у пожилых пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе обеспечила достоверное снижение риска инсульта на 31%. В широко известном исследовании PROGRESS индапамид использовался как 2-й препарат в добавление к периндоприлу. И если в общей группе (монотерапии периндоприлом и комбинированной терапии периндоприл + индапамид) снижение риска повторного инсульта составило 28%, то на фоне комбинированной терапии периндоприл + индапамид риск повторного инсульта снизился на 43%. Результаты этих двух исследований легли в основу американских рекомендаций по вторичной профилактике инсульта 2011 г. В отличие от российских и европейских рекомендаций в них отмечено: «Имеющиеся данные указывают, что диуретики или их комбинация с ИАПФ являются предпочтительными во вторичной профилактике инсульта (класс I; уровень доказательности А)».

Таким образом, АГ является главным ФР развития как первого, так и повторного инсульта ишемического или геморрагического типа. Задача №1 в профилактике инсульта у больных АГ – это достижение целевого уровня АД. Большое значение имеет правильный выбор АГП с учетом его дополнительных свойств, в том числе органопротективных, способности снижать вариабельность АД, а также наличия доказательной базы в плане церебропротекции.

Список использованной литературы

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журн. неврологии и психиатрии. 2007; 8: 4–10.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
3. Смертность населения Российской Федерации, 1998 г. (статистические материалы). М.: Минздрав России, 2006; 36.
4. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. HYVET Study Group. N Engl J Med 2008; 358 (18): 1887–98.
5. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42: 227–76.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903–13.
7. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. J Hypertens 2008; 26 (7): 1282–9.
8. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet 2010; 375: 895–905.
9. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E et al. ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurology 2010; 9: 469–80.
10. Staessen JA, Wang J-G, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. J Hypertens 2003; 21: 1055–76.
11. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R et al. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. Am J Hypertens 2007; 20: 154–61.



Органопротективные эффекты рамиприла в лечении артериальной гипертензии

М.В.Леонова

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

Фармакотерапия является важнейшей задачей в лечении больных артериальной гипертензией (АГ). Подбор эффективного антигипертензивного препарата (АГП) или комбинации препаратов направлен не только на достижение контроля за уровнем артериального давления (АД) – большое значение для выбора имеют органопротективные эффекты, направленные на предупреждение, замедление прогрессии или обратное развитие поражения органов-мишеней.

Изучение органопротективных эффектов АГП продолжается на протяжении уже более двадцати лет, они включены в список суррогатных точек в клинических исследованиях (КИ), и этот список продолжает пополняться. Так, к суррогатным точкам в последние годы были добавлены метаболические эффекты АГП: влияние на показатели углеводного, липидного, пуринового обмена, которые относятся к факторам риска и неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Важное место среди АГП занимают блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Активация РААС оказывает множественные эффекты на сердечно-сосудистую систему, включая вазоконстрикцию, дисфункцию эндотелия, ремоделирование сосудов, и в результате играет роль главного фактора риска развития кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, которые составляют кардиоваскулярный континент [1]. Блокада РААС позволяет устранять эффекты ангиотензина (АТ) II и прерывать развитие или прогрессирование заболеваний. В экспериментальных исследованиях и КИ доказано, что блокада РААС уменьшает оксидативный стресс, воспаление и дисфункцию эндотелия. В КИ показаны также преимущества блокады РААС для предупреждения поражения органов-мишеней сердечно-сосудистой системы и прогрессирования заболеваний почек. В результате уменьшаются кардиоваскулярный риск и смертность [2].

Несмотря на то, что ведется активный поиск новых классов препаратов, воздействующих на РААС, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) остаются наиболее востребованными в клинической практике лечения ССЗ и почечных заболеваний и демонстрируют доказанные органопротективные эффекты.

ИАПФ блокируют фермент, участвующий в превращении АТ I в АТ II, уменьшая образование АТ II; они также препятствуют деградации брадикинина, что стимулирует образование оксида азота (NO) и вызывает вазодилатацию. Таким образом, механизм действия ИАПФ связан с модулированием баланса между вазоконстрикторным, солезадерживающим и гипертрофическим эффектами АТ II и вазодилатирующим и натрийуретическим эффектами брадикинина [3].

Клиническое значение этого влияния высоко. Так, брадикинин способствует образованию NO и других релаксирующих факторов в эндотелии сосудов. NO является одним из наиболее важных факторов сосудистой стенки и обладает целым рядом функций: он не только блокирует сокращение мускулатуры сосудов и агрегацию тромбоцитов, но является ингибитором митоза, апоптоза, пролиферации гладкой мускулатуры

сосудов, участвует в антиатерогенном действии (табл. 1) [3].

Сравнение аффинности к АПФ наиболее часто применяемых в клинической практике ИАПФ в исследованиях *in vitro* показало следующую зависимость: квинаприлат > трандолаприлат > рамиприлат > периндоприлат > эналаприлат [3]. Причем аффинность рамиприлата к АПФ превосходила эналаприлат в 7 раз, а каптоприл – в 47 раз [4]. Степень аффинности к АПФ определяет силу и длительность подавления активности фермента, от которых зависят основные гемодинамические эффекты ИАПФ. Вместе с тем гипотензивное действие ИАПФ не всегда точно коррелирует с подавлением АПФ в циркулирующей системе, большое значение имеет взаимодействие с тканевым АПФ. Именно тканевые эффекты ИАПФ обеспечивают длительный гипотензивный и органопротективный эффекты.

Современное представление о механизме действия ИАПФ связано не только с аффинностью препаратов к АПФ, но и к его разным активным доменам – N- и C-терминалам. О существовании доменов АПФ стало известно существенно позже открытия самого класса ИАПФ. Оказалось, что любой из доменов АПФ может селективно взаимодействовать с АТ I, блокируя его превращение в АТ II, тогда как для взаимодействия с брадикинином требуется участие двух доменов [3]. В экспериментальных исследованиях *in vivo* ИАПФ показали высокую, но разную степень аффинности как к АТ I, так и к брадикинину. При этом индекс брадикинин/АТ I составил 1,0 для эналаприлата, а максимальный был для периндоприлата (1,44) и рамиприлата (1,16), что свидетельствует об их преимущественной активности в отношении брадикинина [5]. Результатами взаимодействия с брадикинином являются повышение экспрессии и активности NO-синтазы, а также подавление апоптоза клеток эндотелия и миокарда, что было выявлено в исследованиях *in vivo* при использовании препаратов в эквивалентных дозах: трандолаприл – 1 мг/кг, рамиприл – 1 мг/кг, периндоприл – 3 мг/кг, квинаприл – 10 мг/кг, эналаприл – 20 мг/кг [5]. Анализ этих доз свидетельствует о более высокой активности рамиприла и трандолаприла, тогда как для достижения аналогичных эффектов на функции эндо-

Таблица 1. Эффекты блокады РААС

Эффекты, связанные с подавлением образования АТ II	Эффекты, связанные с подавлением деградации брадикинина
↓ вазоконстрикции	↑ вазодилатации
↓ адгезии моноцитов	↑ антиадгезии моноцитов
↓ пролиферации и миграции ГМК	↑ экспрессии NO
↓ активности ингибитора-1 ТАП и тромбогенеза	↑ ТАП и фибринолиза
↓ деградации матрикса	↑ антиремоделирующего эффекта
↓ продукции свободных радикалов	↑ антиоксидантного эффекта
↑ апоптоза	↓ апоптоза
↓ дисфункции эндотелия	↑ защиты функции эндотелия
Примечание. ГМК – гладкомышечные клетки, ТАП – тканевой активатор плазминогена.	

тели других ИАПФ необходимы существенно более высокие дозы.

Таким образом, механизм действия рамиприла отличается от других ИАПФ более выраженными брадикининовыми эффектами, которые участвуют в вазодилатирующем, вазопротективном, антиишемическом и антиатерогенном эффектах.

Несмотря на то, что основные эффекты ИАПФ считаются класс-специфическими, не все препараты показали равнозначные эффекты в предупреждении сердечно-сосудистых исходов в КИ. Эти различия ИАПФ могут быть обусловлены разницей в степени ингибирования АПФ в циркулирующей системе, а также тканевых АПФ, участвующих в патогенезе коронарной болезни сердца, в частности острого коронарного синдрома. Это свидетельствует о существовании еще одного важного свойства ИАПФ: степени подавления АПФ сосуды/сердце (преобладание подавления АПФ в сосудах над АПФ сердца).

Рамиприл был одним из первых ИАПФ, подтвердивших кардио-, ангио- и нефропротективные свойства в многочисленных крупных КИ.

Кардиопротективное действие

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), часто встречающаяся у больных АГ, является независимым и серьезным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. В ранних метаанализах 1990-х годов ИАПФ были лидерами среди других классов АГП по регрессу ГЛЖ. По данным последнего метаанализа A.Klingbeil и соавт. по изучению влияния на регресс ГЛЖ, включавшего 3767 пациентов из 80 рандомизированных двойных слепых контролируемых КИ, стандартизованных по длительности лечения и величине диастолического АД, ИАПФ показали уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) в среднем на 10%, несколько уступая блокаторам рецепторов АТ II [6].

В нескольких небольших КИ было показано, что рамиприл в дозах 2,5–10 мг уменьшал массу миокарда на 21% и толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка – на 22 и 23% соответственно, причем этот эффект не зависел от степени снижения АД. В исследовании RACE (1995 г.) в течение 6 мес проводилось лечение рамиприлом или атенололом у 193 пациентов с АГ, и при сопоставимом снижении АД в группе рамиприла было отмечено значимое снижение ММЛЖ [7].

Кардиопротективное действие рамиприла изучалось в исследовании AIRE (1993 г.) у 1014 больных после инфаркта миокарда (ИМ) и страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Исследование продолжалось 15 мес, но уже к 30-му дню лечения получено достоверное снижение относительного риска (ОР) общей смертности на 27%, снижение риска внезапной смерти на 30%, смерти от сосудистой недостаточности на 18% [8]. При дальнейшем проспективном наблюдении в течение 3 лет 603 пациентов после ИМ с ХСН (AIREX, 1997), продолжавших прием рамиприла в дозе 5 мг 2 раза в сутки, наблюдалось достоверное снижение ОР общей смертности на 36% у больных, а также снижение риска повторного ИМ и инсульта, что обусловлено влиянием на атеросклероз [9].

Другим проявлением кардиопротективного эффекта ИАПФ является антиишемическое и антиаритмическое действие. Блокирование нейрогуморального влияния АТ II сопровождается снижением выброса катехоламинов, что может предотвращать катехоламиновое повреждение миокарда. В механизме антиишемического действия рамиприла участвуют брадикининовые эффекты. В исследовании LORAMI показан значимый антиишемический эффект у 389 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), получавших рамиприл в дозах 1,25–5 мг в течение 6 мес, вне зависимости от снижения АД [10].

Вазопротективное действие

АТ II оказывает трофическое влияние не только на миокард, но и на сосудистую стенку, приводя к гипертрофии мышечного слоя и торможению роста эндотелиальных клеток, что снижает физиологические функции эндотелия сосудов, вызывая дисфункцию. Кроме того, АТ II может приводить к гипертрофии сосудистой стенки путем стимуляции других факторов роста: тромбоцитарного, эндотелина-1. Активация этих факторов не только влечет за собой гипертрофию сосудов, но и играет важную роль в атерогенезе.

ИАПФ проявляют вазопротективные эффекты двойного действия: устраняя влияние АТ II с одной стороны и с другой – активируя брадикининовую систему. В исследовании SECURE (субисследовании HOPE) у 732 пациентов с заболеваниями сосудов высокого риска при назначении рамиприла в течение 4,5 года наблюдения было показано достоверное торможение прогрессирования атеросклероза каротидных артерий. Так, по данным сонографии, увеличение толщины комплекса интима–медиа каротидных артерий на фоне приема рамиприла в дозе 2,5 мг составило 0,0180 мм в 1 год, на фоне приема рамиприла в дозе 10 мг – 0,0137 мм в 1 год, тогда как в группе плацебо – 0,0217 мм в 1 год. Суммарный эффект рамиприла по торможению каротидного атеросклероза (37% vs плацебо) коррелировал с главным результатом исследования HOPE – 32% снижения риска инсульта у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [11].

Нефропротективное действие

Протеинурия и микроальбуминурия являются прогностически неблагоприятными состояниями, свидетельствующими о прогрессировании поражения почек и развитии хронической почечной недостаточности (ХПН). У пациентов с нефропатией на фоне АГ и сахарного диабета (СД) уменьшение протеинурии отодвигает развитие терминальной стадии ХПН. Показано, что активация РААС является ключевым этапом развития и прогрессирования диабетического и недиабетического поражения почек, что описывается реноваскулярным континуумом. В основе развития нефропатии лежит повреждение эндотелия почечных сосудов в результате оксидативного стресса и системной дисфункции эндотелия. Преимущество ИАПФ в лечении хронической болезни почек объясняется не только гипотензивным эффектом, но и влиянием на РААС. При этом снижение уровня протеинурии более выражено, чем у других гипотензивных средств при сопоставимой степени понижения АД. Влияние на уровень протеинурии происходит вследствие изменения гемодинамики и снижения системного АД, уменьшения фильтрационного давления в клубочке и скорости фильтрации через клубочковую мембрану, а также уменьшения повреждения базальной мембраны. Определенная роль в развитии нефропротекции принадлежит улучшению эндотелиальной функции. Тем не менее, несмотря на то, что гемодинамический эффект наступает быстро, значимое изменение уровня протеинурии происходит в течение нескольких недель, а то и месяцев.

ИАПФ уменьшают уровень протеинурии как на фоне хронической болезни почек у больных АГ, так и при диабетической нефропатии. Доказательства выраженного нефропротективного эффекта рамиприла были получены в целом ряде КИ. Так, в исследовании REIN (1997 г.) изучалось влияние рамиприла на уровень протеинурии у 352 больных с недиабетической нефропатией с протеинурией более 1 г/сут и сниженной функцией почек (клиренс креатинина 20–70 мл/мин). На фоне терапии рамиприлом наблюдалось замедление скорости прогрессированного снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ): средние показатели изменения СКФ в 1 мес в группе рамиприла составили

Таблица 2. Сравнение частоты главных почечных исходов на фоне терапии рамиприлом и телмисартаном в исследовании ONTARGET

Исходы	Частота исходов, %		ОР телмисартан vs рамиприл
	рамиприл	телмисартан	
Первичная комбинированная точка	13,4	13,4	1,0
Частота диализа	0,56	0,60	1,07
Удвоение креатинина	1,63	1,81	1,11
Общая частота нарушений функции почек	10,2	13,5	1,33

0,53±0,08 мл/мин vs 0,88±0,13 мл/мин в группе плацебо ($p=0,03$) [12]. При этом отмечено значимое изменение уровня протеинурии, особенно у больных с протеинурией более 3 г/сут ($p=0,001$). Рамиприл показал достоверное протективное влияние на главные почечные исходы: риск развития ХПН уменьшился на 58%, а потребность в диализе состоялась у 20% больных против 70% в группе плацебо.

Аналогичные результаты были получены в сравнительном исследовании AASK (2000 г.) у 1094 больных АГ и нефроангиосклерозом (СКФ 20–65 мл/мин). При лечении рамиприлом было отмечено значимое уменьшение риска снижения СКФ на 36% и риска комбинированной конечной точки (значимое снижение СКФ, терминальная ХПН или смерть) на 38%, а в подгруппе больных с протеинурией – на 63% в сравнении с группой, получавшей амлодипин [13].

В исследовании MICRO-HOPE (субисследование HOPE) подтверждено нефропротективное действие рамиприла у больных СД. По сравнению с плацебо было показано, что применение рамиприла предупреждало наступление сердечно-сосудистых осложнений и смерти на 25% ($p=0,0004$), в том числе нефропатии – на 24% [14]. Данные результаты эффективности рами-

прила у больных СД были подтверждены и в ряде последующих КИ (DIABHYCAR, 2004, DREAM, 2006, 2008), что позволило рекомендовать рамиприл для лечения больных СД даже при отсутствии АГ и нефропатии с целью предупреждения развития нефропатии.

Одним из последних КИ, в котором проводился анализ почечных исходов рамиприла в сравнении с телмисартаном у 25 620 пациентов категории высокого риска (наличие любого сосудистого заболевания или СД с тяжелыми поражениями органов-мишеней), было исследование ONTARGET (2008 г.), продолжавшееся 5 лет [15]. Первичной комбинированной конечной точкой для оценки почечных исходов была частота развития диализа, удвоения уровня креатинина и смерти. По результатам сравнения частоты главных почечных исходов различий между рамиприлом и телмисартаном не было выявлено, но в группе рамиприла отмечалась достоверно меньшая общая частота нарушений функции почек (табл. 2). Кроме того, рамиприл показал достоверно лучший нефропротективный эффект в сравнении с телмисартаном по степени снижения СКФ (-2,82 мл/мин vs -4,12 мл/мин соответственно; $p<0,0001$), хотя по степени снижения альбуминурии рамиприл уступил телмисартану (индекс альбумин/креатинин 1,35 vs 1,22 соответственно; $p=0,033$).

Церебропротективное действие

Установлено, что инсульт является более частым осложнением, чем ИМ у пациентов с АГ. Так, в крупнейшем эпидемиологическом исследовании MRFIT по результатам 10-летнего наблюдения было выявлено, что у пациентов с АГ 1-й степени риск развития инсультов возрастает уже в 4 раза, а при АГ 3-й степени – в 24 раза (!) в сравнении с нормотензивными лицами [16]. Антигипертензивная терапия приводит к значимому снижению риска развития инсультов, причем вне зависимости от исходного уровня АД.

Инсульт является конечной точкой комплекса структурных и функциональных изменений мозга, ассоции-

рованных с АГ. В основе этих церебральных нарушений лежат дисфункция эндотелия, ремоделирование сосудов и другие молекулярно-клеточные механизмы поражения вещества мозга. Эти изменения в течение многих лет протекают бессимптомно и сопровождаются когнитивными расстройствами, составляющими деменцию. Причем АГ рассматривают как значимый фактор риска развития сосудистой деменции, а в последние годы обсуждается вопрос о связи между АГ и болезнью Альцгеймера [16].

В ряде КИ было показано церебропротективное действие препаратов, блокирующих РААС. Изучение механизмов церебропротективного эффекта блокаторов РААС в течение последних лет показало роль АТ-1–7 – продукта деградации АТ I и АТ II, причем церебропротективный эффект не зависит от степени снижения АД и изменений церебрального кровотока, а проявлялся нейрорегенерацией и нейропротекцией на фоне ишемии. Именно АТ-1–7 прямо стимулировал образование NO и оказывал противовоспалительное действие на пораженные ткани мозга (нейроны, глиальные клетки) [17].

Церебропротективный эффект рамиприла был показан в двух крупных КИ – HOPE и ONTARGET. В исследовании HOPE (1999 г.) участвовали 9297 пациентов категории высокого риска старше 55 лет с ССЗ, которые получали рамиприл в дозе 10 мг/сут в сравнении с витамином Е и плацебо. Первичной комбинированной конечной точкой исследования была частота развития ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смертности. Исследование было завершено досрочно, так как уже через 1 год лечения рамиприл показал преимущество по снижению частоты исходов, а через 2 года различия между группами лечения получили статистическую достоверность. Так, на фоне лечения рамиприлом в сравнении с другими группами было отмечено снижение риска первичной конечной точки на 22% ($p<0,001$), сердечно-сосудистой смертности – на 26% ($p<0,001$), инсульта – на 32% ($p<0,001$), ИМ – на 20% ($p<0,001$), ревазкуляризации – на 15% ($p<0,001$), сердечных атак – на 38% ($p<0,02$), диабетических осложнений – на 16% ($p=0,03$). Анализ мозговых исходов также выявил преимущества рамиприла по всем типам инсультов, степени функциональных и когнитивных расстройств после инсульта (ОР когнитивных нарушений составил 0,59); табл. 3 [18].

Таким образом, ИАПФ рамиприл впервые показал преимущество в предупреждении не только сердечно-сосудистых, но и мозговых осложнений, причем эти эффекты наблюдались вне связи с его гипотензивным действием, так как не все включенные пациенты имели АГ.

В дальнейшем этот эффект рамиприла был вновь подтвержден в уже упомянутом КИ ONTARGET (2008 г.), в котором у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском проводилось сравнение с телмисартаном или комбинированной терапией телмисартан + рамиприл. Первичной комбинированной конечной точкой исследования была частота сердечно-сосудистой смертности, ИМ, инсульта, госпитализации в связи с ХСН, вторичной комбинированной конечной точкой – та же, что в исследовании HOPE: частота ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смертности. В результате через 5 лет отдаленная эффективность ИАПФ рамиприла и блокатора рецепторов АТ II телмисартана у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском оказалась сопоставимой и не выявила преимуществ сартана (табл. 4) [19].

Изучение церебропротективного эффекта антигипертензивной терапии в аспекте предупреждения или уменьшения когнитивных нарушений в настоящее время активно изучается. Так, установлена роль блокаторов РААС в уменьшении частоты их развития.

Таблица 3. Сравнение частоты мозговых исходов на фоне терапии рамиприлом в исследовании HOPE

Исходы	Частота исходов, %		ОР
	рамиприл	плацебо	
Все инсульты	3,4	4,9	0,68 ($p=0,0002$)
Фатальные инсульты	0,4	1,0	0,39
Нефатальные инсульты	3,0	3,9	0,76
Транзиторные мозговые атаки	4,1	4,9	0,83 ($p=0,052$)
Все инсульты и ТИА*	6,8	8,7	0,77 ($p=0,0004$)

*ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Таблица 4. Сравнение частоты исходов на фоне терапии рамиприлом и телмисартаном в исследовании ONTARGET

Первичные и вторичные исходы	Частота исходов, %		ОР телмисартан vs рамиприл
	рамиприл	телмисартан	
Первичная комбинированная точка	16,5	16,7	0,99
Вторичная комбинированная точка	14,1	13,9	1,0
ИМ	4,8	5,2	1,07
Инсульты	4,7	4,3	0,91
Госпитализации в связи с ХСН	4,1	4,6	1,12
Сердечно-сосудистая смертность	7,0	7,0	1,0
Общая смертность	11,8	11,6	0,98

Таблица 5. Сравнение частоты развития/ухудшения когнитивных расстройств в исследовании ONTARGET

Исходы	Частота		ОР	Частота комбинация (n=7807)	ОР
	рамиприл (n=7865)	телмисартан (n=7797)			
Развитие деменции, n (%)	652 (8)	584 (7)	0,9	618 (8)	0,95
Ухудшение деменции, n (%)	1314 (17)	1279 (17)	0,97	1240 (17)	0,95

В Европейском наблюдательном когортном исследовании у 224 пациентов с установленной болезнью Альцгеймера, которые в реальной практике применяли лекарственные средства разных фармакологических групп, оценивали степень прогрессии заболевания в течение 12 мес, и было выявлено, что в подгруппе пациентов, получавших блокаторы РААС, ОР ухудшения был существенно меньшим: 0,31 в сравнении с антипсихотиками, седативными лекарственными средствами. Причем ИАПФ, пенетрирующие через гематоэнцефалический барьер, имеют некоторые преимущества (ОР=0,17 vs ОР=0,55 соответственно) [20]. Этот факт был показан и в других небольших рандомизированных КИ с использованием разных ИАПФ (каптоприла, фозиноприла, рамиприла, лизиноприла, периндоприла, эналаприла) [21, 22].

В небольшом исследовании 20 пациентов с впервые выявленной АГ получали рамиприл в дозе 5 мг/сут в течение 3 мес. Влияние на когнитивные функции оценивали с помощью электропотенциалов, и было установлено достоверное уменьшение электропотенциалов в конце лечения [23].

В исследовании ONTARGET также оценивали влияние рамиприла, телмисартана и их комбинации на развитие/ухудшение когнитивных расстройств (для оценки использовалась шкала оценки ментальных функций – MMSE). Не было выявлено достоверных различий в частоте их возникновения между исследуемыми группами пациентов (табл. 5) [24].

Метаболические эффекты

Большое значение в последнее время уделяется изучению метаболических эффектов АГП в связи с повышенным риском развития СД в популяции пациентов с АГ. Активность РААС играет важную роль в развитии метаболических расстройств, а препараты, блокирующие ее активность, относятся к метаболически нейтральным средствам.

В исследованиях AASK и HOPE впервые было отмечено, что применение рамиприла у пациентов с АГ предотвращает развитие СД (ОР=0,64 и 0,67 соответственно). Позднее в исследовании DREAM (2006 г.) данный эффект изучали у 5269 пациентов старше 30 лет с нарушением толерантности к глюкозе, не имеющих ССЗ. Через 3 года лечения рамиприлом в дозе 15 мг/сут не было выявлено различий в частоте развития новых случаев СД в сравнении с розиглитазоном или плацебо (ОР=0,81, недостоверно). Вместе с тем благоприятный метаболический эффект рамиприла проявился в достоверно более частом регрессе до нормогликемии (ОР=1,16) [25].

В новом исследовании ADAPT (2012 г.) у 1012 пациентов старше 45 лет с АГ и предиабетом (средний возраст 69 лет) также изучалась частота развития СД на фоне терапии рамиприлом в сравнении с тиазидами. В этом исследовании наблюдалась разница между лечебными группами с преимуществом в пользу меньшей частоты развития СД на фоне применения рамиприла на протяжении всего периода исследования, которая достигла статистической достоверности через 3 года: 24,3% против 29% (ОР=0,83) [26].

Объяснением механизмов благоприятного влияния рамиприла на углеводный обмен являются повышение чувствительности тканей к инсулину и усиление утилизации глюкозы тканями вследствие улучшения периферического кровоснабжения.

Таким образом, рамиприл представляет важный кардиоваскулярный препарат из класса ИАПФ, обладающий высокой гипотензивной и органопротективной эффективностью, значимо улучшающий прогноз при ССЗ, что было доказано в ряде крупных КИ. Рамиприл имеет наиболее широкий спектр показаний к применению, включая не только лечение АГ, но и ХСН, в том числе после острого ИМ, для снижения риска развития ИМ, инсульта или коронарной смерти у пациентов с ИБС, повышенным риском ССЗ, включая пациентов, перенесших ИМ, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, аортокоронарное шунтирование, а также при диабетической и недиабетической нефропатии.

В настоящее время рамиприл представлен в форме препаратов-генериков, одним из которых в России является Хартил (EGIS, Венгрия). Доверие к генерическим препаратам значительно повышается после проведения исследований по терапевтической эквивалентности оригинальному препарату, которая во многом более важна с клинической точки зрения. Терапевтическая эквивалентность Хартила оригинальному Тритаце (Aventis Pharma Deutschland GmbH, Германия) была изучена в специальном исследовании у 27 больных АГ 1 и 2-й степени с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, обусловленным сочетанием АГ с ИБС или СД, или мозговым инсультом [27]. Препараты назначались в течение 6 нед в дозах 5–10 мг, при необходимости добавлялся амлодипин. Через 6 нед лечения Хартилом средний уровень систолического/диастолического АД снизился на 20,0/10,8 мм рт. ст. по сравнению с исходным, в группе Тритаце – на 22,2/8,6 мм рт. ст. соответственно (*p* недостоверно). Достичь целевого уровня АД удалось у 10 пациентов на терапии Хартилом и 13 – при лечении Тритаце. Отмечено 4 нежелательных явления на фоне приема Хартила.

Высокую эффективность и хороший профиль безопасности рамиприл (Хартил) продемонстрировал в исследованиях ХАРИЗМА (ХАРтил и его комбинация с гидрохлоротиазидом у пациентов с Артериальной гипертензией и избыточной массой тела) [28] и ХАРИЗМА-2 [29].

Литература

1. Dzau VJ, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991; 121: 1244–63.
2. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BMW. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007; 369: 1208–19.
3. Ceconi C, Francolini G, Olivares A et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have different selectivity for bradykinin binding sites of human somatic ACE. *Eur J Pharmacol* 2007; 577: 1–6.
4. Todd PA, Benfield P. Ramipril: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in cardiovascular disorders. *Drugs* 1990; 39 (1): 110–35.
5. Comini L, Bachetti T, Cargnoni A et al. Therapeutic modulation of the nitric oxide: all ace inhibitors are not equivalent. *Pharm Res* 2007; 56: 42–8.
6. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115 (1): 41–6.
7. Agabati-Rosei E, Ambrosioni E, Dal Palu C et al. RACE Study Group. ACE inhibitor ramipril is more effective than the beta-blocker atenolol in reducing left ventricular mass in hypertension: results of the RACE (ramipril cardioprotective evaluation) study. *J Hypertens* 1995; 13: 1325–34.
8. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993; 342: 821–8.
9. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. *Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet* 1997; 349: 1493–7.
10. Willenheimer R, Juul-Møller S, Forslund L, Erhardt L. No effects on myocardial ischaemia in patients with stable ischaemic heart disease after treatment with ramipril for 6 months. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2 (2): 99–105.
11. Lonn EM, Yusuf S, Doris CI et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 919–25.
12. The GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857–63.
13. Wright JT, Bakris G, Greene T et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421–31.
14. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
15. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–53.
16. Coca A. Cerebral involvement in hypertensive cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2003; 5 (Suppl. F): F19–25.
17. Regenhardt RW. Understanding the Cerebroprotective Actions of the Ace2/Ang-(1-7)/Mas Axis during Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *ETDs* 2012.
18. Bosch J, Yusuf S, Pogue J et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 2002; 324: 1–5.
19. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547–59.
20. Ellul J, Archer N, Foy CML et al. The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 233–9.
21. Dong Y-F, Kataoka K, Tokutomi Y et al. Perindopril, a centrally active angiotensin-converting enzyme inhibitor, prevents cognitive impairment in mouse models of Alzheimer's disease. *FASEB J* 2011; 25: 2911–20.
22. Obrui T, Tomita N, Sato-Nakagawa et al. Effects of brainpenetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology* 2004; 63: 1324–5.
23. Qureshi N, Babbar R. Effect of ramipril therapy on cognitive functions in cases of mild to moderate essential hypertension. *Indian J Physiol Pharmacol* 2007; 51 (1): 40–8.
24. Anderson C, Teo K, Gao P et al. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurology* 2011; 10 (1): 43–53.
25. The DREAM Trial Investigators. Effect of Ramipril on the Incidence of Diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551–62.

26. Zidek W, Schrader J, Ljaders S et al. Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study. *Cardiovasc Diabetology* 2012; 11: 1–11.

27. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное исследование нового дженерического препарата рамиприла с оригинальным препаратом у больных артериальной гипертензией и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В кн.: *Основы доказательной медицины*. 2010.

28. Колос И.П., Мартынюк Т.В., Сафарян А.С. и др. Изучение эффективности терапии ингибитором

ангиотензинпревращающего фермента рамиприлом и его комбинации с гидрохлоротиазидом у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела: исследование ХАРИЗМА. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2008; 2 (4): 65–71.

29. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Небиеридзе Д.В. и др. Сравнительная эффективность лечения фиксированными комбинациями различных доз рамиприла и гидрохлоротиазида. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2010; 9 (4): 25–31.

Патогенетические особенности развития артериальной гипертензии в менопаузе у женщин и возможности ее коррекции

Г.Б.Дорофеева, И.В.Дорофеев, Ю.В.Трофимова

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

С развитием менопаузы возрастают частота и распространенность артериальной гипертензии (АГ) [1–8]. АГ в менопаузе является одним из наиболее важных, но модифицируемых факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), патогенез ее имеет свои особенности и может быть опосредован разными механизмами [5–8]. Возможны следующие механизмы развития АГ у женщин в менопаузе:

1. Гипоэстрогения – представляет собой фактор, способствующий нарушению регуляции сосудистого тонуса и развитию оксидативного стресса. Эстрогены обладают вазодилатирующим эффектом благодаря увеличению активности эндотелиальной синтетазы оксида азота (NO-синтетаза) посредством взаимодействия с эстрогеновыми рецепторами α -типа и увеличения продукции вследствие этого NO – эндотелиального фактора релаксации сосудов. У женщин эндотелия развивается на 10 лет позже по сравнению с мужчинами, что, вероятно, связано с протективным воздействием эстрогенов на сосудистую стенку [5, 8]. Наличие взаимосвязи роста заболеваемости и смертности от ССЗ обусловлено развитием дисфункции эндотелия в период менопаузы у женщин на фоне дефицита эстрогенов.

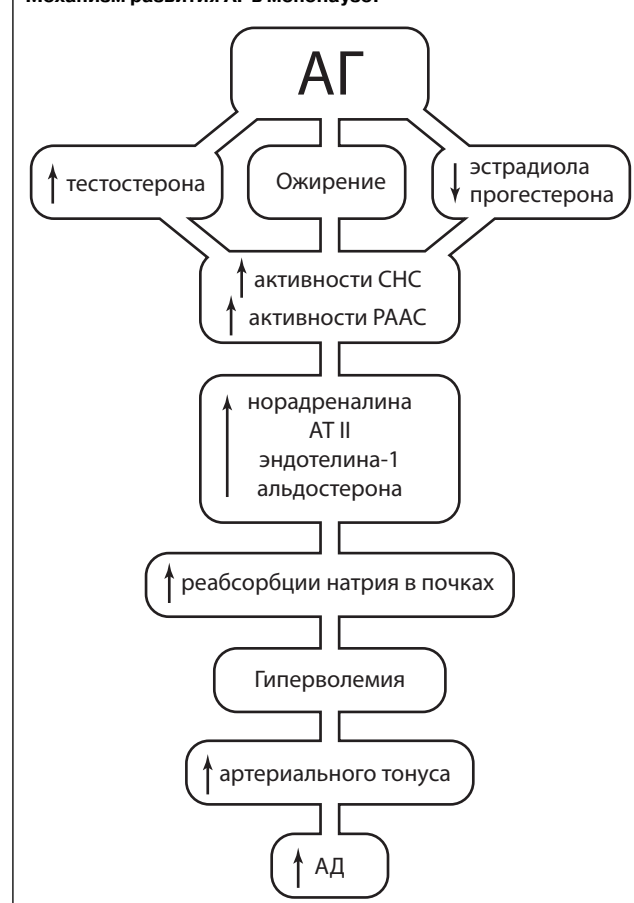
2. Снижение уровня эстрогенов и прогестерона – важный, но не единственный фактор патогенеза АГ у женщин в менопаузе. Не менее значимая роль отводится и повышению уровня андрогенов в плазме крови у женщин в менопаузе. Тестостерон повышает активность симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС), следовательно, гиперандрогения является их активатором [11, 12]. Тестостерон может оказывать прямое действие на каналы почек и способствовать задержке натрия в организме. Эстрадиол блокирует синтез вазоконстриктора эндотелина-1, тестостерон стимулирует синтез эндотелина-1 и вызывает оксидативный стресс.

3. Дефицит эстрогенов приводит к АГ за счет активации симпатической нервной системы (СНС). У женщин в постменопаузальном периоде по сравнению с пременопаузальным повышены плазменные уровни норадреналина [11, 12]. В свою очередь, главный эффектор СНС норадреналин способствует повышению активности РААС, что может привести к повышению артериального давления (АД) вследствие увеличения

уровня ангиотензина II (АТ II). Между тем в норме АТ II выполняет функцию аутокринного/паракринного регулятора структуры и функции адипоцитов: и при выраженном увеличении массы жировой ткани возможно системное влияние повышенного количества тканевого АТ II, и в сочетании с влиянием других медиаторов, синтезируемых в жировой ткани (лептин, интерлейкины), АТ II имеет важное значение в развитии АГ.

4. Следующий фактор, обуславливающий частоту развития АГ, – это формирующееся в менопаузе абдоми-

Механизм развития АГ в менопаузе.



нальное ожирение. Его наличие в сочетании с нарушениями метаболизма углеводов и липидов формирует инсулинорезистентность (ИР), что приводит к снижению синтеза NO, повышению образования свободных жирных кислот, угнетению активности NO-синтазы. Все это способствует повышению чувствительности сосудистой стенки к действию прессорных веществ и нарушению эндотелийзависимой вазодилатации, оказывая существенное влияние на частоту развития АГ [5, 7].

5. Взаимосвязь между АГ, ИР и гиперинсулинемией является предметом активной дискуссии. Выделено 4 патогенетических механизма, с помощью которых ИР приводит к формированию АГ:

- 1) гиперинсулинемия способствует активации СНС;
- 2) инсулин обладает антинатрийуретическим эффектом (экспериментально доказано, что при его введении на 30–40% усиливается реабсорбция натрия на уровне проксимальных и дистальных канальцев нефрона);

- 3) при ИР–гиперинсулинемии нарушаются механизмы трансмембранного транспорта ионов, что приводит к увеличению концентрации натрия и кальция внутри гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, а это, в свою очередь, сопровождается повышением чувствительности клеток к прессорному действию норадреналина и АТ;

- 4) при ИР–гиперинсулинемии отмечаются синтез эндотелием вазоконстрикторов эндотелина-1, тромбоспандина А₂ и снижение синтеза NO и простациклина, оказывающих вазодилатирующий эффект; инсулин и связанные с ним факторы роста (инсулиноподобный фактор роста 1 и др.) непосредственно оказывают стимулирующий эффект на пролиферацию клеток, вызывая гипертрофию стенок артериол, и способствуют усилению и закреплению гипертензивных реакций [5, 7, 11, 12, 17]. Механизм развития АГ в менопаузе представлен на рисунке.

Фармакотерапия АГ у женщин в менопаузе

Общая стратегия заключается в максимальном снижении риска развития ССЗ и их осложнений с использованием нефармакологических и фармакологических методов терапии. Нефармакологические методы воздействия подразумевают модификацию образа жизни (ОЖ) женщин в период менопаузы, первостепенной задачей которой является профилактика ССЗ и сахарного диабета (СД) типа 2. Для этого необходим мультидисциплинарный подход с участием врачей, диетологов, тренеров по физическим нагрузкам.

По данным проспективных исследований, таких как Программа профилактики диабета (Diabetes Prevention Program) и Финское исследование по профилактике диабета (Finnish Diabetes Prevention Study), этих целей можно достичь. Они продемонстрировали, что модификация ОЖ (антиатерогенная низкокалорийная диета, снижение массы тела, увеличение физической активности, отказ от вредных привычек) способствовала профилактике и значительному замедлению развития СД типа 2 у лиц с повышенным риском его развития.

Женщины с повышенными цифрами АД, гипергликемией и атерогенным профилем липидов [17], с избыточной массой тела или ожирением имеют повышенный риск развития СД типа 2, но в исследованиях показано, что активный ОЖ, изменение диеты и увеличение физической нагрузки могут предотвратить развитие заболевания. Нормализация массы тела у женщин с ожирением в перименопаузе способствует улучшению эндотелиальной функции. Регулярная аэробная динамическая физическая нагрузка по 30–40 мин 4 раза в неделю снижает частоту сердечно-сосудистых событий на 50% [6].

Нефармакологические методы воздействия дополняются фармакотерапией. Величина АД, определяющая тяжесть АГ, прогноз и тактику лечения, является не

Тактика ведения больных АГ в зависимости от риска ССО

ФР, ПОМ и АКС	АД, мм рт. ст.			
	Высокое нормальное 130–139/85–89	АГ 1-й степени 140–159/90–99	АГ 2-й степени 160–179/100–109	АГ 3-й степени $\geq 180/110$
Нет ФР	Снижения АД не требуется	Изменение ОЖ на несколько месяцев, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
1–2 ФР	Изменение ОЖ	Изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
≥ 3 ФР, ПОМ, МС*, СД	Изменение ОЖ + начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию
АКС	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию	Изменение ОЖ + немедленно начать лекарственную терапию

*МС – метаболический синдром.

единственным фактором. Важно оценить общий сердечно-сосудистый риск, степень которого зависит от величины АД, наличия или отсутствия ФР, поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС).

В зависимости от степени повышения АД, наличия ФР, ПОМ, АКС все пациенты могут быть отнесены к одной из 4 групп риска: низкого, среднего, высокого и очень высокого дополнительного риска (см. таблицу).

При лечении женщин с АГ необходимо достигать целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт. ст., до нижней границы для систолического АД до 110 мм рт. ст., диастолического АД – до 70 мм рт. ст. У женщин с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) необходимо снизить АД до 140/90 мм рт. ст. и ниже в течение 4 нед. При хорошей переносимости в дальнейшем рекомендуется снижение АД до 130/80 мм рт. ст. и ниже. После определения суммарного сердечно-сосудистого риска вырабатываются индивидуальная тактика ведения пациентки, решение вопроса о целесообразности и выборе фармакотерапии. Количество назначаемых гипотензивных препаратов зависит от исходного уровня АД и величины сердечно-сосудистого риска. Монотерапия может быть рекомендована для пациенток с небольшим повышением АД при наличии низкого или среднего риска. Комбинированная терапия в низких дозах предпочтительна для пациенток с высоким или очень высоким риском ССО. Для гипотензивной терапии необходимо использовать препараты, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при однократном приеме, при этом препараты должны обладать органопротективными свойствами, быть метаболически нейтральными.

В настоящее время для лечения АГ рекомендовано 5 основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), β -адреноблокаторы, антагонисты кальция (АК), диуретики. Для замедления темпа прогрессирования ПОМ, регресса патологических изменений в них, подавления активности РААС и СНС хорошо себя зарекомендовали ИАПФ и БРА. Применение ИАПФ способствует снижению вероятности развития ССО при наличии высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска не только у пациенток с АГ, но и у женщин с высоким нормальным АД. Клиническая эффективность ИАПФ на всем протяжении сердечно-сосудистого континуума объясняется их способностью модулировать деятельность РААС, одним из компонентов РААС является АПФ, локализованный непосредственно на мембранах эндотелиоцитов мелких артерий и артериол. Следовательно, применение ИАПФ для коррекции эндотели-

альной дисфункции способствует восстановлению структуры и функции эндотелия артерий, что является патогенетически обоснованным. Для ИАПФ присущи индивидуальные свойства и внутриклассовые различия, такие как тканеспецифичность (сродство к тканевым компонентам РААС, до 90% АПФ локализовано в органах и тканях, в мембранах клеток эндокарда и эндотелиальных клетках и 10% – в плазме крови), возможность влияния на соотношение брадикинин/АТ II.

Периндоприл

ИАПФ периндоприл (Престариум А) применяется при лечении АГ, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (СН), для профилактики повторного инсульта у пациентов с cerebro-васкулярными заболеваниями в анамнезе (инсульт или транзиторная церебральная ишемическая атака).

Периндоприл – ИАПФ, подавляет активность АПФ, приводит к снижению уровня АТ II и повышению активности ренина в плазме (подавляя отрицательную обратную связь высвобождения ренина) и к снижению секреции альдостерона. Поскольку АПФ также разрушает брадикинин, подавление АПФ приводит к повышению активности циркулирующей и тканевой калликреин-кининовой системы, при этом активируется система простагландинов. В отличие от нерастворимых в липидах ИАПФ, таких как лизиноприл, у периндоприла отмечено высокое сродство к тканевому АПФ, что существенно увеличивает локальную секрецию брадикинина тканями. Наличие у периндоприла самой высокой по сравнению с другими ИАПФ селективности связывания с брадикинином способствует снижению апоптоза эндотелиальных клеток.

Периндоприл (Престариум А) обладает наиболее высокой аффинностью к тканевой РААС. Среди ИАПФ периндоприл является безусловным лидером по количеству рандомизированных контролируемых многоцентровых исследований с достоверным снижением первичных точек, включающих в себя общую и/или сердечно-сосудистую смертность.

По данным международных рандомизированных клинических исследований – РКИ (PERSPECTIVE, PERFECT, PERTINENT, проведенные в рамках исследования EUROPA), периндоприл обладает высокой эффективностью, безопасностью в отношении вторичной фармакологической профилактики сердечно-сосудистых событий – инфаркта миокарда (ИМ), хронической СН, инсульта, СД [22–24]. В РКИ PERFECT отмечался достоверный прирост эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии по результатам ультразвукового исследования; PERSPECTIVE показало уменьшение прогрессирования коронарного атеросклероза;

PERTINENT продемонстрировало влияние периндоприла на уровень некоторых воспалительных маркеров [22, 23].

В исследовании ASCOT приняли участие 19 257 пациентов с АГ в возрасте 40–79 лет с наличием не менее трех сердечно-сосудистых ФР, из них 9639 человек были рандомизированы в группу «амлодипин (5–10 мг) ± периндоприл (4–8 мг)», 9618 – в группу «атенолол (50–100 мг) ± бендрофлуметиазид (1,25–2,5 мг)» [24]. Целевое АД составляло менее 140 мм рт. ст., у пациентов с СД – менее 130 мм рт. ст. Исследование было завершено досрочно в связи с достижением достоверных различий по показателю общей смертности между группами в пользу комбинации АК с ИАПФ. Наблюдалось снижение риска коронарных конечных точек на 13%, сердечно-сосудистой смертности – на 24%, новых случаев нарушений функции почек – на 15%, новых случаев СД – на 30%. Исследование ASCOT выявило преимущества комбинации АК амлодипина с ИАПФ периндоприлом по сравнению с традиционными гипотензивными средствами, такими как β-адреноблокаторы и тиазидные диуретики [24].

В российское исследование ПРЕМИА были включены 2200 больных преимущественно со 2-й степенью АГ с высоким и очень высоким риском ССО: ожирение – 70,9%, гиперлипидемия – 67,1%, отягощенный семейный анамнез – 18,3%, гипергликемия – 17,2%, курение – 15,5%, поражение сосудов – 4,3% [25]. В этом исследовании при достижении целевой дозы Престариума А 10 мг отмечалось снижение систолического и диастолического АД на 32 и 16 мм рт. ст. соответственно, 16-недельная терапия способствовала достоверному регрессу электрокардиографических признаков гипертрофии левого желудочка. Вероятно, Престариум А в дозе 10 мг обеспечивает максимально эффективную активность в отношении тканевой РААС, что способствовало обратному ремоделированию сосудистого русла [25].

Результаты метаанализа 26 (108 212 участников) двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований по сравнительной эффективности ИАПФ и БРА для профилактики осложнений ССЗ свидетельствовали о том, что прием ИАПФ по сравнению с плацебо приводил к статистически значимому снижению комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития ИМ или инсульта (отношение шансов – ОШ 0,830 при 95% доверительном интервале – ДИ 0,744–0,927; $p=0,001$); снижению риска развития ИМ (ОШ 0,811 при 95% ДИ 0,748–0,879; $p<0,001$); инсульта (ОШ 0,796 при 95% ДИ 0,682–0,928; $p<0,004$); общей смертности (ОШ 0,908 при 95% ДИ 0,845–0,975; $p=0,008$); риска развития новых случаев СН (ОШ 0,789 при 95% ДИ 0,686–0,908; $p=0,001$) и развития новых случаев СД (ОШ 0,851) [26].

Результаты метаанализа продемонстрировали, что у пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ без СН прием как ИАПФ, так и БРА приводит к статистически значимому снижению комбинированного показателя – смертности от осложнений ССЗ, частоты развития ИМ и инсульта. Кроме того, применение ИАПФ приводит к статистически значимому снижению общей смертности, частоты развития новых случаев СН и СД. Следовательно, применение БРА может быть приемлемой альтернативой ИАПФ (при переносимости ИАПФ) у пациентов с высоким риском развития осложнений ССЗ. Применение БРА у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ без СН приводит лишь к статистически значимому, но менее выраженному снижению комбинированного показателя и снижению частоты развития новых случаев СД, но не снижает общую смертность и частоту развития новых случаев СН.

При назначении гипотензивной терапии необходимо убедиться в ее метаболической нейтральности. Периндоприл оказывает благоприятный эффект на ли-

пидный и углеводный профили [27–30]. Данные исследований показали, что гиполипидемическое и гипогликемическое действие отмечается лишь у периндоприла, что, вероятно, связано со снижением концентрации АТ II и повышением уровня в крови кининов. Кинины повышают стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют ее окисление и снижают продукцию эндогенной глюкозы. Периндоприл способствует восстановлению раннего пика секреции инсулина. В исследовании ПРАВИЛО назначение Престариума А в дозе 10 мг позволило не только достичь целевого АД у большинства пациентов, но и улучшить показатели липидного спектра – был снижен уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, соответственно, на 15 и 16%, повышен уровень липопротеидов высокой плотности на 9% [31]. Полученные результаты исследований свидетельствуют о том, что периндоприл обладает дополнительными плеiotропными эффектами. Возможно, эти эффекты связаны с наличием у Престариума А оптимального сочетания высокой тканевой специфичности и соотношения АТ II/брадикинин. При ИР синтез NO приводит к вазодилатации и подавлению пролиферативных процессов в стенке сосуда, что ведет к уменьшению ИР и улучшению функции эндотелия.

Переносимость периндоприла. Сухой кашель, возникающий вследствие накопления в эпителии бронхов брадикинина, является одним из наиболее частых (от 5 до 39%) побочных эффектов ИАПФ. По сравнению с эналаприлом и другими ИАПФ на фоне приема периндоприла частота кашля значительно меньше.

Фармакокинетика периндоприла. После приема внутрь периндоприл быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и достигает максимальной концентрации в плазме крови в течение 1 ч. Биодоступность составляет 65–70%. Прием препарата во время еды сопровождается уменьшением превращения периндоприла в периндоприлат, соответственно, снижается биодоступность препарата. В периндоприлат (активный метаболит) превращается 20% всего количества абсорбированного периндоприла. Максимальная концентрация периндоприлата достигается через 3–4 ч. Периндоприлат выводится почками. Период полувыведения несвязанной фракции составляет около 3–5 ч.

Престариум А действует посредством своего основного активного метаболита – периндоприлата, механизм действия которого связан с угнетением активности АПФ, приводящего к уменьшению образования АТ II: устраняет вазоконстрикторное действие АТ II, снижает секрецию альдостерона. Применение периндоприла не приводит к задержке натрия и жидкости при длительном лечении. Антигипертензивный эффект периндоприла развивается у пациентов с низкой или нормальной активностью ренина плазмы крови.

Периндоприл оказывает выраженное дозозависимое антигипертензивное, вазодилатирующее действие, не зависящее от положения тела, и не сопровождается рефлекторной тахикардией. Антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 ч, максимальный эффект развивается через 4–6 ч после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 1 сут.

Стабильное снижение АД достигается в течение 1 мес на фоне применения препарата, без увеличения частоты сердечных сокращений. Рекомендуется принимать 1 раз в сутки, перед приемом пищи, предпочтительно утром. Прекращение лечения не приводит к развитию синдрома отмены.

Таким образом, коррекция АГ и дисфункции эндотелия у женщин в менопаузе, как стратегическая линия эффективного предупреждения ССО, должна быть обя-

зательной частью терапевтических и профилактических программ. Раннее начало модификации ОЖ в перименопаузе с использованием нефармакологической и фармакологической коррекции применением Престариума А, обладающего выраженным эндотелиопротективным действием, способно уменьшать апоптоз эндотелиоцитов, восстанавливать структуру и функцию эндотелия и тем самым замедлять прогрессирование АГ в менопаузе, что позволит предупредить развитие ССО и СД у женщин.

Список использованной литературы

- Mendelsohn M, Karas R. The protective effects of estrogen on cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 34: 1801–1.
- Bolego C, Cignarella A, Sanvito P et al. The acute estrogenic dilation of rat aorta is mediated solely by selective estrogen receptor- α agonists and is abolished by estrogen deprivation. *J Pharm And Exp Ther* 2005; 313: 1203–8.
- Hodgin JB, Knowles JW, Kim HS et al. Interactions between endothelial nitric oxide synthase and sex hormones in vascular protection in mice. *J Clin Invest* 2002; 109 (4): 541–8.
- Saitta A, Altavilla D, Cucinotta D et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study on effects of raloxifene and hormone replacement therapy on plasma NO concentrations, endothelin-1 levels, and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1512–8.
- Cox MW, Fu W, Chai H et al. Effects of progesterone and estrogen on endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *J Surg Res* 2005; 124 (1): 104–11.
- Santos RL, Abreu GR, Bissoli NS et al. Endothelial mediators of 17 β -estradiol-induced coronary vasodilation in the isolated rat heart. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37 (4): 569–75.
- Tostes RC, Nigro D, Fortes ZB et al. Effects of estrogen on the vascular system. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36 (9): 1143–58.
- Mikkola T, Viinikka L, Ylorkkala O. Administration of transdermal estrogen without progestin increases the capacity of plasma and serum to stimulate prostacyclin production in human vascular endothelial cells. *Fertil Steril* 2000; 73 (1): 72–4.
- Moyes MR, Barker LA, Cabral AM. Sex hormone modulation of serotonin-induced coronary vasodilation in isolated heart. *Braz J Med Biol Res* 2001; 34 (7): 949–58.
- Ma L, Yu Z, Xiao S et al. Supersensitivity to serotonin- and histamine-induced arterial contraction following ovariectomy. *Eur J Pharmacol* 1998; 359 (2): 191–200.
- David FL, Carvalho MH, Cobra AL et al. Ovarian hormones modulate endothelin-1 vascular reactivity and mRNA expression in DOCA-salt hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 38 (2): 692–6.
- Polderman KH, Stehouwer CD, van Kamp GJ et al. Modulation of plasma endothelin levels by the menstrual cycle. *Metabolism* 2000; 49 (5): 648–50.
- Patterson E, Ma L, Szabo B et al. Ovariectomy and estrogen-induced alterations in myocardial contractility in female rabbits: role of the L-type calcium channel. *Pharm Exp Ther* 1998; 284 (2): 586–91.
- Bednarek-Tupikowska G. Antioxidant properties of estrogens. *Ginekolog Pol* 2002; 73 (1): 61–7.
- Ruiz-Larrea MB, Martin C, Martinez R et al. Antioxidant activities of estrogens against aqueous and lipophilic radicals; differences between phenol and catechol estrogens. *Chem Phys Lipids* 2000; 105 (2): 179–88.
- Reyes MR, Sifuentes-Alvarez A, Lazalde B. Estrogens are potentially the only steroids with an antioxidant role in pregnancy: in vitro evidence. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85 (9): 1090–3.
- Krstevska M, Dzhekova-Stojkova S, Bosilkova G. Menopause, coronary artery disease and antioxidants. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39 (7): 641–4.
- Wassmann K, Wassmann S, Nickenig G. Progesterone antagonizes the vasoprotective effect of estrogen on antioxidant enzyme expression and function. *Circ Res* 2005; 97 (10): 1046–54.
- Delibasi T, Kockar C, Celik A et al. Antioxidant effects of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Swiss Med Wkly* 2006; 136 (31): 510–4.
- Shelley JM, Green A, Smith AM et al. Relationship of endogenous sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 39–45.
- Ceconi C, Francolini G, Bastianon D et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis in vivo and in vivo studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 423–9.
- Bots ML, Remme WJ, Luscher TF et al. ACE Inhibition and Endothelial Function: Main Findings of PERFECT, a Sub-Study of the EUROPA Trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21 (4): 269–79.
- Perkovic V, Ninomiya T, Arima H et al. Chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering: data from the PROGRESS study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (10): 2766–72.
- The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006; 113: NA.
- Мычка В.В., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Улучшенная форма Периндоприла – нПЕСтариум А – в лечении больных артериальной гипертензией в различных клинических ситуациях (ПРЕМИЯ). Системные гипертензии. 2009; 4: 50–3.
- Mober D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62: 1006–12.
- Jandrain B et al. Long-term acceptability of perindopril in type II diabetic patients with hypertension. *Am J Med* 1992; 92: 91–4.
- Andrejak M et al. A double-blind comparison of perindopril and HCTZ-amiloride in mild to moderate essential hypertension. *Fundam Clin Pharmacol* 1991; 5: 185–92.
- Мычка В.В., Масенко В.П., Творогова М.Г. и др. Применение периндоприла у больных мягкой умеренной артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Артериальная гипертензия. 2002; 8 (1): 16.
- Fogari R, Zoppi A, Lazzari P et al. ACE Inhibition But Not Angiotensin II Antagonism Reduces Plasma Fibrinogen and Insulin Resistance in Overweight Hypertensive Patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32 (4): 616–20.
- Недогода С.В., Морозова Т.Е. Возможности коррекции нарушений липидного обмена ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в условиях реальной практики. *Cons. Med. Кардиология (Прил.)*. 2012; 14 (1): 3–6.



Сенильный аортальный стеноз: современное состояние проблемы (к 110-летию публикации И.Г.Менкеберга)

И.В.Егоров

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров ФГБОУ ВПО РУДН

За последние 15 лет в России был пройден серьезный путь в изучении кальциноза аортального клапана (АК) и развивающегося на его основе аортального стеноза (АС), что делает честь отечественной медицинской школе [17]. Однако термин «атеросклеротический порок сердца» настолько прочно вошел в сознание наших врачей, что его продолжают использовать не только в амбулаторных картах и историях болезни, но и в выступлениях на высоких собраниях, и в научных статьях [3]. Между тем за рубежом атеросклеротическая гипотеза не только не поднимается, но никогда и не обсуждалась всерьез, за исключением редких случаев поражения АК у пациентов с тяжелой семейной гиперхолестеринемией [24, 44, 94]. Там даже имеет хождение термин «кальцинирующая болезнь АК», континуум которой – от бессимптомного склероза створок до манифестного кальцинированного аортального стеноза (КАС) – постоянно изучается [90]. Другими словами, советская концепция патогенеза не подтвердилась, и необходимо настроить российских кардиологов и терапевтов на современное понимание этой проблемы.

В 2004 г. нами были опубликованы юбилейные статьи, посвященные столетию первой научной публикации об этом заболевании [7, 8]. Спустя десятилетие хотелось бы освежить знания о сенильном АС, но начать следует хотя бы с краткого напоминания о том, кем был первооткрыватель этого патологического процесса.

Историческая справка

Иоганн Георг Менкеберг (Mönckeberg) родился в 1877 г. в Гамбурге. Его отец вскоре станет бургомистром, в честь которого главная торговая улица города и по сей день называется Менкебергштрассе в память о том, как этот достойный сенатор избавил Гамбург от трупоб, боролся с последствиями холеры 1892 г., начал постройку главного вокзала и еще до Первой мировой войны оказал поддержку городской программе строительства метрополитена. Заканчивая Страсбургский университет, еще студентом, Менкеберг-младший уже в 22 года опубликовал свою первую научную работу.

После получения в 1900 г. в Бонне докторской степени он возвращается в Гамбург, начинает работать в тогда относительно небольшой (а в XXI в. – одной из крупнейших в Германии) больнице Эппендорф, где в 1903 г. пишет свою прославленную статью об артериосклерозе – особой форме поражения средней оболочки артерий (в отличие от атеросклероза) эластичного и эластично-мышечного типа, которая проявляется рядом признаков: медианекрозом, медиасклерозом и медиакальцинозом. А годом позже выходит его статья «Нормальное гистологическое строение и склероз аортального клапана», положившая начало столетнему изучению сенильного АС, к которому мы совсем скоро вернемся [75]. В дальнейшем, хотя его научные интересы будут охватывать все грани патоморфологии, все же основной темой стала патология сосудистой системы,

включая исследования на проводящей системе сердца: 59 из 86 его публикаций посвящены сосудистой патологии.

Будучи самобытным исследователем, Менкеберг специализируется по общей патологии и вскоре приобретает авторитет, о чем может свидетельствовать его послужной список: в 1908 г. он становится экстраординарным профессором в Гиссене, в 1912 г. его назначают профессором патологии в Медицинской академии Дюссельдорфа, а в 1916 г. он занимает кафедру патологии в Страсбурге. В это время страна была в состоянии войны, Страсбург оказался в центре событий, и, судя по свидетельствам современников, Менкеберг довольно активно принимает участие в медицинской помощи армии имперской Германии.

В начале 1920-х годов у него начинается болезнь, которая была расценена как тяжелый грипп. Из-за этого ученый подает в отставку – какое-то время требуется на восстановление сил, после чего он снова начинает исследовательскую деятельность в Тюбингене, затем в Бонне. Но в 1923 г. у него начинается новый эпизод «гриппа», и, хотя ему было предложено переехать в Гамбург, чтобы вновь приступить к работе в больнице Эппендорф, он был настолько болен, что отказался. Затем стали прогрессировать симптомы уремии, и в марте 1925 г. Менкеберга не стало.

В упомянутой статье 1904 г. И.Менкеберг приводит данные вскрытия двух пожилых мужчин, в ходе которого им была обнаружена массивная петрификация АК. При этом обращала на себя внимание интактность митрального клапана. Автор не исключал возможности предшествовавшего кальцинозу воспалительного процесса, но в качестве основной версии выдвинул другую: а не является ли кальцинирование результатом возрастного изнашивания, следствием сенильной дегенерации клапанных структур? Эта точка зрения утвердилась за рубежом (буквально до конца XX в. термин «дегенеративный кальцинированный стеноз устья аорты» был там общепринят). И именно с того времени вопрос о природе сенильного АС становится дискуссионным и широко изучаемым.

Патогенез сенильного АС

Ранней стадией обсуждаемого заболевания является склероз, который гистологически выглядит как развитие уплотнения на аортальной поверхности створки, постепенно распространяющегося на подлежащий фиброзный слой. На первый взгляд, изменения сходны с атеросклеротическими: наблюдаются накопление атерогенных липопротеинов, включая липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеин (а), инфильтрация воспалительными клетками и микроскопическая кальцификация [83, 111]. Но первый взгляд оказывается обманчивым.

Склероз створок инициируется эндотелиальным повреждением из-за повышенной механической нагрузки, факторов кавитации, тромбоцитарной дисфункции, но есть данные, что эндотелиоциты погибают и в результате срабатывания механизмов апоптоза [65].

Механическая нагрузка на клапан оказывается самой высокой с аортальной стороны створок в области прикрепления их к корню аорты. Гемодинамический удар по некоронарной створке обычно выраженнее, чем по левой и правой коронарным створкам, из-за отсутствия в этом синусе Вальсальвы диастолического коронарного кровотока. Это, вероятно, объясняет, почему некоронарная створка часто вовлекается в процесс склероза, а затем и кальциноза раньше своих «сестер». Механическая концепция в определенной мере может объяснить возрастные различия в дебюте у людей с трехстворчатыми и двустворчатыми клапанами, несмотря на идентичные гистологические изменения: у пациентов с бicuspidальным клапаном, который подвергается воздействию более высоких механических нагрузок, кальциноз нередко развивается на два десятилетия раньше [27, 91]. Почти все пациенты с этим врожденным пороком со временем приобретают значительный стеноз АК, тогда как у людей с трехстворчатым клапаном он развивается куда реже и менее выражен [10].

Внутри каждой створки наблюдается очаговое накопление внеклеточных липидов в субэндотелиальной области со смещением наружной эластической мембраны в сторону фиброзного слоя [87]. То, что липопротеин (а), аполипопротеины В и Е присутствуют в непосредственной близости от этих скоплений, означает, что их источниками служат плазменные липопротеины [80]. Окисленные ЛПНП, обладающие, как известно, провоспалительными и рост-стимулирующими свойствами, были также идентифицированы в качестве факторов трансформации макрофагов в пенные клетки по аналогии с ранними атеросклеротическими изменениями [84]. Но главным образом обращает на себя внимание первичная инфильтрация воспалительными клетками, преобладающими в начале поражения АК. Моноциты проникают через эндотелиальный слой и дифференцируются в макрофаги [48]. Активированные Т-лимфоциты высвобождают такие цитокины, как трансформирующий фактор роста- β_1 [58] и интерлейкин-1 β , связанные с повышенным синтезом металлопротеинов [61], что способствует формированию внеклеточного матрикса, ремоделированию соединительной ткани створки и местной кальцификации.

На стадии склерозирования в аортальных створках был выявлен ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Хотя имеются данные, что некоторое его количество образуется непосредственно в клапане, в основном он локализуется внеклеточно рядом с аполипопротеином В, что предполагает его внешний «занос» с частицами ЛПНП-холестерина. Кроме того, ангиотензин II, который стимулирует моноцитарную инфильтрацию и поглощение модифицированных ЛПНП в атеросклеротических поражениях, был обнаружен при ранних склеротических изменениях в АК, что предполагает активность АПФ [81].

В поврежденном АК часть фибробластов дифференцируются в миофибробласты, обладающие некоторыми характеристиками гладкомышечной клетки. В частности, они начинают синтезировать маркеры гладких миоцитов, например α -актин, виментин и десмин. Это приводит к значительному увеличению синтеза коллагена и экстрацеллюлярного матрикса, что ставит заболевание в один ряд с такими фиброзирующими процессами, как фиброматоз, системный прогрессирующий склероз, контрактура Дюпюитрена, склеродермическое поражение [6]. Так вот оказалось, что на этих миофибробластах в активно уплотняющихся створках обнаруживается 1-й тип рецепторов к ангиотензину II (AT $_1$ -рецепторы), что вновь подразумевает участие АПФ в развитии данного порока сердца [81]. Дальнейшие исследования будут необходимы, чтобы лучше

определить потенциальную роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в патогенезе кальцинирующей болезни АК.

Склероз приводит к уплотнению клапана за счет интенсивного интерстициального фиброза, но истинную жесткость створкам придает, конечно, активная кальцификация, которая начинается уже на ранних стадиях заболевания [112]. Мельчайшие, практически пылевидные кальцинаты возникают в области скопления липопротеинов и воспалительной инфильтрации. Было показано, что макрофагами экспрессируется остеопонтин – белок, необходимый для формирования костной ткани [53]. В створке нарастает концентрация остеонектина, основного белка, участвующего в минерализации костей [95]. Как недавно выяснилось, в уплотняющихся клапанах начинает образовываться эмбриональный гликопротеин тенасцин С, который также стимулирует формирование кости и минерализацию тканей [57, 104]. В результате миофибробласты начинают приобретать фенотип остеобластов, формирующих вокруг себя очаги костной ткани [52]. Удивляет, с каким упорством российские патоморфологи настаивают на устаревшей модели. В 2005 г. Л.Б.Митрофанова писала: «Так называемый дегенеративно-дистрофический кальциноз АК есть не что иное, как его атеросклеротическое поражение в стадии кальциноза» [13]. Ведь хорошо известно, что гладкие миоциты, являющиеся важнейшими участниками атерогенеза и составляющие основу меди артерий как мышечного, так и эластического типа, минимально представлены в клапанных структурах сердца [25].

По мере прогрессирования болезни активное формирование кости становится все более очевидным. При оценке АК, взятых у 347 человек во время операции по протезированию, большинство имело признаки кальцификации, на 13% представленной пластинчатой или эндохондральной костной тканью, в том числе и с гемопозитическим ремоделированием, т.е. с элементами красного костного мозга [51, 74]. Еще в 2001 г. мы, пожалуй, впервые в мире сформулировали интегральное определение для сенильного АС, объединившее пато- и морфогенез с наследственной предрасположенностью и гемодинамическими характеристиками [5]. Тогда на родине «атеросклеротической гипотезы» имевшейся в нем утверждение об эктопической оксификации в створках с их последующим «гидроксипатитовым утяжелением» звучало почти революционно, однако теперь оно подтверждается многочисленными зарубежными данными [19, 22, 72, 85, 98, 99].

При этом и российские, и зарубежные исследователи обнаруживают влияние общего минерального метаболизма на обсуждаемый процесс: пациенты с нарушенным кальциево-фосфорным обменом имеют более высокую распространенность кальцинирующей болезни АК и ускоренное прогрессирование стеноза [106, 110]. Существенно и то, что у больных с остеопорозом распространенность любой клапанной кальцификации выше, и это активно изучается в последние годы в связи с поиском терапевтических подходов [1, 2, 38, 107]. Хотя до конца еще не решен вопрос, представляет ли данное наблюдение настоящую причинно-следственную связь или это просто случайная ассоциация в связи с высокой распространенностью указанных состояний у пожилых людей.

Склероз аортальных створок

На сегодняшний день интерес в мире прикован даже не столько к стенозу как таковому, потому что на этой стадии уже момент упущен и человеку помочь могут только хирурги, – основное внимание уделяется предстadium этого состояния – склерозу аортальных створок (САС), который присутствует у 1/4 людей от 65 до 74 лет и почти у 1/2 людей старше 84 лет [67, 105]. Фак-

торы риска аналогичны атеросклеротическим [20, 73]. Ими оказались, согласно Cardiovascular Health Study, в которое вошли 5621 пациент в возрасте старше 65 лет, пожилой возраст, мужской пол, курение, артериальная гипертензия (АГ) и гиперлипидемия [30, 68, 94]. Хотя САС клинически бессимптомен, его присутствие связано с повышением заболеваемости и смертности, даже с учетом наличия сосуществующих факторов сердечно-сосудистого риска. В том же исследовании было показано, что он на 40% увеличивает риск инфаркта миокарда и на 50% – риск смерти у пациентов без существующего диагноза ишемической болезни сердца (ИБС) на момент начала исследования [89]. В другом проспективном исследовании, охватившем 2 тыс. пожилых пациентов, у имевших склероз АК вероятность развития новых коронарных событий оказалась в 1,8 раза выше [21].

Механизм неблагоприятного исхода у больных с САС не совсем ясен. Очевидно, что поражение клапана не может быть основной причиной, потому что АК гемодинамики функционален и состоятелен. Кроме того, эмболизация с поврежденного клапана или отрыв тромбов в коронарные артерии также маловероятны, поскольку нет никаких оснований предполагать, что пораженные склерозом створки неустойчивы или тромбогенны [82].

Одна из гипотез, объясняющая столь драматическую корреляцию, рассматривает САС в качестве пускового механизма для некоего общего системного воспалительного процесса, приводящего не только к кальцинозу АК, но и к атеросклерозу [18, 35]. В какой-то степени это подтверждается тем, что почти 50% пациентов с КАС имеют столь выраженный коронарный атеросклероз, что совсем нередко операция по замене АК сочетается с одновременным проведением ангиопластики. Но в таком случае остальные 50% пациентов, нуждающихся в протезировании клапана, опровергают эту концепцию: их венечные артерии относительно не повреждены. Еще одним фактором в пользу гипотезы пускового механизма является взаимосвязь САС с маркерами эндотелиальной дисфункции [96], уровнями гомоцистеина [79] и С-реактивного белка [45]. Другим возможным объяснением повышения сердечно-сосудистого риска, связанного со склерозом АК, некоторые авторы считают генетический полиморфизм, объединяющий КАС и атеросклероз [23, 78].

Какова частота перехода САС в КАС, перехода склероза в стеноз? В крупнейшем на сегодняшний день исследовании, включавшем в себя более 2 тыс. пациентов с аортальным склерозом, были изучены частота и темпы развития порока сердца: за 8 лет тяжелый АС сформировался у 3%, умеренный – у 2,5%, а легкий – у 10,5% включенных в исследование больных [37]. В другом (правда, небольшом) исследовании у 400 пациентов с аортальным склерозом были выявлены примерно аналогичные результаты [43]. Хотя относительные цифры не выглядят особенно впечатляющими, эти показатели отражают существенное количество пациентов в целом, и совершенно ясно, что число тех, у кого склероз прогрессирует до той или иной степени обструкции клапана, увеличится при более длительном наблюдении.

Кальцинированный аортальный стеноз

Переходя к обсуждению самого КАС, нельзя не сказать о том, что это нередкая патология. В популяции его распространенность составляет от 2 до 5% у лиц старше 65 лет [66], и на сегодняшний день он занимает третье место после АГ и ИБС среди сердечно-сосудистых заболеваний у пожилых людей [89]. Как показывают проспективные исследования в области темпов гемодинамического прогрессирования АС, средний темп нарастания скорости трансаортального потока

составляет 0,3 м/с в год, а увеличение среднего транс-аортального градиента – 7 мм рт. ст. в год, тогда как площадь АК сокращается на 0,1 см² в год [31, 42, 86, 102]. Хотя ранние публикации о естественном течении АС у пациентов с выраженным, но бессимптомным КАС сообщали, что показатели внезапной сердечной смертности могут достигать 20% [36], современные авторы свидетельствуют о куда меньшей (не более 1%) вероятности внезапной смерти у пациентов без клинических признаков порока [41, 62, 88, 93, 103, 109].

Диагностика сенильного АС

Хотя манифестными проявлениями заболевания всегда считают обмороки, приступы стенокардии и нарушения сердечного ритма, нередко болезнь клинически дебютирует с одышки при физической нагрузке и снижения толерантности к физической нагрузке [9]. Заподозрить сенильный АС и выставить его в качестве предварительного диагноза можно на основании следующих критериев:

- грубый систолический шум над аортальными точками, нередко с проведением на верхушку сердца, сосуды шеи и в подмышечную область;
- возраст больных 65 лет и старше;
- отсутствие при тщательном опросе данных о перенесенной ревматической лихорадке;
- сочетание стенокардии, одышки, сердцебиения («перебоев» в работе сердца) с синкопе (головокружением) при нагрузке;
- анамнестические данные об эмболических осложнениях (инсульт, инфаркт миокарда, острая потеря зрения, госпитализация в связи с острой окклюзией какой-либо из артерий конечностей и т.д.) или желудочно-кишечных кровотечениях, развившихся после 60–65 лет и не связанных с язвенной болезнью;
- первое выявление шума в сердце, по данным анамнеза, после 55 лет;
- спонтанное нивелирование системной АГ.

Как видно, ни один из перечисленных пунктов сам по себе не имеет диагностической ценности, и каждому из них при желании можно найти достаточное количество патогенетических объяснений помимо менкеберговского стеноза. Но в совокупности они являют собой некий клинико-анамнестический синдром, весьма характерный для подавляющего большинства наших больных [4]. Если говорить о своеобразном диагностическом правиле, то первые три признака обязательны, а оставшиеся лишь повышают вероятность этого порока.

В этом плане беспокоит то, что совсем нередко имеющиеся у больного симптомы врачами трактуются некорректно. В этом отношении показательны данные М.С.Кушаковского и соавт. [12]. Ими были обследованы 109 больных (63 женщины и 46 мужчин, средний возраст – 66 лет). Авторы подчеркивают, что 11 пациентов жаловались на головокружение и обмороки, которые «рассматривались поликлиническими врачами как результат повышения артериального давления, атеросклероза сосудов головного мозга или вертебробазилярной недостаточности кровотока». Другие больные отмечали частую головную боль, приступы стенокардии. Направительным диагнозом в 66% случаев служила гипертензия в сочетании с ИБС, в 21% – ИБС без гипертензии, у 10% – нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. Только у 2 человек в диагнозе упоминался возможный стеноз устья аорты предположительно ревматического генеза. При обследовании у 31 больного выявился дегенеративный КАС, причем все 11 пациентов, поступившие с жалобами на обмороки, относились к этой группе.

Своевременно выявлять заболевание исключительно важно для проведения в кратчайшие сроки консульта-

ции кардиохирурга: пациенты с выраженным КАС и клинической симптоматикой имеют печальный прогноз, если по каким-то причинам хирургическая замена клапана не проводится или откладывается. В одном исследовании среди «симптомных» больных, отказавшихся от операции, средний срок жизни составил всего 2 года, а 5-летняя выживаемость оказалась менее 20% [55]. По другим данным, только 40% пациентов с клинически проявившимся АС прожили 2 года, и лишь 12% из них – 5 лет [109]. На лекциях меня часто спрашивают, каковы показания к протезированию АК. Ответ на сегодняшний день можно сформулировать так: пока порок бессимптомен, его не лечат никак, когда он манифестирует хотя бы одним симптомом – пациента оперируют [29].

Но всегда ли надо ждать очевидную симптоматику, чтобы прибегнуть к помощи хирургов и тем более терапевтов и кардиологов? Ведь первым манифестом болезни могут оказаться фатальная аритмия или эмболический инсульт. Поэтому есть заинтересованность в получении объективных маркеров, способных выявить тех, кто нуждается в более ранней замене клапанов. В этом отношении интересны исследования по определению сывороточных нейрогормонов, которые демонстрируют прямую корреляцию между их уровнями и тяжестью АС [47, 56]. Так, мозговой натрийуретический пептид может у бессимптомных пациентов с нормальной толерантностью к физической нагрузке отражать ранние признаки сердечной недостаточности [97]. У 130 больных с выраженным, но бессимптомным АС изучались уровни мозгового и предсердного натрийуретического пептида в течение 1 года. Выяснилось, что они не только возрастали параллельно усугублению желудочковой дисфункции, но и оказались надежными предвестниками клинической манифестации заболевания [28].

Конечно, в сегодняшней клинической практике диагноз подтверждается при эхокардиографии. С ее помощью можно с достаточной точностью определить тяжесть КАС по известным показателям, а кроме этого, изучить степень гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), показатели диастолической и систолической функции. Метод позволяет уточнить наличие постстенотической аневризмы аорты (которая характернее для ревматического АС), сосуществующих патологий митрального клапана и признаков легочной гипертензии. Пациентам с тяжелым бессимптомным АС необходимо проводить эхокардиографию ежегодно, при умеренном АС – каждые 2 года и каждые 5 лет – пациентам с легким стенозом [29]. В случае, если ультразвуковой метод по каким-то причинам провести невозможно, для оценки трансклапанного градиента прибегают к катетеризации сердца. За рубежом иногда проводят и компьютерную томографию пациентам с КАС [60, 70], но показания к столь дорогостоящему исследованию представляются сомнительными.

Подходы к лечению

Переходя к вопросам лечебной тактики, необходимо отметить, что четких рекомендаций относительно медикаментозной терапии в настоящее время нет. Еще недавно речь шла об активном наблюдении и уточнении показаний к оперативному вмешательству. Однако в последние годы в связи с обнаружением новых патогенетических аспектов начался поиск лекарственных препаратов, способных профилактировать кальциноз и отсрочить появление симптомов стеноза [33]. Наибольший интерес представляют препараты из группы статинов, бисфосфонаты и средства, влияющие на РАС.

Перспективными представлялись в первую очередь статины, поскольку они, как известно, влияют на течение атеросклероза не только через уменьшение печеночного синтеза холестерина, но и через непосред-

ственные противовоспалительные эффекты на уровне поврежденных сосудов. Но полученные в последнее десятилетие данные противоречивы. Одни исследователи отмечают положительное влияние статинов на течение АС с замедлением прогрессирования порока сердца [26, 108]. Другие, не скрывая разочарования, признают отсутствие значимого эффекта на темпы кальцинирования практически у всех препаратов этой группы, признавая за ними множество иных позитивных результатов при лечении данной категории больных [46, 54, 92].

Профилактическое использование бисфосфонатов сейчас только началось, но несомненно, что грамотное лечение остеопороза в той или иной степени будет влиять на предупреждение кальцинирующей болезни аортального клапана [49].

Большой интерес представляет блокада РАС, поскольку используемые препараты не только хорошо изучены, но и любимы врачами-практиками. Как мы уже обсуждали ранее, АПФ принимает участие в ранних стадиях заболевания, приводя, возможно, к усилению САС. Именно поэтому начались экспериментальные работы, показавшие на животных превентивное влияние ингибиторов АПФ (ИАПФ) на развитие клапанного ремоделирования [50, 77]. Когда же АС становится гемодинамически значимым, использование ИАПФ оказывается ограниченным (как, собственно, и многих других сердечно-сосудистых лекарственных средств) из-за фиксированности сердечного выброса. Но в последние годы раздается все большее число голосов в пользу расширения их применения [40]. Каковы предпосылки для этого?

Конечно, в первую очередь препараты, влияющие на РАС, могут быть полезными при АС благодаря их кардиопротективному действию и благоприятным эффектам на ремоделирование ЛЖ. В крупном шотландском исследовании проанализированы 2117 пациентов с КАС (средний возраст 73 ± 12 лет; 46% мужчин), 699 из которых получали ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Оценивались частота сердечно-сосудистых осложнений и смертность от всех причин. За средний период наблюдения 4,2 года у 1018 (48%) человек возникали те или иные сердечно-сосудистые события, а 1087 (51%) умерли от разных причин. Те же, кто получал ИАПФ или БРА, имели значительно более низкий процент как сердечно-сосудистых событий (со скорректированным отношением рисков 0,77), так и смертности от всех причин (со скорректированным коэффициентом 0,76). Это масштабное исследование показало, что терапия препаратами, снижающими активность РАС, связана с повышением выживаемости и снижением риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с АС [76].

Известно, что при стенозе устья аорты возникает гипертрофия миокарда, причем иногда весьма выраженная. Считается, что она отражает не только ответ ЛЖ на трансаортальное сопротивление, но и отчасти генетические факторы, в том числе и пол пациента. При этом независимо от степени АС структура и сократительная функция ЛЖ влияют как на наличие симптомов, так и на риск и исход при хирургическом лечении. И если сегодня замена клапана предлагается пациентам с бессимптомным пороком при незначительной систолической дисфункции, то завтра, возможно, ее будут предлагать уже на стадии значительного нарушения диастолической функции.

Как было показано, в случае назначения ИАПФ на ранней стадии КАС они способны длительное время сохранять функцию ЛЖ в норме. Кроме того, имеются данные о том, что, если обсуждаемые препараты назначены в связи с гипертензией у пациента со средней степенью стеноза и его самочувствие остается удовлетворительным, то отменять их не следует даже при ус-

гублении клапанной обструкции [59]. Более того, существуют свидетельства, что при аккуратном титровании они могут стабилизировать гемодинамику и повысить толерантность к физическим нагрузкам и у пациентов с критическим стенозом, которым по каким-то причинам было отказано в оперативном лечении [34].

Выбор ИАПФ зависит от многих факторов: степени АГ, возраста и массы тела пациента, вовлечения органов-мишеней, ассоциированных состояний и т.д. Одной из мощных молекул этой группы является лизиноприл, брендовый препарат которого Диротон® венгерской компании «Гедеон Рихтер» уже давно считается признанным лидером в лечении гипертонической болезни. В исследовании STOP-Hypertension-2, в котором принимали участие 6614 пожилых больных с систолической АГ, лизиноприл продемонстрировал высокую эффективность в отношении снижения артериального давления, а также предотвращения сердечно-сосудистой смертности [39]. Лизиноприл выделяется среди длительно действующих ИАПФ несколькими особенностями. Во-первых, в то время как подавляющее большинство его «собратьев» II и III поколения – это пролекарства, которые лишь под влиянием гидролитических ферментов превращаются в активные соединения, лизиноприл представляет собой активное вещество. Во-вторых, Диротон® – единственный доступный в настоящее время ИАПФ, который не метаболизируется в организме, а полностью выводится почками в неизменном виде. Другие частично или полностью метаболизируются в печени. Поэтому лизиноприл более безопасен, чем другие ИАПФ, для больных с тяжелыми гепатопатиями. В-третьих, особенности выведения лизиноприла объясняются тем, что он является гидрофильным веществом, тогда как подавляющее большинство других ИАПФ относится к липофильным соединениям. Как гидрофильное вещество, Диротон® в незначительной мере связывается с белками (5–10%) плазмы крови, поэтому его фармакокинетика существенно не изменяется у больных с гипопротейемией (например, печеночного или почечного происхождения), а также при совместном назначении с лекарственными средствами, способными вытеснять другие препараты из связи с плазменными белками [14].

Последнее важно еще и потому, что течение сенильного АС у пациентов с ожирением имеет некоторую специфику [16]. Выяснилось, что у них эндотелиальная дисфункция, симпатикотония и повышение атерогенности плазмы выражены доказательно больше, чем у пациентов с аналогичными степенями КАС, но с нормальной массой тела, что закономерно объясняется синдромом инсулинорезистентности, сопутствующим ожирению [15]. Это проявляется тем, что при сочетании КАС с ожирением отмечаются более высокие функциональные классы стенокардии и хронической сердечной недостаточности, клиническая картина чаще дополняется тахикардией и АГ. Значение сказанного становится понятным в свете исследования TROPHY, которое продемонстрировало эффективность применения Диротона для лечения АГ у пациентов с ожирением: регресс ремоделирования ЛЖ (снижение массы миокарда, уменьшение периваскулярного фиброза), антиоксидантные свойства, антитромботическую активность, коррекцию эндотелиальной дисфункции [101].

Пациенты, о которых шла речь в настоящей статье, – люди пожилые, а иногда и старые. Известно, что для этой категории больных подбор лечения всегда проводится с особой осторожностью и тщательностью. Пилотное исследование эффективности контроля над АГ у больных старше 80 лет HUVET продемонстрировало достоверное снижение количества фатальных и нефатальных инсультов на 36% в течение 1 года на фоне лечения лизиноприлом или тиазидным диуретиком [32].

Более высокая эффективность применения фиксированной комбинации, включающей Диротон®, по сравнению с монотерапией каждым из компонентов показана в ряде исследований [63, 69, 71]. Добавление к 20 мг лизиноприла 12,5 мг гидрохлоротиазида (Ко-Диротон®) оказалось достоверно более эффективным, чем увеличение дозы лизиноприла в 2 раза, для достижения целевого уровня артериального давления у больных, не ответивших на монотерапию 20 мг лизиноприла (среди получавших комбинацию у 82% достигнут желаемый эффект против 45% в группе монотерапии) [64].

Актуальность применения лизиноприла и его комбинации с гидрохлоротиазидом у огромного числа пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы сохраняется и по сей день, равно как с каждым годом растет заинтересованность в том, чтобы нашлись способы лекарственной профилактики кальциноза внутрисердечных структур и развивающегося на их основе сенильного АС [11].

Литература

1. Бабанин В.С. Кальцификация клапанных структур сердца и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин в постменопаузе. Дис. ... канд. мед. наук. 2011.
2. Берестовая Н.А., Моссова Н.С. Минеральная плотность костной ткани у пациентов с кальцинозом аортального клапана. Проблемы остеологии. Науч.-практ. журн. 2006; 9: 26–7.
3. Дземешкевич С.Л. Аортальные пороки в современной кардиологии. Болезни сердца и сосудов. 2006; 1: 32–3.
4. Егоров И.В., Шостак Н.А. Дегенеративный аортальный стеноз: современный взгляд на старую проблему. Клини. геронтология. 2000; 11–12: 37–42.
5. Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз. Лекция для врачей. Кардиология. 2001; 41 (5): 89–93.
6. Егоров И.В. Патогенетические аспекты сенильного аортального стеноза. Рос. мед. журн. 2003; 3: 48–52.
7. Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз – век изучения (к 100-летию публикации И.Менкеберга). Клини. медицина. 2004; 12: 69–74.
8. Егоров И.В. История изучения сенильного аортального стеноза (к 100-летию публикации И.Менкеберга). Терапевт. арх. 2004; 8: 90–3.
9. Егоров И.В. Клинико-диагностические аспекты «старческого» аортального стеноза. Проблемы женского здоровья. 2008; 2 (3): 76–9.
10. Егоров И.В. Вторичный кальциноз внутрисердечных структур. Практикующий врач. 2010; 1: 13–20.
11. Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз и внутрисердечный кальциноз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
12. Кушаковский М.С., Бабанин А.А. О дегенеративном (невоспалительном) кальцинированном стенозе устья аорты и его отличиях от ревматического кальцинированного стеноза устья аорты. Кардиология. 1991; 1: 56–60.
13. Митрофанова Л.Б. Клинико-морфологические особенности сердца при клапанных пороках различной этиологии. Дис. ... д-ра мед. наук. 2005.
14. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Батыралиев Т.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. М., 2007.
15. Серговец А.А. Особенности клинико-лабораторных показателей у больных сенильным аортальным стенозом с сопутствующим алиментарно-конституциональным ожирением. Амбулаторная хирургия: стационарзамещающие технологии. 2005; 4: 109–10.
16. Серговец А.А. Течение сенильного аортального стеноза у больных с ожирением. Дис. ... канд. мед. наук. 2006.
17. Серговец А.А. Кальцинированный аортальный стеноз: итоги 15-летнего изучения в России. Рус. мед. журн. 2013; 27: 1314–9.
18. Agmon Y, Khandberia BK, Meissner I et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 827–34.
19. Alexopoulos A, Bravou V, Peroukides S et al. Bone regulatory factors NFATc1 and Osterix in human calcific aortic valves. Int J Cardiol 2010; 4 (139) [2]: 142–9.
20. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. Am J Cardiol 1987; 59: 998–9.
21. Aronow WS, Abn C, Shrivani J. Comparison of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis. Am J Cardiol 1999; 83: 599–600.
22. Arumugam SB, Sankar NM, Chierian KM. Osseous metaplasia with functioning marrow in a calcified aortic valve. J Cardiol Surg 1995; 10 (5): 610–1.
23. Avakian SD, Annicchino-Bizzacchi JM, Grinberg M et al. Apolipoproteins AI, B, and E polymorphisms in severe aortic valve stenosis. Clin Genet 2001; 60: 381–4.
24. Awan Z, Alrasadi K, Francis GA et al. Vascular calcifications in homozygote familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28 (4): 777–85.
25. Bairati F, DeBiasi S. Presence of a smooth muscle system in aortic valve leaflets. Anatomy and Embryology 1981; 161 (3): 329–40.
26. Benton JA, Kern HB, Leinwand LA et al. Statins block calcific nodule formation of valvular interstitial cells by inhibiting alpha-smooth muscle actin expression. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29 (11): 1950–7.
27. Beppu S, Suzuki S, Matsuda H et al. Rapidity of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic valves. Am J Cardiol 1993; 71: 322–7.
28. Bergler-Klein J, Klačar U, Heger M et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. Circulation 2004; 109: 2303–8.
29. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1486–588.
30. Boon A, Cheriex E, Lodder J et al. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. Heart 1997; 78: 472.
31. Brenner SJ, Duffy C, Thomas JD. Progression of aortic stenosis in 394 patients: relation to changes in myocardial and mitral valve dysfunction. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 305–10.
32. Bulpiatt CJ, Beckett NS, Cooke J. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. J Hypertens 2003; 21 (12): 2409–17.
33. Cawley PJ, Otto CM. Prevention of calcific aortic valve stenosis—fact or fiction? Ann Med 2009; 41 (2): 100–8.
34. Chambers J. The left ventricle in aortic stenosis: evidence for the use of ACE inhibitors. Heart 2006; 92 (3): 420–3.
35. Cbandra HR, Goldstein JA, Cboudhary N et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 169–75.
36. Cibizer MA, Pearle DL, de Leon AC Jr. The natural history of aortic stenosis in adults. Am Heart J 1980; 99 (4): 419–24.
37. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with «benign» aortic valve thickening. Arch Intern Med 2002; 162: 2345–7.
38. Davutoglu V, Yilmaz M, Soyuncu S et al. Mitral annular calcification is associated with osteoporosis in women. Am Heart J 2004; 147: 1113–6.
39. Ekblom T, Linjer E, Hedner T et al. Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. Blood Press 2004; 13 (3): 137–41.
40. Elder DH, McAlpine-Scott V, Choy AM et al. Aortic valvular heart disease: Is there a place for angiotensin-converting-enzyme inhibitors? Expert Rev Cardiovasc Ther 2013; 11 (1): 107–14.
41. Faggiano P, Ghizzoni G, Sorgato A et al. Rate of progression of valvular aortic stenosis in adults. Am J Cardiol 1992; 70: 229–33.
42. Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C. Progression of valvular AS in adults: literature review and clinical implication. Am Heart J 1996; 132: 408–17.
43. Faggiano P, Antonini-Canterin F. Progression of aortic valve sclerosis to aortic stenosis. Am J Cardiol 2003; 91: 99–101.
44. Fantus D, Awan Z, Seidah NG. Aortic calcification: Novel insights from familial hypercholesterolemia and potential role for the low-density lipoprotein receptor. Atherosclerosis 2013; 226 (1): 9–15.
45. Galante A, Pietroiusti A, Vellini M et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1078–82.
46. Ge H, Zhang Q, Wang BY. Therapeutic effect of statin on aortic stenosis: a review with meta-analysis. J Clin Pharm Ther 2010; 35 (4): 385–93.
47. Gerber IL, Stewart RA, Leggett ME et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. Circulation 2003; 107: 1884–90.
48. Gbaisas NK, Foley JB, O'Brian DS et al. Adhesion molecules in nonrheumatic aortic valve disease: endothelial expression, serum levels and effects of valve replacement. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 2257–62.
49. Goldstein RE. Bone modifiers and the quest to slow progression of aortic stenosis. Am J Cardiol 2009; 1 (104) [1]: 125–7.
50. GonHalves G, Zornoff LA, Ribeiro HB et al. Blockade of renin-angiotensin system attenuates cardiac remodeling in rats undergoing aortic stenosis. Arq Bras Cardiol 2005; 84 (4): 304–8.
51. Gonzales ALF, Montero JA, Monzonis AM et al. Osseous metaplasia and hematopoietic bone marrow in a calcified aortic valve. Tex Heart Inst J 1997; 24 (3): 232.
52. Gössel M, Khosla S, Zhang X et al. Role of circulating osteogenic progenitor cells in calcific aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 2012; 6 (60) [19]: 1945–53.
53. Grau JB, Poggio P, Sainger R et al. Analysis of osteopontin levels for the identification of asymptomatic patients with calcific aortic valve disease. Ann Thorac Surg 2012; 93: 79–86.
54. Hermans H, Herijgers P, Holvoet P et al. Statins for calcific aortic valve stenosis: into oblivion after SALTIRE and SEAS? An extensive review from bench to bedside. Curr Probl Cardiol 2010; 35 (6): 284–306.
55. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. Eur Heart J 1988; 9 (Suppl. E): 57–64.

56. Ikeda T, Matsuda K, Itoh H et al. Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular end-systolic wall stress in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 1997; 133: 307–14.
57. Jian B, Jones PL, Li Q et al. Matrix metalloproteinase-2 is associated with tenascin-C in calcific aortic stenosis. *Am J Pathol* 2001; 159: 321–7.
58. Jian B, Narula N, Li QY et al. Progression of aortic valve stenosis: TGF- β 1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 457–65.
59. Jimenez-Candil J, Bermejo J, Yotti R et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive patients with aortic valve stenosis: a drug withdrawal study. *Heart* 2005; 91 (10): 1311–8.
60. John AS, Dill T, Brandt RR et al. Magnetic resonance to assess the aortic valve area in aortic stenosis: how does it compare to current diagnostic standards? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 519–26.
61. Kaden JJ, Dempfle CE, Grobholz R et al. Interleukin-1 β promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis. *Atherosclerosis* 2003; 170: 205–11.
62. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM et al. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1988; 61: 123–30.
63. Kocher MS, Bolek G, Kalbfleisch JH. A 52-week comparison of lisinopril, hydrochlorothiazide, and their combination in hypertension. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 373–7.
64. Leduc JJ, Madonna O, Gressin V. Evaluation of lisinopril and lisinopril–hydrochlorothiazide combination in mild to moderate arterial hypertension. *Therapie* 1994; 49 (1): 17–22.
65. Lee YS, Chou YY. Endothelial alterations and senile calcific aortic stenosis: an electron microscopic observation. *Proc Natl Sci (Counc Repub China) Part B* 1997; 21: 137–43.
66. Lindroos M, Tilvis R, Heikkilä KJ. Calcific degeneration of the aortic valve in old age: is the development of flow obstruction predictable? *J Intern Med* 1996; 239: 269–73.
67. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1220–5.
68. Lindroos M, Kupari M, Valanne J et al. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* 1994; 15: 865–70.
69. Mehta J, Lopez LM, Thorman AD. Lisinopril versus lisinopril plus hydrochlorothiazide in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61 (10): 803–6.
70. Messika-Zeitoun D, Aubry MC, Deltant D et al. Evaluation and clinical implications of aortic valve calcification measured by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2004; 110: 356–62.
71. Miller E. Introduction to lisinopril–hydrochlorothiazide combination. *J Hum Hypertens* 1991; 5: 49–51.
72. Miller JD, Weiss RM, Heistad DD. Calcific aortic valve stenosis: methods, models, and mechanisms. *Circ Res* 2011; 27 (108) [11]: 1392–412.
73. Mobler ER, Sheridan MJ, Nichols R et al. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors – a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol* 1991; 14: 995–9.
74. Mobler ER, Gannon F, Reynolds C et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001; 103: 1522–8.
75. Mönckeberg JG. Der normale histologische Bau und die Sklerose Aortenklappen. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin* 1904; Bd. 176: S472–96.
76. Nadir MA, Wei L, Elder DH et al. Impact of renin-angiotensin system blockade therapy on outcome in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 2 (58) [6]: 570–6.
77. Ngo DT, Stafford I, Sverdlow AL. Ramipril retards development of aortic valve stenosis in a rabbit model: mechanistic considerations. *Br J Pharmacol* 2011; 162 (3): 722–32.
78. Novaro GM, Sachar R, Pearce GL et al. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation* 2003; 108: 1804–8.
79. Novaro GM, Aronow HD, Mayer-Sabik E. Plasma homocysteine and calcific aortic valve disease. *Heart* 2004; 90: 802–3.
80. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM et al. Apolipoproteins B, (a) and E accumulate in the morphologically early lesion of «degenerative» valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 523–32.
81. O'Brien KD, Shaville DM, Caulfield MT et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002; 106: 2224–30.
82. Olsen MH, Wachtkell K, Bella JN et al. Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy). *Am J Cardiol* 2005; 95: 132–6.
83. Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A et al. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1162–70.
84. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1218–22.
85. Ortlepp JR, Schmitz F, Mevissen V et al. The amount of calcium-deficient hexagonal hydroxyapatite in aortic valves is influenced by gender and associated with genetic polymorphisms in patients with severe calcific aortic stenosis. *Eur Heart J* 2004; 25 (6): 514–22.
86. Otto CM, Pearlman AS, Gardner CL. Hemodynamic progression of aortic stenosis in adults assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 545–50.
87. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD et al. Characterization of the early lesion in «degenerative» valvular aortic stenosis: histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90: 844–53.
88. Otto CM, Burwash IG, Legget ME et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95: 2262–70.
89. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341: 142–7.
90. Otto CM. Calcific aortic valve disease: new concepts. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 22: 276–84.
91. Pachulski RT, Chan KL. Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and follow-up by Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1993; 69: 237–40.
92. Parolari A, Tremoli E, Cavallotti L. Do statins improve outcomes and delay the progression of non-rheumatic calcific aortic stenosis? *Heart* 2011; 97 (7): 523–9.
93. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1012–7.
94. Peltier M, Trojette F, Sarano ME et al. Relation between cardiovascular risk factors and nonrheumatic severe calcific aortic stenosis among patients with a three-cuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2003; 91: 97–9.
95. Perrotta I, Russo E, Camastra C et al. New evidence for a critical role of elastin in calcification of native heart valves: immunohistochemical and ultrastructural study with literature review. *Histopathology* 2011; 59: 504–13.
96. Poggianti E, Venneri L, Chubuchny V et al. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 136–41.
97. Qi W, Matbisen P, Kjekshus J et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001; 142: 725–32.
98. Rafeyiyan S, Mojtahedzadeh S, Hekmat M et al. Supravalvular and valvular aortic stenosis in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Med Princ Pract* 2007; 16 (4): 315–7.
99. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003; 6 (107) [17]: 2181–4.
100. Rajamannan NM. Bicuspid aortic valve disease: the role of oxidative stress in Lrp5 bone formation. *Cardiovasc Pathol* 2011; 20 (3): 168–76.
101. Reisin E, Weir MR, Falkner B et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension* 1997; 30: 140–5.
102. Roger VL, Tajik AJ, Bailey KR et al. Progression of aortic stenosis in adults: new appraisal using Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1990; 119: 331–8.
103. Rosenbek R, Binder T, Porenta G et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 611–7.
104. Satta J, Melkko J, Pollanen R et al. Progression of human aortic valve stenosis is associated with tenascin-C expression. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 96–101.
105. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630–4.
106. Strickberger SA, Schulman SP, Hutchins GM. Association of Paget's disease of bone with calcific aortic valve disease. *Am J Med* 1987; 82: 953–6.
107. Sugibara N, Matsuzaki M. The influence of severe bone loss on mitral annular calcification in postmenopausal osteoporosis of elderly Japanese women. *Jpn Circ J* 1993; 57: 14–26.
108. Thiago L, Tsuj SR, Atallah AN et al. Statins for progression of aortic valve stenosis and the best evidence for making decisions in health care. *Sao Paulo Med J* 2011; 6 (129) [1]: 41–5.
109. Turina J, Hess O, Sepulcri F et al. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J* 1987; 8: 471–83.
110. Urena P, Malergue MC, Goldfarb B et al. Evolutionary aortic stenosis in hemodialysis patients: analysis of risk factors. *Nephrologie* 1999; 20: 217–25.
111. Wallby L, Janerot-Sjöberg B, Steffensen T et al. T lymphocyte infiltration in non-rheumatic aortic stenosis: a comparative descriptive study between tricuspid and bicuspid aortic valves. *Heart* 2002; 88: 348–51.
112. Warren BA, Yong JLC. Calcification of the aortic valve: its progression and grading. *Pathology* 1997; 29: 360–8.

Тактика ведения пожилых больных с ишемической болезнью сердца.

Акцент на цитопroteкцию

И.А.Комиссаренко, О.М.Михеева

ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы

Распространенность стенокардии, инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности, артериальной гипертензии (АГ) и безболевой ишемии миокарда повышается с возрастом. Стабильная стенокардия встречается у 15–25% людей старше 70 лет. Показатели смертности при остром ИМ, нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности и нарушениях ритма значительно выше в популяции пожилых людей. Более чем в 50% случаев смерть лиц после 65 лет наступает от осложнений ишемической болезни сердца (ИБС).

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у людей пожилого возраста протекают тяжелее, чаще ведут к осложнениям, смертельному исходу, в каждом последующем пятилетии возраста смертность увеличивается на 100 тыс. населения в 2–2,5 раза.

При анализе симптомов заболеваний у лиц пожилого возраста и оценке состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) необходимо учитывать большое количество анатомических и физиологических изменений, возникающих в течение жизни.

В процессе старения ССС претерпевает сложные морфофункциональные изменения. К возрастным изменениям в ССС можно отнести снижение активности симпатoadренальной системы, уменьшение чувствительности β -адренорецепторов к симпатическим влияниям, морфологические изменения артериол с утолщением их стенки и сужением просвета, увеличение соотношения коллагена к эластину в сосудистой стенке с увеличением их ригидности в миокарде с развитием диастолической дисфункции, снижение способности сосудов к эндотелийзависимой релаксации, уменьшение сердечного выброса, метаболические изменения миокарда, уменьшение емкости сосудистого русла, объема циркулирующей крови.

Течение ИБС у пожилых имеет свои особенности. Это большая распространенность нетипичных форм заболевания, высокая частота безболевой ишемии миокарда, сочетание с АГ, наличие сопутствующих заболеваний – сахарного диабета (который имеет тенденцию способствовать скрытому течению ишемии миокарда), анемии, гипотиреоза, хронической обструктивной болезни легких, деформирующего остеоартроза, – высокая частота поражения других сосудистых бассейнов (сонных артерий, сосудов нижних конечностей и др.).

Особенности диагностики

При подозрении на ИБС (стенокардию) у пожилых пациентов особое значение приобретает тщательный сбор анамнеза, принимая во внимание нарушения памяти, трудности в общении, малоподвижность, повышенную распространенность атипичной формы стенокардии. Нередко эквивалентом стенокардии может быть одышка. Желательно знакомство с имеющейся медицинской документацией: амбулаторными картами, выписками из истории болезни, предыдущими электрокардиограммами, а также с перечнем принимаемых лекарственных средств. У лиц пожилого воз-

раста при эхокардиографии важно оценить состояние клапанного аппарата, и прежде всего аортального клапана, так как аортальный стеноз значительно усугубляет течение ИБС.

Значение нагрузочных проб в диагностике ИБС у пожилых ограничено. Во-первых, людям пожилого возраста из-за наличия сопутствующих заболеваний легких, опорно-двигательного аппарата, детренированности трудно выполнять физическую нагрузку (ФН) на тредмиле и велоэргометрическую пробу до субмаксимальной частоты сердечных сокращений. Во-вторых, исходные изменения комплекса *QRST* у пожилых иногда затрудняют интерпретацию индуцированной ФН динамики электрокардиографии, например, на фоне длительного приема сердечных гликозидов. Поэтому, если опрос и физикальное обследование не позволяют со всей определенностью поставить пожилому человеку диагноз ИБС, целесообразно назначение нагрузочных визуализирующих тестов: эхокардиографии с фармакологической пробой, чреспищеводной электростимуляции, сцинтиграфии миокарда, при которых влияние гипервентиляции и ФН на опорно-двигательный аппарат минимально. При плановых инвазивных исследованиях риск осложнений у пожилых повышен незначительно, поэтому возраст не должен служить препятствием для направления больного на коронароангиографию.

Ранее считалось, что влияние **медикаментозного вмешательства** на прогноз жизни в пожилом возрасте невелико и можно говорить лишь о симптоматическом лечении ССЗ у пожилых и старых больных. Между тем крупные клинические исследования убедительно свидетельствуют, что возраст больного не является препятствием к активному медикаментозному и хирургическому лечению многих ССЗ: ИБС, АГ, стенозирующего атеросклероза магистральных артерий, нарушений ритма сердца. Учитывая, что абсолютный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пожилых выше, лечение ССЗ у них даже эффективнее, чем у лиц молодого и среднего возраста.

Выделяют две главные цели в лечении больных со стабильной стенокардией. Первая – это улучшение прогноза путем профилактики развития ИМ и смерти (снижение частоты острых тромботических событий и риска развития сердечной дисфункции). Вторая цель – минимизация или устранение симптомов болезни (антиангинальная терапия и инвазивное лечение).

Медикаментозная терапия ИБС включает в себя применение антитромбоцитарных препаратов, липидоснижающих, антиангинальных (антиишемических) средств и миокардиальных цитопротекторов.

Антитромбоцитарные препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел)

Прием антитромбоцитарных средств является обязательным компонентом лечения ИБС. Основным антитромбоцитарным препаратом остается ацетилсалициловая кислота (АСК), в основе антитромбоцитарно-

го действия которой лежит ингибирование циклооксигеназы и синтеза тромбоцитарного тромбоксана А₂. Эффективность этого препарата доказана в многочисленных многоцентровых исследованиях [1–3]. Доза АСК должна быть минимально эффективной, чтобы обеспечить баланс между терапевтическим действием и возможными желудочно-кишечными побочными эффектами. Оптимальная доза АСК составляет 75 мг/сут. Длительный регулярный прием АСК больными со стенокардией, особенно перенесшими ИМ, снижает риск развития повторного ИМ в среднем на 23%.

Препаратом, составляющим реальную альтернативу АСК, является блокатор рецепторов аденозиндифосфата тромбоцитов клопидогрел [4]. Для больных пожилого возраста важен низкий риск развития кровотечений при приеме клопидогрела, поскольку распространенность ССЗ в этой возрастной группе в несколько раз превышает аналогичный показатель для среднего возраста, а риск развития побочных эффектов при длительной терапии выше в несколько десятков раз [5, 6]. Вместе с тем, несмотря на наличие показаний к применению и очевидные преимущества, применение клопидогрела в старшей возрастной группе ограничено.

Гиполипидемические средства

К настоящему времени нет сомнений в том, что снижение уровня холестерина (ХС) плазмы при высоком риске осложнений ИБС сопровождается значительным уменьшением риска ССО, в том числе фатальных, а также снижением общей смертности. Среди всех методов лекарственной терапии ингибиторы редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А (статины) наиболее эффективно снижают как уровень ХС, так и риск ССО.

Терапию статинами лучше начинать с дозы 5–20 мг/сут (в зависимости от выбранного статина) и титровать ее до той, при которой удастся достичь целевого уровня ХС липопротеинов низкой плотности до 2,0–2,5 ммоль/л в зависимости от степени риска.

Если статины плохо переносятся и не позволяют добиться контроля уровня липидов, то возможно снижение дозы и присоединение ингибитора всасывания ХС – эзетимиба. В настоящее время известно, что применение эзетимиба дает дополнительное снижение ХС липопротеинов низкой плотности, однако приводит ли это к снижению риска ССО, требует уточнения.

Статины снижают частоту развития ИМ приблизительно на 20% и частоту всех сосудистых событий, включая мозговые, – на 15–25%. Частота побочных явлений, вызываемых статинами, в пожилом возрасте не увеличивается, однако, поскольку степень риска выше, польза профилактики ССЗ значительно выше по сравнению с более молодым контингентом. Поэтому указания о лечении статинами распространяются на все возрастные группы, и следует добиваться снижения концентраций ХС до уровней-целей также и у пожилых людей. В скандинавском исследовании 4S, которое включало свыше 4 тыс. больных, принимавших симвастатин, 1021 больной был в возрасте старше 65 лет, т.е. пациенты этой возрастной группы составляли 23% общего числа наблюдаемых. Лечение симвастатином получали 50% обследованных, остальные больные получали плацебо. Авторы исследования выявили, что статины так же эффективны в лечении пациентов старше 65 лет, как и в лечении более молодых больных. Американское общество кардиологов рекомендовало проводить лечение пожилых людей статинами, поскольку в их возрасте

лечение, бесспорно, приносит более ощутимую пользу в сравнении с более молодыми возрастными группами.

Однако положительное воздействие статинов у лиц старшего возраста снижением риска только коронарных событий не ограничивается. Анализ результатов крупных исследований (большинство из них ретроспективные) показал, что эти средства способны уменьшить и риск возникновения цереброваскулярных событий, в том числе инсультов. Как известно, наряду с ИБС эти события – важнейшая причина инвалидизации пожилых людей [7].

Клинические показания к назначению статинов при стабильной ИБС:

постинфарктный кардиосклероз, инсульт в анамнезе, сахарный диабет, атеросклероз периферических артерий, пожилой возраст.

Больным со сниженным ХС липопротеинов высокой плотности, повышенным уровнем триглицеридов, имеющим сахарный диабет или метаболический синдром, показано назначение фибратов. Возможно совместное назначение статинов и фибратов (в первую очередь фенофибрат), однако при этом следует контролировать уровень креатинфосфокиназы в крови. Возможно также использование другого гиполипидемического препарата – никотиновой кислоты замедленного высвобождения.

У больных, перенесших ИМ, присоединение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ЖК) в дозе 1 г улучшает прогноз и снижает риск внезапной смерти.

β-Адреноблокаторы

В многочисленных исследованиях было показано, что β-адреноблокаторы (β-АБ) существенно снижают вероятность внезапной смерти, повторного ИМ и увеличивают продолжительность жизни у больных, перенесших ИМ. В настоящее время очевидно, что предпочтение следует отдавать селективным β-АБ, эффективность которых была доказана в крупных клинических исследованиях. Такие данные были получены при использовании бисопролола, метопролола замедленного высвобождения, небиволола, карведилола.

Доказано, что повышенное артериальное давление увеличивает темпы развития атеросклероза, является одним из главных факторов риска ИБС, поэтому эти две нозологические формы часто протекают в виде сопутствующих заболеваний (стенокардия, ИМ, аритмия), что повышает риск развития осложнений и летального исхода.

Для лечения больных с ИБС наиболее обоснован выбор кардиоселективных препаратов, которые в отличие от неселективных в меньшей степени усиливают периферический вазоспазм, преимущественно блокируя β₁-адренорецепторы сердца. β-АБ достоверно уменьшают частоту и продолжительность «немых» и болевых эпизодов ишемии миокарда при ИБС.

В многоцентровых контролируемых исследованиях доказан благоприятный эффект β-АБ и тиазидных диуретиков на выживаемость больных АГ старших возрастных групп. Подтверждена способность этих препаратов тормозить развитие и даже вызывать регресс гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Признаки сердечной недостаточности или перенесенный ИМ – абсолютные показания к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) при ИБС. При плохой переносимости этих препаратов их заменяют на блокаторы рецепторов ангиотензина. Международные контролируемые исследования дали неоднозначные результаты: если в иссле-

дованиях HOPE и EUROPA, в которых использовали, соответственно, рамиприл и периндоприл, было доказано положительное влияние этих препаратов на вероятность возникновения ССО, то в исследованиях QUIET и PEACE, в которых использовали, соответственно, квинаприл и трандолаприл, четкого влияния этих препаратов на течение ИБС доказать не удалось. По-видимому, профилактическое действие при хронической ИБС способны оказывать не все ИАПФ.

Применение ИАПФ целесообразно у больных со стенокардией в сочетании с АГ, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, бессимптомной дисфункцией ЛЖ или перенесенным ИМ. При отсутствии последних следует взвешивать ожидаемую пользу лечения и затраты/риск побочных эффектов [8].

Антагонисты кальция

В настоящее время нет данных, подтверждающих благоприятное влияние антагонистов кальция (АК) на прогноз у больных со стабильной ИБС, хотя препараты этой группы, снижающие частоту сердечных сокращений (верапамил), могут быть альтернативой β-АБ (в случае их плохой переносимости) у больных, перенесших ИМ и не имеющих дисфункции ЛЖ. Антиангинальным действием обладают две подгруппы АК – дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.) и недигидропиридины (верапамил и дилтиазем). АК широко используются при стабильной стенокардии. Снижая частоту приступов стенокардии и повышая толерантность к нагрузкам, АК существенно улучшают качество жизни больных [9].

Нитраты

В настоящее время применяют три препарата этой группы: нитроглицерин, изосорбида динитрат и изосорбида-5-мононитрат. Принципиальных различий в их фармакологическом действии нет. Более важна классификация нитратов на лекарственные формы короткого действия (до 1 ч), умеренного пролонгированного действия (до 6 ч) и значительного пролонгированного действия (от 6 до 16, иногда до 24 ч). Нитраты обладают выраженным антиангинальным действием (по крайней мере не уступающим другим классам антиангинальных средств), однако при их регулярном приеме этот эффект может ослабевать или даже исчезать (развитие привыкания или толерантности). Нитраты в клинической практике назначают только прерывисто, таким образом, чтобы обеспечить в течение суток период, свободный от действия препарата (этот период должен составлять не менее 6–8 ч, его, как правило, создают в ночное время, когда в действии нитратов нет необходимости). Прерывистый прием нитратов обеспечивают назначением лекарственных форм значительно пролонгированного действия 1 раз в сутки утром или лекарственных форм умеренно пролонгированного действия 2 раза в сутки, не назначая их на ночь.

Нитратоподобным действием и, следовательно, антиангинальным эффектом обладает молсидомин. Препарат может быть использован для профилактики приступов стенокардии.

Представитель нового класса антиангинальных препаратов – ингибиторы I_f-каналов клеток синусового узла – ивабрадин показал достаточно выраженный антиангинальный эффект. Этот препарат рекомендуется больным с противопоказаниями к β-АБ или при невозможности их применения из-за побочных эффектов. Появились данные о возможном усилении антиишемического эффекта при добавлении ивабрадина к β-АБ в случае безопасности этой комбинации.

Антиангинальную терапию считают эффективной, если удастся полностью устранить стенокардию или перевести больного в I функциональный класс из

более высокого при сохранении хорошего качества жизни. Если лечение не позволяет добиться уменьшения симптомов, то целесообразно оценить возможность проведения реваскуляризации миокарда. Она также оправдана, если пациенты отдают предпочтение активному вмешательству перед фармакотерапией.

Миокардиальные цитопротекторы

Применение традиционных антиишемических средств имеет определенные ограничения и противопоказания, а также побочные эффекты. По-видимому, это связано с тем, что возможности терапии по этому направлению ограничены условиями функционирования миокарда при ишемии, наличием других адаптационно-дезадаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты (КМЦ) и миокард в целом [10].

На биохимическом уровне ИБС представляет собой несоответствие между уровнем потребления миокардом кислорода (субстрат окислительного фосфорилирования для образования аденозинтрифосфата – АТФ) и объемом его доставки коронарным кровотоком, а также нарушением β -окисления свободных ЖК (СЖК) в митохондриях КМЦ. Дисбаланс между потребностью кислорода при окислении глюкозы и СЖК в сторону последних приводит к накоплению в митохондриях КМЦ большого количества недоокисленных активных форм СЖК, в результате чего еще больше усугубляется разобщение окислительного фосфорилирования, формируется внутриклеточный ацидоз, увеличивается проницаемость клеточных мембран и, как следствие, нарушается сократимость сердечной мышцы. Если ишемия сохраняется более продолжительное время, то наступает повреждение митохондриальных мембран, активизация лизосомальных ферментов и гибель КМЦ.

Особый интерес представляют лекарственные средства метаболического действия, целенаправленно влияющие на обменные процессы при гипоксии.

В последнее время возрос интерес к метаболическому направлению в лечении стабильных форм ИБС. Метаболическая терапия направлена на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии. Нормализация энергетического метаболизма в КМЦ является важным и перспективным подходом к лечению больных с ИБС.

Цитопroteкция может осуществляться по следующим направлениям:

- торможение окисления СЖК (триметазидин, ранолазин);
- усиление поступления глюкозы в миокард (распор глюкоза – натрий – инсулин);
- стимуляция окисления глюкозы (L-карнитин);
- восполнение запасов макроэргов (фосфокреатин);
- улучшение трансмиокардиального транспорта NAD^+/NADH (аминокислоты);
- открытие K^+ -АТФ-каналов (никорандил).

В настоящее время наиболее изученным из миокардиальных цитопротекторов препаратом с доказанным антиангинальным и антиишемическим действием является **триметазидин**, реализующий свое влияние на клеточном уровне и воздействующий непосредственно на ишемизированные КМЦ. Высокая эффективность триметазидина в лечении ИБС объясняется его прямым цитопротекторным антиишемическим действием. Триметазидин входит в американские, европейские и российские рекомендации по лечению пациентов со стабильной стенокардией. В 2007 г. препарат вошел в европейские рекомендации по вторичной профилактике у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Механизм действия триметазидина связан:

- с ингибированием 3-кетонацил-коэнзим-А-тиолазы, приводящим к снижению β -окисления ЖК и стимуляции окисления глюкозы;
- с оптимизацией функции миокарда в условиях ишемии за счет снижения продукции протонов и ограничения внутриклеточного накопления Na^+ и Ca^{2+} ;
- с ускорением обновления мембранных фосфолипидов и защитой мембран от повреждающего действия длинноцепочечных ацильных производных.

Указанные процессы помогают сохранить в КМЦ необходимый уровень АТФ, снизить внутриклеточный ацидоз и избыточное накопление ионов кальция.

Таким образом, противоишемическое действие триметазидина осуществляется на уровне миокардиальной клетки за счет изменения метаболических превращений, что позволяет клетке повысить эффективность использования кислорода в условиях его сниженной доставки и таким образом сохранить функции КМЦ [11].

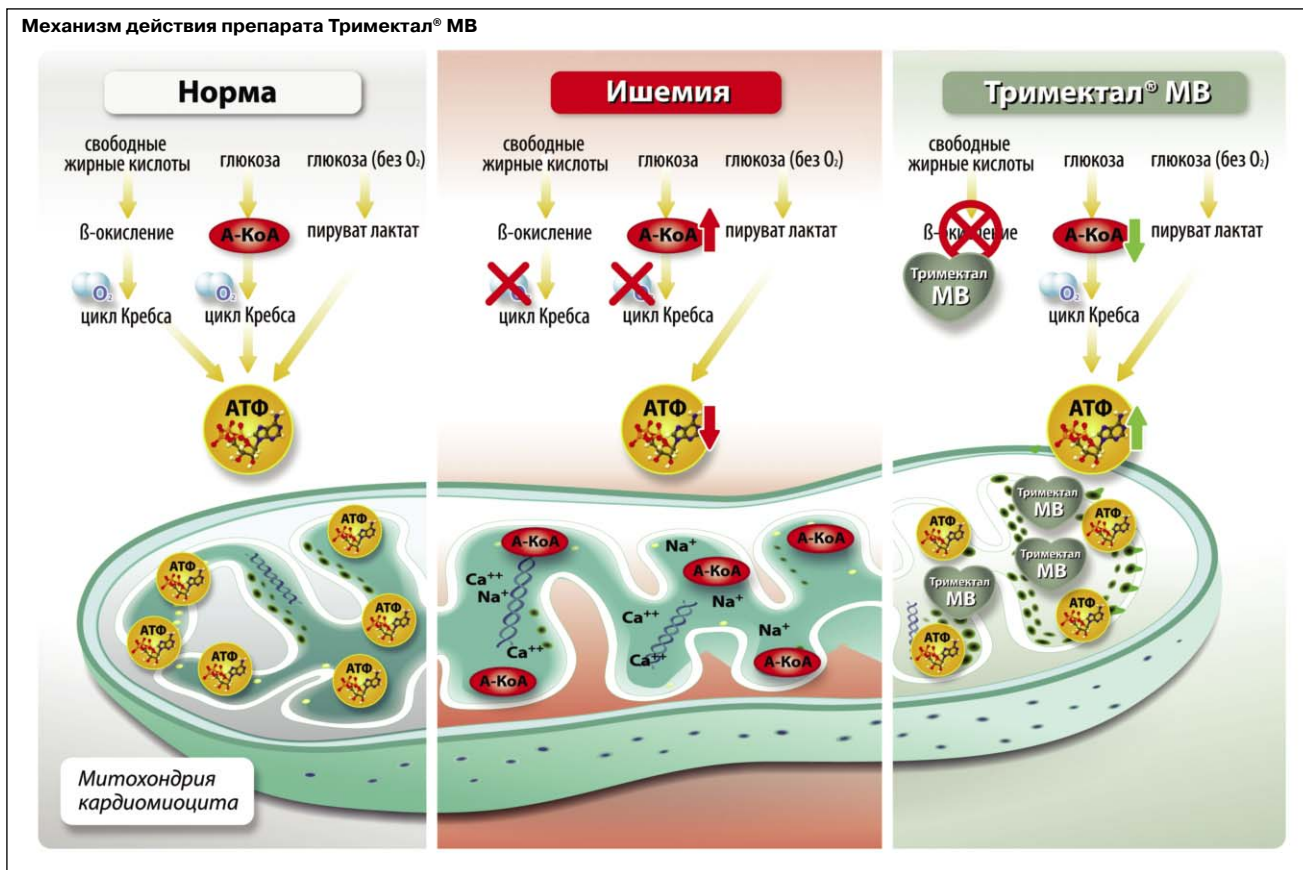
Триметазидин может быть назначен на любом этапе лечения стенокардии в составе комбинированной антиангинальной терапии для усиления эффективности β -АБ, АК и нитратов у больных, имеющих:

- впервые выявленную стенокардию напряжения;
- дисфункцию ЛЖ;
- хроническую сердечную недостаточность (ХСН);
- сахарный диабет;
- синдром слабости синусового узла;
- выраженные побочные эффекты на фоне лечения антиангинальными препаратами;
- в случае, когда традиционные антиангинальные препараты вызывают побочные эффекты;
- при невозможности достичь терапевтического эффекта гемодинамическими антиангинальными препаратами, – а также у лиц пожилого возраста.

Важными моментами являются отсутствие противопоказаний, лекарственной несовместимости, а также хорошая переносимость препарата. Нежелательные реакции возникают очень редко и всегда слабо выражены. Это позволяет применять триметазидин лицам пожилого возраста, при наличии сахарного диабета и других сопутствующих заболеваний [11].

Нормализация энергетического метаболизма в КМЦ также является чрезвычайно важным и перспективным подходом к лечению больных с ИБС, осложнившейся развитием ХСН. Добавление к традиционной терапии больных с ХСН метаболического препарата триметазидина позволяет добиться более выраженной динамики клинических проявлений заболевания и явного улучшения морфофункциональных параметров сердца. Наряду с антиангинальными и антиишемическими эффектами триметазидин оказывает положительное влияние на сократительную функцию миокарда ЛЖ и снижает эктопическую активность сердца за счет уменьшения электрической нестабильности ишемизированного миокарда [11].

Исследование ТРИМИ показало, что лечение триметазидином (Тримектал) приводит к уменьшению выраженности совокупности ишемических расстройств (кардиальных и экстракардиальных) у больных с распространенными и клинически выраженными проявлениями атеросклероза в большинстве случаев. Следует подчеркнуть дополнительные преимущества изучавшегося препарата: он хорошо переносится, в том числе в составе разнообразных лекарственных комбинаций, и благоприятно влияет на качество жизни больных. Исследование ТРИМИ носило пилотный, открытый характер, в нем отсутствовала контрольная группа пациентов. Тем не менее оно выявило перспективность применения препарата Тримектал (триметазидин) для коррекции множественных ишемиче-



ских синдромов, в том числе и экстракардиальных (в частности, дисциркуляторной энцефалопатии) [12]. Механизм действия препарата Тримектал МВ приведен на рисунке.

В ряде работ указывались данные о благоприятном воздействии препарата в случае ишемии головного мозга. Симптом головокружения часто встречается у больных пожилого и старческого возраста и может проявляться при целом ряде заболеваний и патологических состояний, таких как АГ, атеросклероз и др.

На практике головокружение чаще всего бывает обусловлено периферическим и центральным кохлеовестибулярным синдромом ишемического характера, т.е. острой или хронической ишемией разных отделов большого мозга, мозжечка, ствола мозга или лабиринта (внутреннего уха). Ишемия головного мозга и лабиринта чаще возникает вследствие гемодинамической недостаточности кровообращения в вертебрально-базилярной системе у пациентов с АГ и атеросклерозом, патологией брахиоцефальных и интракраниальных артерий [13].

Так, например, применение Тримектала с оценкой динамики субъективных симптомов, неврологической симптоматики при дисциркуляторной энцефалопатии показало достоверное положительное влияние на регресс таких симптомов, как головная боль, общая слабость, нарушение сна, снижение работоспособности, утомляемость. Кроме того, 16 (57,1%) больных отмечали стабильную нормализацию цифр артериального давления на фоне сочетанной с Тримекталом гипотензивной терапии. Препарат также способствовал восстановлению гемодинамики с регрессом артериальной и венозной дисциркуляции. Полученные данные позволяют рекомендовать этот препарат с целью лечения и профилактики развития хронической недостаточности мозгового кровообращения [14].

Опыт применения Тримектала у больных с кохлеовестибулярными синдромами продемонстрировал отчетливый положительный клинический эффект: уменьшилась выраженность головокружения, обуслов-

ленного ишемическими кохлеовестибулярными синдромами центрального и периферического характера. При этом субъективные ощущения больных подкреплялись положительной динамикой состояния вестибулярной функции, выявляемой при повторном отоневрологическом обследовании. Благоприятное терапевтическое действие препарата, наиболее вероятно, обусловлено улучшением микроциркуляции внутреннего уха на фоне стабилизации параметров центральной гемодинамики. Полученный исследователями опыт позволяет рекомендовать Тримектал для широкого применения у больных с головокружениями сосудистого генеза в госпитальной и амбулаторной практике [13, 15].

Таким образом, четкое представление о патофизиологических механизмах повреждения миокардиальных клеток в условиях ишемии и гипоксии, в основе которых лежат метаболические нарушения, обуславливают необходимость включения антиоксидантов и антигипоксантов в комплексную терапию стабильных форм ИБС.

Литература

1. Korkushko OV, Sarkisov KG, Lisnevskaya VYu. Peculiarities of platelets morphological and functional state in persons of senior age groups. Abstract book of III International Congress of pathophysiology (Finland). 1998; p. 57.
2. Lakatta E. Cardiovascular aging without a clinical diagnosis. Dialogues Cardiovasc Med 2001; 6 (2): 67–96.
3. Neal B, Chapman N, Patel A. Managing the global burden of cardiovascular disease. Eur Heart J 2002; 4 (Suppl. F): 2–6.
4. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. Br Med J 2002; 324: 71–86.
5. Коркушко О.В., Коваленко А.Н. Система свертывания крови при старении. К: Здоров'я, 1988.
6. Lakatta E. Cardiovascular aging without a clinical diagnosis. Dialogues Cardiovasc Med 2001; 6 (2): 67–96.
7. Доброджигинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Статины: достижения и новые перспективы. РМЖ Кардиология. 2001; 18: 758–64.
8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010.

9. Карпов ЮА, Сорокин ЕВ. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. М., 2003.
10. Яльмов АА, Задионченко ВС, Шехян ГГ. Применение миокардиального цитопротектора мельдония в терапии ишемической болезни сердца с коморбиднойотягощенностью. *Cons. Med.* 2013; 15 (10): 152–6.
11. Морозова ТЕ. Метаболические лекарственные средства в кардиологической практике. *Лечащий врач.* 2008; 6: 48–51.
12. Гришкин ЮН, Новикова ТН, Тюрин ТВ, Клочева ЕГ. Эффективность коррекции Трифекталом множественных ишемических синдромов, связанных с атеросклерозом.

- Результаты многоцентрового исследования ТРИМИ. *РМЖ. Кардиология.* 2007; 9: 718–23.
13. Алексеева Н.С., Веселаго О.В., Реброва О.Ю. Опыт применения триметазидина у больных с кохлеовестибулярными синдромами. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2007; 3: 19–22.
14. Клочева Е.Г., Фомина Е.Б., Комяхов А.В. Применение Трифектала в терапии хронической недостаточности мозгового кровообращения. *РМЖ. Неврология. Психиатрия.* 2009; 11: 742–8.
15. Житникова Л.М. Триметазидин в метаболической терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ. Кардиология.* 2012; 14: 718–23.

Влияние разных вариантов полиморфизмов генов на развитие ишемического инсульта в московской популяции

В.Н.Шишкова, А.Ю.Ременник, О.Н.Бутаева, В.В.Валева, В.М.Шкловский, Ю.А.Фукалов
ГБУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва

Ежегодная смертность от инсультов в России – одна из наиболее высоких в мире. Показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличились за последние 10 лет более чем на 30%. Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составляет 34,6%, а в течение года умирают примерно 1/2 заболевших. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения, 1/3 перенесших его больных нуждаются в посторонней помощи, еще 20% – не могут самостоятельно ходить, лишь каждый пятый может вернуться к трудовой деятельности. Инсульт накладывает особые обязательства на членов семьи больного, значительно снижая их трудовой потенциал, и ложится тяжелым социально-экономическим бременем на общество в целом [1].

Ишемический инсульт (ИИ) является сложным многофакторным заболеванием с возможным наследственным компонентом. Традиционные модифицируемые факторы риска ИИ представлены в табл. 1. Эпидемиологические исследования показали, что в развитии ИИ важную роль также играют наследственные генетические факторы. Показана ассоциация полиморфных вариантов генов с риском развития инсульта в разных популяциях, в том числе в России [2]. Многие исследования были сосредоточены на потенциальных генетических эффектах полиморфизмов генов аполипопротеина Е (АпоЕ) и метилтетрагидрофолатредуктазы (МТНFR) на риск возникновения ИИ. Тем не менее все еще существуют несоответствия полученных данных в разных популяциях по ассоциации полиморфизма генов АпоЕ и МТНFR с риском возникновения первого ИИ. В отличие от других регионов России московская популяция не была ранее изучена на предмет данных ассоциации и оценки шансов развития первого ИИ.

Целью настоящего исследования было изучение распространенности разных вариантов полиморфизмов генов АпоЕ и МТНFR в московской популяции, а также ассоциации с развитием ИИ.

Материалы и методы

В исследование вошли 440 пациентов: москвичи, проходившие лечение после перенесенного первого острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) – ИИ в Центре патологии речи и нейрореабилитации в 2010–2013 гг., и 225 здоровых добровольцев из московской популяции, которые составили контрольную группу.

Верификация типов перенесенного ОНМК у больных осуществлялась с помощью магнитно-резонансной томографии. В общей группе больных с ОНМК в соответствии с Международной классификацией болезней 9-го пересмотра учетными были следующие клинические формы и коды инсульта: 433 – инфаркт мозга неэмболический, 434 – инфаркт мозга вследствие тромбоэмболии сосудов, 435 – преходящие нарушения мозгового кровообращения. Мы использовали анкеты-опросники собственной разработки для полной оценки информации о всех участниках исследования. Содержание анкеты включало основную информацию о перенесенных заболеваниях, травмах, операциях, статус курения и употребление алкоголя, а также наследственный анамнез по инсульту и другим сердечно-сосудистым заболеваниям, наследственным соматическим и психическим заболеваниям. Невролог осуществлял осмотр всех пациентов, отобранных для участия в проекте, – госпитализированных и группу контроля. Критерии исключения из исследования: наличие мозговой аневризмы, болезнь Альцгеймера, деменция любого генеза или болезнь Паркинсона, перенесенная операция на головном мозге. От всех участников исследования или их законных представителей было получено письменное информированное согласие.

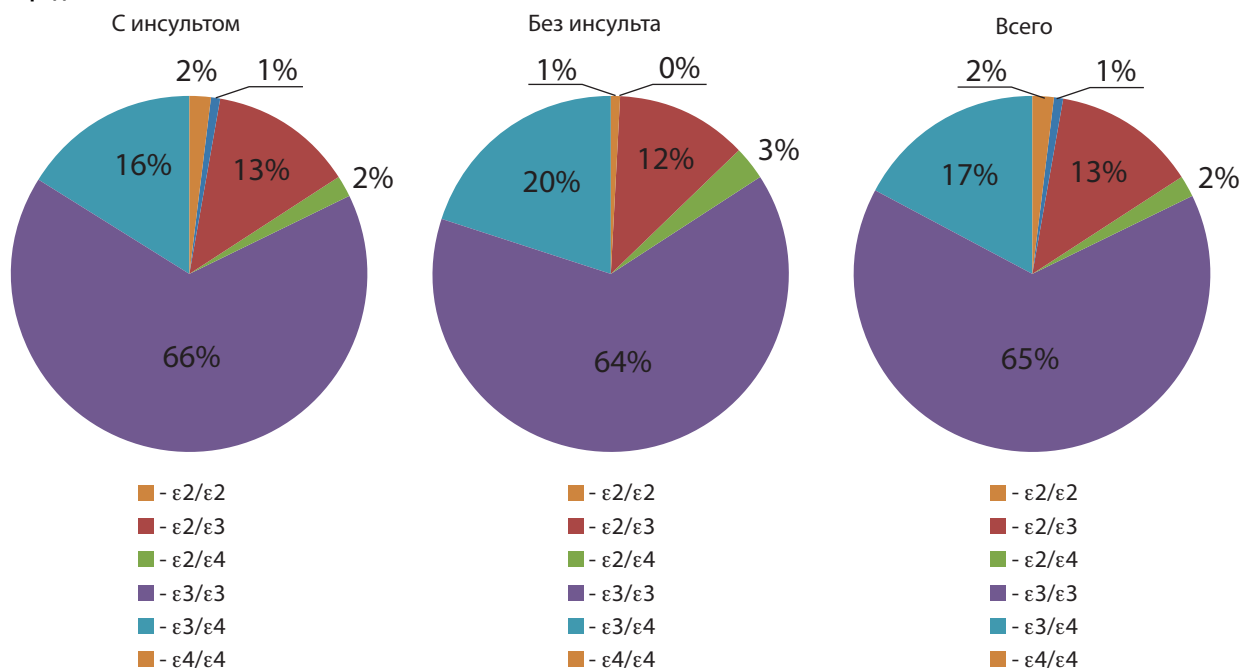
Всем участникам исследования проводился забор крови для генотипирования по методике J.Nixson и D.Vernier [3]. Ген АпоЕ размером 3,7 кб включает четыре экзона и расположен на хромосоме 19 [4]. В данной работе ген АпоЕ тестировался на наличие полиморфизма в позиции 3937C/T и 4075C/T. Эта замена азотистых оснований в ДНК определяет изменение в структуре аминокислотной последовательности белка и приводит к синтезу белка с аминокислотами цистеином или аргинином в положении 112 и 158. При этом формируются наиболее распространенные аллельные варианты: $\epsilon 2$ (Cys112, Cys158); $\epsilon 3$ (Cys112, Arg158) и $\epsilon 4$ (Arg112, Arg158) и формируемые ими генотипы: три гомозиготных ($\epsilon 4/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 2$) и три гетерозиготных ($\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 2/\epsilon 3$).

Ген МТНFR локализуется на коротком плече хромосомы 1 (1p36.3) и состоит из 11 экзонов [5]. Длина всего кодирующего региона составляет около 1980 пар нуклеотидов. Существует ряд аллельных вариантов этого гена, вызывающих тяжелую недостаточность фермента, но большинство этих вариантов редки. Практическое значение имеют два полиморфизма: С677Т в экзоне 4 и А1298С в экзоне 7, которые и были протестированы в данном исследовании.

Для статистической обработки данных применяли программу Statistica 6,0 для Windows. Распределение генотипов проверяли на отклонение от равновесия Харди–Вайнберга. Модель логистической регрессии была использована для оценки отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Таблица 1. Основные факторы риска ишемических цереброваскулярных заболеваний

Факторы риска	
Некорректируемые	Корректируемые
Пожилость и старческий возраст	Артериальная гипертония
Наследственная отягощенность	Курение
Перенесенные транзиторные ишемические атаки или ИИ	Заболевания сердца
	Атеросклеротический стеноз сонных и позвоночных артерий
	Гиперхолестеринемия
	Сахарный диабет

Распределение генотипов АпоЕ.**Результаты**

Средний возраст пациентов в группе ИИ составил $61,3 \pm 2,5$ года, в группе контроля – $66,1 \pm 3,9$. Распределения генотипов АпоЕ представлены на рисунке.

Как видно из представленных результатов, наиболее распространенной в обеих группах московской популяции (с ИИ и без такового) является аллель ϵ_3 , как у мужчин, так и у женщин, тогда как генотип ϵ_4/ϵ_4 встречается реже всего. Генотип ϵ_2/ϵ_2 был выявлен только в группе женщин, перенесших ИИ. ОШ развития первого ИИ в московской популяции в зависимости от генотипа АпоЕ представлено в табл. 2.

Не было найдено значимой связи между полиморфизмами гена АпоЕ и развитием ИИ в московской популяции. Далее при сравнении ОШ развития ИИ для разных генотипов АпоЕ достоверной разницы выявлено не было (ϵ_2/ϵ_2 против ϵ_3/ϵ_3 , ОШ 1,97, 95% ДИ

0,10–38,75; ϵ_2/ϵ_3 против ϵ_3/ϵ_3 , ОШ 1,09, 95% ДИ 0,54–2,22; ϵ_2/ϵ_4 против ϵ_3/ϵ_3 , ОШ 0,44, 95% ДИ 0,11–1,75; ϵ_3/ϵ_3 против ϵ_3/ϵ_4 , ОШ 1,18, 95% ДИ 0,62–2,25; ϵ_3/ϵ_3 против ϵ_4/ϵ_4 ОШ 0,97, 95% ДИ 0,16–6,02).

Распределение частот аллелей и генотипов МТНFR показано в табл. 3.

Гомозиготные минорные мутации в группе пациентов с ИИ составили для полиморфизма А1298С 11%, С677Т – 13%, в группах без инсульта – 7 и 10% соответственно. Не было найдено значимой связи между полиморфизмами гена МТНFR и развитием ИИ в московской популяции.

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования мы не обнаружили достоверной связи между разными вариантами аллельного полиморфизма генов АпоЕ и МТНFR и развитием ИИ в московской популяции, также не было обнаружено разницы в распространенности разных вариантов аллельного полиморфизма двух исследуемых генов в группе перенесших ИИ и здоровых людей. Результаты нашего исследования свидетельствуют о возможно более выраженном влиянии на риск развития ИИ традиционных модифицируемых факторов риска, что делает еще более значимым контроль за уровнем артериального

Таблица 2. Риск развития инсульта в зависимости от генотипа АпоЕ

ОШ* (95% ДИ)					
ε2/ε2	ε2/ε3	ε2/ε4	ε3/ε3	ε3/ε4	ε4/ε4
–	1,20 (0,74–1,95)	0,64 (0,24–1,69)	1,09 (0,78–1,52)	0,73 (0,49–1,11)	1,76 (0,42–7,26)

*ОШ наступления инсульта в указанном генотипе ко всей популяции.

Таблица 3. Частота аллелей и генотипов гена МТНFR

Полиморфизм МТНFR	n	Генотип	С инсультом, n	Частота, 95% ДИ, с инсультом	Без инсульта, n	Частота, 95% ДИ, без инсульта	ОШ	95% ДИ
А1298С	667	A/A	197	0,45 (0,40–0,50)	102	0,45 (0,38–0,51)	1,02	0,74–1,40
		A/C	193	0,44 (0,39–0,49)	110	0,48 (0,41–0,55)	0,85	0,62–1,17
		C/C	48	0,11 (0,08–0,14)	17	0,07 (0,05–0,12)	1,51	0,85–2,67
		A-аллель	587	0,67 (0,64–0,70)	314	0,69 (0,64–0,73)	0,93	0,73–1,19
		A-аллель	289	0,33 (0,30–0,36)	144	0,31 (0,27–0,36)	1,07	0,84–1,37
С677Т	488	C/C	152	0,50 (0,44–0,56)	85	0,46 (0,39–0,54)	1,16	0,81–1,68
		C/T	113	0,37 (0,31–0,43)	81	0,44 (0,37–0,52)	0,75	0,52–1,09
		T/T	39	0,13 (0,09–0,17)	18	0,10 (0,06–0,15)	1,34	0,75–2,40
		C-аллель	417	0,69 (0,65–0,72)	251	0,68 (0,63–0,73)	1,02	0,77–1,34
		T-аллель	191	0,31 (0,28–0,35)	117	0,32 (0,27–0,37)	0,98	0,71–1,30

Примечание: n – объем выборки, полученный для каждой группы пациентов.

давления, холестерина и массой тела пациента. Также требуется проведение дальнейших исследований по выявлению значимых ассоциаций других факторов риска с генетическими детерминантами ИИ.

Литература

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2007; 8: 4–10.

2. Боринская С.А., Калына Н.Р., Санина Е.Д. и др. Полиморфизм гена аполипопротеина Е в популяциях России и сопредельных стран. *Генетика*. 2007; 43 (10): 1434–9.

3. Hixson JE, Vernier DT. Restriction isotyping of human apolipoprotein E by gene amplification and cleavage with HhaI. *J Lipid Res* 1990; 31 (3): 545–8.

4. Davignon J, Gregg R, Sing C. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *J Davignon Arteriosclerosis* 1988; 8: 1–21.

5. Quéré I, Perneger TV et al. Red blood cell methylfolate and plasma homocysteine as risk factors for venous thromboembolism: a matched case-control study. *Lancet* 2002; 359: 747–52.

Значение популяционных исследований стабильной стенокардии в определении риска неблагоприятного прогноза, связанного с особенностями течения заболевания

Е.В.Соляник, Е.В.Елисеева, Б.И.Гельцер, Е.В.Ефищенко

ГБОУ ВПО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, Владивосток

В последнее время неуклонно возрастает интерес к эпидемиологическим исследованиям сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку изучение структуры факторов риска (ФР), способствующих развитию и прогрессированию этой патологии, а также распределения разных вариантов течения ишемической болезни сердца (ИБС) позволяет с большей точностью определить наиболее перспективные направления в диагностике, лечении и профилактике заболевания. Большинство российских клинических исследований ИБС и, в частности, стабильной стенокардии (СС) содержит значительную эпидемиологическую часть, которая официально указывается в протоколе исследования. Первым эпидемиологическим описанием популяции больных с СС были результаты проведенного в 2001 г. международного исследования ATP Survey (Angina Treatment Parrent). В российском сегменте этого исследования изучены течение, ФР и особенности терапии у 1653 больных с СС [1, 2]. Именно тогда стало понятно, что популяция больных с СС весьма разнородна. Значительные различия в течении, структуре ФР, тяжести заболевания и организации лечебных мероприятий были отмечены у пациентов, проживающих в России, и у больных с СС других европейских стран. Причина такой разнородности в большей степени заключалась в существенной разнице организационно-методических подходов к регистрации, наблюдению и лечению больных, обусловленной структурой системы здравоохранения в этих странах. Географический фактор не имел существенного значения, поскольку изучалась популяция больных, проживающих в Европе. В последующем довольно большое число исследователей обращались к изучению популяции больных с СС, в том числе с определением эпидемиологических особенностей этой категории больных [3–6]. Практически все исследования были проспективными, некоторые имели ретроспективную часть, обусловленную поставленными задачами, в большинстве из них проводилась рандомизация для последующего клинического наблюдения за группами пациентов и получения определенных выводов о влия-

нии на течение и прогноз заболевания при использовании того или иного вида терапии. Исследования в большинстве были клиническими и содержали развернутую клинико-эпидемиологическую характеристику изучаемой популяции, полученную на этапе скрининга [4, 5, 7–9]. Однако попытки проанализировать полученные результаты единичны, сравнению подвергаются данные двух, иногда трех эпидемиологических исследований, что не позволяет обрисовать общую картину. Одним из инструментов, дающих возможность оценить эпидемиологическую характеристику популяции пациентов с той или иной патологией и качество проводимой терапии, является регистр – организованная система сбора информации об определенной категории пациентов. С учетом согласованного мнения экспертов-кардиологов в 2010 г. стартовал всемирный регистр больных со стабильной ИБС (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease – CLARIFY). Исследование является проспективным, срок наблюдения составит 5 лет [10]. Тем не менее в настоящее время рекомендации по диагностике, лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний базируются на положениях, разработанных европейскими или американскими кардиологами с учетом особенностей структуры ФР и течения заболевания в европейской или американской популяции больных. Совершенно очевидно, что экстраполировать эти данные на российскую популяцию больных в полной мере невозможно, хотя бы из-за выраженной климатической гетерогенности. Мнения экспертов по этому поводу отсутствуют, исследований, связывающих целесообразность и эффективность современных медикаментозных вмешательств в разных климатических зонах, нет. В связи с этим представляется актуальным проведение популяционных исследований на региональном уровне для выяснения особенностей течения заболевания с учетом климатического фактора, что позволит учитывать его влияние на прогноз и, исходя из этого, максимально оптимизировать лечебно-диагностические и профилактические мероприятия.

Материалы и методы

Проводимое нами эпидемиологическое исследование было организовано для уточнения особенностей структуры ФР, течения и степени тяжести СС в определенной климатической зоне. Чтобы иметь полное представление об отличительных признаках изучаемой когорты больных, мы сочли необходимым сравнить полученные данные с уже определенными и опубликованными представлениями об особенностях СС в России. Для получения максимально полной и достоверной информации об эпидемиологической характеристике популяции больных с СС был проведен систематический анализ исследований, содержащих клинико-демографическую характеристику. В соответствии с методологией проведения подобных анализов были решены следующие неизбежно возникающие проблемы. Во-первых, для получения статистически значимых выводов в анализ включены исследования, результаты которых опубликованы в научно-медицинских изданиях, т.е. публикационное смещение составило 100%. Во-вторых, для уменьшения клинической гетерогенности из анализа были исключены исследования, включавшие определенный контингент больных. В частности, исследование IQOLAN – российский сегмент, ставившее своей приоритетной задачей изучение влияния перехода от рутинной нитратной терапии к применению нитратов с оптимальным фармакокинетическим профилем [11]. В анализ не вошло исследование ПАРАЛЛЕЛЬ, включавшее больных с СС только II и III функционального класса (ФК), с изначально низкой эффективностью терапии β -адреноблокаторами [7]. Крупное высокодоказательное исследование BEAUTIFUL – российский сегмент, изучавшее влияние терапии инновационным препаратом ивабрадин на прогноз и выживаемость больных с ИБС и СС, также не могло быть использовано в нашем анализе, поскольку в нем изучался контингент больных с исходной клинически значимой дисфункцией миокарда левого желудочка [12, 13]. Результаты ATP Survey (Angina Treatment Parrent), проведенного в 2001 г., не были использованы в силу его давности, тем более что исследование ПЕРСПЕКТИВА [6] в 2010 г. уже показало существенные различия в эпидемиологической характеристике популяции больных с СС, произошедшие за 9 лет. В оставшихся пяти исследованиях были незначительные различия в методологии получения эпидемиологических данных, тем не менее для проведения систематического анализа некоторая вариабельность качества разработки и проведения исследований является допустимой. Таким образом, систематический анализ проведен по результатам многоцентровых ретроспективных и проспективных исследований без значимых различий в их длительности с зарегистрированным эпидемиологическим протоколом [3, 5–7, 9, 14]. При изучении географической составляющей выявлено, что подавляющее большинство городов, в которых проводился отбор больных, располагается в европейской части России, хотя и имеются единичные указания на города Дальневосточного региона. Тем не менее климатическая гетерогенность исследуемой когорты остается неучтенной.

Исследование региональной популяции проводилось на базе лечебных учреждений стационарного и амбулаторного типа с последовательным включением пациентов с верифицированным диагнозом СС. На каждого пациента заполнялась унифицированная регистрационная форма, содержащая параметры, по которым в дальнейшем предполагалось оценивать эпидемиологические особенности данной когорты больных. На 647 (36,2%) пациентов карты были заполнены во время их пребывания в стационаре, 63,8% всех карт зарегистрировано на амбулаторном приеме. Всего было заполнено 1789 регистрационных карт, в статистическую обработку вошли 1345. Диагноз СС в подавляю-

щем большинстве случаев (95,1%) был установлен на основании типичного болевого синдрома разной степени выраженности. Признаки безболевой ишемии на электрокардиограмме или в результате суточного мониторинга сердечного ритма дополнительно были выявлены у 37,9% включенных в исследование пациентов. Средний возраст исследуемой когорты составил $65,6 \pm 3,5$ года, минимальный возраст – 47 лет, максимальный – 82 года. Незначительное преимущество в распределении по половому признаку было у мужчин: 57,2%, женщины составили 42,4%. Стоит отметить, что довольно значительное число участников исследования находилось в возрастном коридоре от 51 до 60 лет (29%). Данное обстоятельство имеет значение с экономической точки зрения: так как это работающий контингент, затраты на лечение и реабилитацию таких пациентов будут более существенными. В целом же работающий контингент составил 19,1%. Среди обследованных преимущество составили лица пенсионного возраста (51,2%), при этом работающих пенсионеров было 399 (29,7%) человек. Данный факт учитывался также с позиций экономической целесообразности, поскольку в этом случае общее число работающих лиц как пенсионного, так и непенсионного возраста составляет 48,8%. Инвалидность по поводу сердечно-сосудистой патологии имели 333 (24,6%) человека. В целом данные по социальному статусу пациентов, включенных в наше исследование, не имели существенных отличий от данных, полученных в других исследованиях. Исключение составляют лишь показатели инвалидности, которые в нашем исследовании были значительно ниже ($24,6\%$ vs $39,2\%$ в исследовании АЛБТЕРНАТИВА [11]; $24,6\%$ vs $60,9\%$ в исследовании ПЕРСПЕКТИВА [9]). Причины такого распределения установить достаточно сложно, однако можно предположить, что это связано с несвоевременным обращением пациентов за медицинской помощью, недостаточной оценкой степени тяжести заболевания лечащими врачами, издержками диспансерного наблюдения за данной категорией больных. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica for Windows и Statistica v.6. Для проведения метаанализа использованы возможности компьютерной программы Review Manager v. 5.1. Исследование одобрено независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты и обсуждение

Сравнительная оценка клинико-демографической характеристики больных с СС, полученная в результате систематического анализа и собственного эпидемиологического исследования, представлена в табл. 1. Средний возраст больных с СС в европейской популяции не имеет достоверных отличий от среднего возраста пациентов, проживающих в Приморском крае ($62,4 \pm 0,61$ vs $65,6 \pm 3,5$). Обращает на себя внимание, что длительность заболевания также практически одинакова: $7,3 \pm 0,42$ года в первом и $7,3 \pm 0,1$ во втором случае. Что касается ФК СС, то здесь распределение больных имеет существенные различия. Так, I ФК СС, по данным анализа, встречается несколько чаще, чем в нашем исследовании ($5,5\%$ vs $2,1\%$). II ФК, по данным анализа, диагностирован у 64,1% больных, а по данным нашего исследования – у 27,2% ($p=0,001$). С такой же достоверностью различается и частота встречаемости III ФК СС: $27,2\%$ vs $52,1\%$. Так же достоверно различалась частота встречаемости IV ФК – по данным анализа, она составила 12,5%, а по данным нашего исследования – 1,5% ($p=0,01$). В целом течение СС в популяции больных Приморского края характеризуется большей тяжестью, поскольку более высокий III ФК встречается чаще, а наиболее благоприятный I ФК – существенно

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей эпидемиологических исследований

Показатель	Данные анализа исследований, % (n=9543)	Данные собственного исследования, % (n=1345)	Достоверность различий, p
Возраст, лет	$62,4 \pm 0,61$	$65,6 \pm 3,5$	0,11
Длительность ИБС, годы	$7,3 \pm 0,42$	$7,3 \pm 0,1$	н/д
ФК СС			
I	5,55	2,1	0,08
II	64,1	27,2	0,001
III	27,5	52,1	0,001
IV	12,05	1,5	0,01
ФК ХСН по NYHA			
I	21,2	21,05	н/д
II	52,9	42,4	0,04
III	23,5	37,5	0,06
IV	3,86	1,009	0,02
ИМ в анамнезе	48,5	39,7	0,06
АГ	85,6	67,4	0,01
СД	17,01	14,9	0,31
Курение	19,36	18,01	0,68
Индекс массы тела, значение	$28,2 \pm 0,3$	$27,1 \pm 0,9$	0,61

реже, чем у больных с СС европейской части России. Степень сопутствующих функциональных нарушений, выраженная в дисфункции миокарда левого желудочка, определяемая как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), в популяции больных Приморского края не имеет достоверных отличий от данных, полученных в систематическом анализе. Практически с одинаковой частотой встречаются бессимптомная дисфункция миокарда или I ФК ХСН по NYHA (New York Heart Association): $21,2\%$ vs $21,05\%$.

Немного чаще в европейской популяции больных встречается II ФК ХСН по NYHA – $52,9\%$, в нашем исследовании эту степень функциональных нарушений имеют $42,4\%$ ($p=0,04$). III ФК ХСН по NYHA чаще диагностирован в популяции больных с СС Приморского края – в $37,5\%$, а по данным анализа – в $23,5\%$, однако разница недостоверна (н/д; $p=0,06$). IV ФК ХСН по NYHA среди пациентов европейской части России встречался у $3,86\%$, в нашем исследовании – у $1,009\%$ ($p=0,02$). Таким образом, большую степень функциональных нарушений, вызванных хроническим течением СС, имеют больные европейской части России, поскольку высокие III и IV ФК ХСН у них встречаются значительно чаще. Указание на инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, по данным систематического анализа, зарегистрировано у $48,5\%$, в то время как в нашем исследовании больных, перенесших ИМ, было $39,7\%$, однако эта разница хоть и существенна, но недостаточно достоверна ($p=0,06$). Тем не менее это не позволяет констатировать, что острая коронарная патология у пациентов в Приморском крае встречается несколько реже, чем в европейской популяции, так как нет возможности сравнить давность перенесенного ИМ.

При анализе ФР, имеющих существенное влияние на течение и прогноз СС, выявлено, что они встречаются практически с одинаковой частотой. Так, по данным анализа, сахарный диабет (СД) диагностирован у $17,01\%$ пациентов, а в нашем исследовании таких больных было $14,9\%$ ($p=0,31$). Более $2/3$ больных имели избыточную массу тела, при этом индекс массы тела как в европейской популяции, так и среди больных в При-

Таблица 2. Риск неблагоприятного прогноза, связанный с особенностями течения стабильной стенокардии в модели фиксированного эффекта Мантеля–Гензеля

	Собственные данные		Данные анализа			Относительный риск	Относительный риск
Подгруппы	События	Всего	События	Всего	Доля, %	М–Г, фикс. эффект, 95% ДИ	М–Г, фикс. эффект, 95% ДИ
I ФК ХСН по НУНА	283	1345	2923	9543	10,2	0,60 (0,53–0,69)	
I ФК СС	28	1345	529	9543	2,3	0,36 (0,25–0,53)	
II ФК СС	365	1345	6117	9543	19,6	0,21 (0,18–0,24)	
II ФК ХСН по НУНА	570	1345	5048	9543	12,8	0,65 (0,58–0,74)	
III ФК СС	700	1345	2624	9543	5,5	2,86 (2,55–3,21)	
III ФК ХСН по НУНА	504	1345	2242	9543	6,2	1,95 (1,73–2,20)	
IV ФК СС	20	1345	1149	9543	5,0	0,11 (0,07–0,17)	
IV ФК ХСН по НУНА	14	1345	368	9543	1,6	0,26 (0,15–0,45)	
АГ	906	1345	8168	9543	11,7	0,35 (0,31–0,39)	
ИМ в анамнезе	533	1345	4621	9543	12,3	0,70 (0,62–0,79)	
Курение	242	1345	1847	9543	6,7	0,91 (0,79–1,06)	
СД	200	1345	1623	9543	6,1	0,85 (0,73–1,00)	
Всего (95% ДИ)		16 140		114 516	100	0,72 (0,69–0,75)	
Всего событий	4365		37259				
Гетерогенность между группами = 1413,92, df=11 (p<0,00001), точность измерений = 99%							
Тест для предельного эффекта: Z=15,57 (p=0,00001)							

морском крае достоверно не различался ($28,2\pm 0,3$ vs $27,1\pm 0,9$). Курение как ФР, по данным систематического анализа, зарегистрировано у 19,36%, а в нашем исследовании – у 18,01% без достоверных различий ($p=0,61$). Следует отметить, что сочетание СС и артериальной гипертензии (АГ) значительно чаще встречалось у пациентов европейской части России (85,5%), в то время как у больных в Приморском крае СС сочеталась с АГ у 67,4%, что достоверно ниже ($p=0,01$). В этом плане ситуация в Приморском крае выглядит более благоприятной, так как коморбидная патология является существенным фактором, обуславливающим как тяжесть заболевания, так и большую частоту сердечно-сосудистых катастроф и фатальных кардиоваскулярных событий. Однако, с другой стороны, довольно низкая частота встречаемости АГ у больных с СС может свидетельствовать о недостаточном и несвоевременном выявлении этой сопутствующей патологии, что, в свою очередь, требует большей активности врачей в диагностике повышенного артериального давления.

Как известно, частота встречаемости более высокого ФК СС и сопутствующей дисфункции миокарда вместе со значительной распространенностью ФР сопряжена с неблагоприятным влиянием на прогноз этого заболевания. При проведении метаанализа может быть определен относительный риск (ОР) негативного влияния тех или иных факторов на прогноз жизни. В основу представленного метаанализа положено сравнение суммарных данных некоторых параметров, взятых в пяти изученных нами исследованиях, и данных, полученных в собственном когортном исследовании (табл. 2). В соответствии с представленным протоколом в региональной популяции больных с СС определяется более благоприятная ситуация по влиянию исследуемых параметров на прогноз заболевания, связанный с их распространением. Частота регистрируемых сопутствующих функциональных нарушений I, II и IV ФК ХСН в модели фиксированного эффекта Мантеля–Гензеля (М–Г) связана со снижением ОР для исследуемой когорты пациентов с СС. ОР негативного прогноза, обусловленный частотой встречаемости I, II и IV ФК СС, также ниже в собственном исследовании. ОР, связанный с частотой встречаемости сопутствующей АГ в региональной популяции больных, составляет 0,35 (0,31–0,39), СД – 0,85 (0,75–1,0), анамnestического ИМ – 0,7 (0,62–0,89).

Частота встречаемости III ФК СС и ХСН связана с большим ОР для изучаемого контингента: 2,86 (2,55–3,21) и 1,95 (1,73–2,2) соответственно. Таким образом, они оказывают наиболее существенное негативное воздействие и увеличивают суммарный риск влияния совокупности исследуемых параметров на прогноз в региональной и общероссийской популяции больных.

Выводы

Популяция больных с СС в Приморском крае характеризуется большей тяжестью патологического процесса и меньшей коморбидностью. Степень выраженности функциональных нарушений и распространенность ФР значительных отличий от европейской популяции больных не имеют. Выявленная в нашем исследовании значительная распространенность ФР, влияющих на прогноз, в некоторой степени свидетельствует о недостаточном внимании к их адекватной коррекции. Распространенность основных параметров тяжести и течения СС ассоциируется с риском неблагоприятного прогноза, что необходимо учитывать при разработке стандартов лечения и профилактики. Популяционные исследования позволяют получать достоверную информацию о степени тяжести СС, распространенности наиболее значимых ФР, особенностях течения этого заболевания, что позволит оптимизировать диагностический процесс, программы лечения и профилактики.

Литература

- Eastaugh JL, Calvert MJ, Freemantle N. Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients. *Family Practice* 2005; 22: 43–50.
- Оганов РГ, Ленахин ВК, Фитилев СБ. и др. Диагностика, вторичная профилактика и терапия стабильной стенокардии по данным исследования ATP. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2006; 5: 50–4.
- Васюк ЮА, Шальнова СА, Школьник ЕЛ. и др. Исследование ПРИМА: триметазидин с модифицированным высвобождением действующего вещества в лечении пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Эпидемиологический и клинический этапы. *Кардиология*. 2008; 12: 1–4.
- Васюк ЮА, Школьник ЕЛ, Кудряков ОН. и др. Влияние терапии триметазидином модифицированного высвобождения на

- качество жизни у больных стабильной стенокардией напряжения, перенесших инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА. Кардиология. 2010; 4: 45–9.
5. Карпов Ю.А., Деев А.Д. (от имени участников исследования) Программа АЛТЕРНАТИВА – исследование Антиангинальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического этапа. Кардиология. 2008; 5: 30–5.
6. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и др. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (Часть I). Кардиоваск. терапия и профилактика. 2010; 9: 47–56.
7. Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. и др. Результаты Российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа по выявлению пациентов с неэффективной терапией β -адреноблокаторами и сравнительной оценке эффективности добавления к терапии триметазидина МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. Кардиология. 2007; 3: 4–12.
8. Глезер М.Г., Новикова М.В., Киселева И.В. и др. Сравнительная оценка эффективности присоединения к терапии β -адреноблокаторами пролонгированной формы триметазидина или изосорбида динитрата у пациентов со стабильной стенокардией. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2006; 4: 57–64.
9. Глезер М.Г., Сайгитов Р.Г. Антиангинальный эффект и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ. Кардиология. 2010; 11: 65–75.
10. Steg PG. Heart rate management in coronary artery disease: the CLARIFY registry. Eur Heart J 2009; 11 (Suppl. D): D13–D18.
11. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Г. и др. Результаты международного исследования качества жизни пациентов со стабильной стенокардией на фоне терапии нитратами. Кардиология. 2003; 9: 4–7.
12. Fox K, Ferrari R, Tendera M et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction: the morBidity – mortality EvALUaTion of the If(f) inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction (BEAUTIFUL) study. Am Heart J 2006; 152: 860–6.
13. The BEAUTIFUL study: Randomized trial of ivabradine in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction – baseline characteristic of the study population. BEAUTIFUL study group. Cardiology 2008; 110: 271–82.
14. Мареев В.Ю. Исследование ПРЕАМБУЛА (ПРЕдупреждает МВ в АМБУЛаторном лечении больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии в условиях реальной амбулаторной практики). Реестр клинических исследований. 2009; 3. Электронный ресурс – URL: <http://www.clinvest.ru/pdf/reestr01.pdf> (дата обращения: 20.04.2011).

Возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в клинической практике: фокус на фозиноприл

Д.В. Небиеридзе

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

Современную кардиологическую практику трудно представить без ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Этот класс препаратов продемонстрировал свою эффективность на всех этапах развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – от артериальной гипертензии (АГ) до хронической сердечной недостаточности (ХСН). И это вполне естественно, поскольку ренин-ангиотензиновая система играет важную роль в развитии ССЗ. На протяжении последнего десятилетия проведены многочисленные исследования, в которых изучалась клиническая эффективность ИАПФ при разных ССЗ. Результаты этих исследований нашли отражение в современных рекомендациях, согласно которым ИАПФ рекомендовано применять в лечении пациентов с АГ, диабетической нефропатией, стабильно текущей ишемической болезнью сердца (ИБС), острым и перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), ХСН [1–3].

Вместе с тем практикующему врачу важно знать особенности отдельных представителей ИАПФ: опыт клинических исследований свидетельствует о предпочтительном назначении тех или иных ИАПФ в зависимости от клинической ситуации. Для решения данного вопроса необходимо опираться на доказательную базу. Одним из самых изученных в разных клинических ситуациях ИАПФ в России является представитель последнего (III) поколения данного класса – фозиноприл (Моноприл).

Фозиноприл

Фозиноприл (Моноприл) содержит в своей химической формуле фосфинильную кислоту, является пролекарством и действует после всасывания и трансформации в активный метаболит – фозиноприлат, который циркулирует в связанном с белками плазмы крови (95–98%) состоянии с периодом полувыведения (у здоровых лиц) около 12 ч. В связи с этим однократный прием фозиноприла обеспечивает 24-часовой контроль артериального давления (АД), предотвращая его подъем в ранние утренние часы [4–5].

Огромным преимуществом фозиноприла является сбалансированный двойной путь выведения из организма (50/50%) – через почки и кишечник с желчью. При нарушении почечной функции и, соответственно, уменьшении выведения препарата через почки усиливается его выведение через печень, что имеет особенно важное значение у пациентов с АГ и ХСН, поскольку у большинства из них наблюдается явное или скрытое нарушение функции почек. Больным с нарушенной функцией почек или печени в качестве препарата выбора можно рекомендовать именно фозиноприл, так как в отличие от других ИАПФ нет необходимости снижать его дозу. Кроме того, фозиноприл обладает самой высокой липофильностью, что облегчает проникновение препарата через клеточные мембраны во все «заинтересованные» органы (сердце, сосуды, почки, легкие и надпочечники) и позволяет эффективно по-

давливать активность не только циркулирующей, но и тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Это приводит, с одной стороны, к выраженной органопротекции (кардио-, нефро-, вазопротекции), а с другой – снижению частоты побочных эффектов (кашля). Далее представлен анализ исследований, продемонстрировавших высокую эффективность и безопасность фозиноприла в разных клинических ситуациях.

В рандомизированном исследовании **FACET** сравнивались эффективность и безопасность фозиноприла и антагониста кальция амлодипина. Исследование показало, что у больных АГ, страдающих сахарным диабетом типа 2, Моноприл в дозе 20 мг снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в значительно большей степени, нежели амлодипин в дозе 10 мг [6]. При этом данные препараты обеспечивали сопоставимый антигипертензивный эффект. В целом общее число осложнений, таких как смерть, ИМ или инсульт, у пациентов, получавших Моноприл, было на 51% ниже, чем в группе сравнения. Кроме того, Моноприл показал гораздо более выраженный нефропротективный эффект. Через 6 мес терапии положительная динамика – снижение уровня микроальбуминурии – наблюдалась у всех пациентов, получавших фозиноприл. В то же время только у 1/2 больных, получавших амлодипин, наблюдалось снижение уровня данного показателя. Результаты данного исследования свидетельствуют о мощной органопротекции фозиноприла, не зависящей от его антигипертензивного эффекта.

Другим примером органопротективного эффекта фозиноприла является исследование **PHYLLIS**, в котором был показан антиатеросклеротический эффект данного препарата, не связанный напрямую с его антигипертензивным действием. В данном исследовании было продемонстрировано замедление прогрессирования атеросклеротического процесса сонных артерий [7].

Что касается собственно антигипертензивного действия, то в исследованиях были показаны высокая эффективность и безопасность данного препарата. В 12-недельном открытом исследовании **FOPS** (The Fosinopril in the Old Patients Study) установлена высокая антигипертензивная эффективность фозиноприла (20–40 мг/сут) при систоло-диастолической и изолированной систолической АГ у больных пожилого возраста [8]. Под влиянием монотерапии фозиноприлом в дозе 20 мг/сут нормализация АД была достигнута у 70% больных. После увеличения дозы фозиноприла до 40 мг/сут и (или) добавления гидрохлоротиазида – ГХТ (12,5 мг/сут) нормализация АД была достигнута более чем у 80% больных. Фозиноприл продемонстрировал хорошую переносимость у больных с сопутствующей почечной недостаточностью. Учитывая, что у больных АГ пожилого возраста часто наблюдается дисфункция почек, фозиноприл вследствие указанного ранее двойного пути выведения может быть эффективным и безопасным средством лечения данной категории пациентов.

В исследовании **FLIGHT** по изучению безопасности и эффективности фозиноприла, в которое были включены 19 432 больных АГ (989 из них старше 75 лет), было показано, что через 12 нед лечения целевого уровня АД достигли 79,8% пациентов [9]. При этом отмечалось улучшение всех важнейших показателей качества жизни.

Фозиноприл является одним из немногих ИАПФ, эффективность которых была доказана в отношении профилактики ХСН. В исследовании **FAMIS** этот препарат назначали больным, перенесшим острый ИМ и не имевшим признаков дисфункции левого желудочка (фракция выброса более 45%). Было установлено, что фозиноприл достоверно снижал риск смерти и развитие выраженной ХСН (III–IV функционального класса)

на 36,2%. Фозиноприл является одним из пяти (наряду с эналаприлом, каптоприлом, периндоприлом и лизиноприлом) ИАПФ, имеющих наибольшую доказательную базу в лечении пациентов с ХСН. Более того, в многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании с эналаприлом продемонстрировано преимущество фозиноприла в эффективности и безопасности предотвращения осложнений [10]. В двух контролируемых исследованиях фозиноприл показал способность увеличивать толерантность к физической нагрузке, замедлять прогрессирование ХСН и уменьшать число госпитализаций независимо от применения сердечных гликозидов [10, 11]. При тяжелой ХСН, когда у большинства пациентов имеется ухудшение функции почек, предпочтительнее использовать фозиноприл, имеющий два пути выведения (50/50%) – через почки и через кишечник с желчью. При снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин дозу ИАПФ следует уменьшать на 1/2, а при снижении менее 30 мл/мин – на 3/4. В таких случаях преимущество должно быть отдано фозиноприлу, который не требует коррекции дозы. Кроме того, гиперкалиемия (которая свойственна при применении ИАПФ) крайне редко встречается при лечении фозиноприлом. Это объясняют тем, что, подавляя активность АПФ, он не уменьшает секрецию альдостерона [12]. Преимущество применения фозиноприла при ХСН обусловлено еще и тем, что для него, в отличие от каптоприла и эналаприла, не характерна гипотония после приема 1-й дозы препарата. У фозиноприла наименее выраженный побочный эффект (кашель) из всех ИАПФ [13]. Более того, имеются доказательства, что сухой кашель, вызываемый другими ИАПФ, ослабевает или даже полностью исчезает при переходе на прием фозиноприла [14, 15].

Особую ценность приобретает фозиноприл в России. Трудно найти другой ИАПФ, который был бы так же всесторонне изучен не только в зарубежных, но и в многоцентровых российских исследованиях. Речь идет о так называемом российском проекте «Три Ф» («ФЛАГ», «ФАГОТ», «ФАСОН») – первом крупном мета-анализе российских многоцентровых контролируемых исследований по амбулаторному лечению фозиноприлом (Моноприлом) и его комбинацией с ГХТ пациентов с АГ и/или ХСН с их уникальной выборкой [16]. В этом проекте участвовали 8720 пациентов. В исследовании «ФЛАГ» оценивали достижение целевого АД и безопасность, в исследовании «ФАГОТ» – эффективность лечения осложненной АГ, а в исследовании «ФАСОН» – эффективность и безопасность лечения ХСН. Анализ результатов проекта показал, что лечение Моноприлом (монотерапия или комбинация с ГХТ) эффективнее терапии препаратами других групп (β-адреноблокаторами, антагонистами кальция, тиазидными диуретиками) у пациентов с АГ, сахарным диабетом, микроальбуминурией, ХСН. Такое преимущество лечения Моноприлом (монотерапия или комбинация с ГХТ) над терапией другими антигипертензивными препаратами позволило рекомендовать Моноприл как препарат выбора при лечении осложненной АГ.

Вместе с тем при стабильно текущей ИБС или других клинических проявлениях атеросклероза наиболее убедительная доказательная база эффективности ИАПФ получена для периндоприла и рамиприла. Эффективность назначения ИАПФ больным с ИБС в отсутствие симптомов ХСН была изучена в нескольких исследованиях, однако только в двух из них было показано улучшение прогноза при ИБС или других клинических проявлениях атеросклероза. В исследовании **HOPE** (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), в котором участвовали 9297 мужчин и женщин с подтвержденным атеросклерозом разной локализации (коронарная болезнь сердца, поражение периферических артерий, инсульт) или сахарным диабетом и по

крайней мере еще одним фактором риска (АГ, курение сигарет, микроальбуминурия или дислипидемия) с сохраненной функцией левого желудочка, добавление рамиприла в дозе 10 мг/сут к основному лечению привело к достоверному снижению частоты ИМ и мозговых инсультов, а также снижению общей смертности, необходимости реваскуляризации или вероятности развития сердечной недостаточности [17].

В исследовании **EUROPA** (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) лечение больных с ИБС без клинических признаков ХСН периндоприлом в дозе 8 мг/сут значительно снизило риск развития ИМ, ХСН и привело к заметному улучшению прогноза. Эффективность использования периндоприла оценивалась на фоне применения антиагрегантов, β-адреноблокаторов и гипотензивных средств. Это указывает на целесообразность такой схемы лечения у всех больных со стенокардией напряжения [18].

Заключение

Таким образом, ИАПФ на сегодняшний день являются важнейшим элементом стратегии лечения ССЗ на разных этапах его развития и применяются с целью предупреждения развития осложнений и улучшения качества жизни. Вместе с тем врач должен учитывать существующие различия в ИАПФ для использования их в конкретных клинических ситуациях. В этой связи необходимо иметь в виду ряд особенностей фозиноприла: двойной путь выведения и высокую липофильность, которые позволяют широко использовать этот препарат. Его применение целесообразно у пациентов с нарушением функции печени и/или почек, особенно у пожилых больных, при сахарном диабете, ХСН, у пациентов с первичным заболеванием почек и нарушениями со стороны печени. Высокая эффективность препарата сочетается с хорошей переносимостью и, прежде всего, минимальным риском развития такого распространенного для ИАПФ побочного эффекта, как кашель.

Литература

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 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; 31 (7): 1281–357.
2. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/28/eurheartj.ebt296>
3. The 2012 ESC Guidelines on Heart Failure. *Eur Heart J* 2012; 33: 1703–11; doi:10.1093/eurheartj/ehs138
4. Anderson RJ, Duchin KL, Gore RD et al. Once-daily fosinopril in the treatment of hypertension. *Hypertension* 1991; 17: 636–42.
5. Ford NE, Fulmor JE, Nichol PS. Fosinopril monotherapy: relationship between blood pressure reduction and time of administration. *Clin Cardiol* 1993; 16: 324–30.
6. Tatti P, Pabor M, Byington RP et al. Outcome results of the fosinopril amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
7. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG et al. Different Effects of Antihypertensive Regimens Based on Fosinopril or Hydrochlorothiazide With or Without Lipid Lowering by Pravastatin on Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis: Principal Results of PHYLLIS-A Randomized Double-Blind Trial. *Stroke* 2004; 35: 2807–12.
8. Vetter W. Treatment of senile hypertension. *The Fosinopril in the Old Patients Study (FOPS)*. *Am J Hypertension* 1997; 10: 255S–61S.
9. Berdab J, Guest M, Salvador M. Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19 435 hypertensive patients (FLIGHT Study). *Ann Cardiol Angiol* 1998; 10: 169–75.
10. Zamad F, Chati Z, Guest M et al. Differential effects of fosinopril and enalapril in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Fosinopril in Heart Failure Study Investigators*. *Am Heart J* 1998; 136 (4 Pt 1): 672–80.
11. Cleland JG, Tendera M, Adamus J et al. PEP–CHF Investigators The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP–CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27 (19): 2338–45.
12. MacLeod CM, Bartley EA, Kripalani KJ et al. Effect of hepatic function on disposition of fosinopril in human. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 839–44.

13. David D, Jallad N, Germino W et al. A comparison of the cough profile of fosinopril and enalapril in hypertensive patients with history of ACE inhibitor-associated cough. *Am J Ther* 1995; 2 (10): 806–13.
14. Ford NF et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of fosinopril and fosinoprilat in patients with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 145–50.
15. Deedwania PC. Clinical profile of fosinopril, a novel phosphinic acid ACE inhibitor, for the treatment of heart failure. *Heart Failure* 1995; 11: 3.
16. Капнов ЮА, Мареев ВЮ, Чазова ИЕ. Российские программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с

- артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью. Проект «ТРИ Ф» («ФЛАГ», «ФАСОН», «ФАГОТ»). *Сердечная недостаточность*. 2003; 4 (5).
17. HOPE study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
18. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–8.

Антитромбоцитарная терапия у больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей

М.Р.Кузнецов

Кафедра факультетской хирургии №1 лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, Москва

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующее положение в мире в отношении смертности и инвалидизации населения [6]. При этом обычно в первую очередь упоминают ишемическую болезнь сердца (ИБС), поражение сосудов головного мозга, гипертоническую болезнь [27]. Совершенно недостаточное внимание уделяется заболеваниям периферических артерий, несмотря на частоту их развития: у взрослых людей они обнаруживаются почти в 10% случаев, при этом наиболее часто – в развитых странах [6]. Так, в Северной Америке и Европе периферическим атеросклерозом страдают почти 27 млн человек, из них около 10% – пациенты старше 55 лет и более 20% – старше 80 лет [16, 20, 26]. Это приводит к 750 тыс. амбулаторных визитов и 63 тыс. госпитализаций пациентов ежегодно [31]. По мнению многих авторов, частота субклинических форм данной патологии гораздо выше, не менее чем в 3–4 раза [6, 20, 24]. Склонность к постоянному прогрессированию заболевания, высокий процент инвалидизации и летальности (через 5 лет после появления клинической симптоматики примерно 1/3 больных умирают) делают проблему социально значимой [6].

Наиболее опасна так называемая критическая ишемия нижних конечностей, под которой понимают возникновение постоянных болей в покое, требующих применения обезболивающих средств, а также наличие трофической язвы или гангрены пальцев или стопы, возникших на фоне хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. Обычно хроническая критическая ишемия соответствует 3 и 4-й степени ишемии по Фонтейну–Покровскому [11]. Немаловажным моментом является то, что атеросклероз периферических артерий нельзя рассматривать лишь с позиций хронической артериальной недостаточности нижних конечностей, поскольку он является одним из клинических проявлений системного атеросклероза. В частности, имеется достоверная прямая связь между величиной лодыжечно-плечевого индекса (даже при субклинических формах) и манифестацией развития кардио- и цереброваскулярных заболеваний: низкий индекс может предвещать развитие в ближайшем будущем инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения [24].

Роль тромбоцитов в развитии патологического процесса

Большое значение в формировании атеросклеротических поражений любой локализации, в том числе и в периферических артериях, в настоящее время отводится процессу активации тромбоцитов, возникающему в результате поражения артериальной стенки и эндотелиальной дисфункции [6]. Если при травматическом повреждении сосуда тромбоциты играют ведущую роль в остановке кровотечения, то у ангиологических больных тромбоциты принимают участие в развитии патологического процесса.

Следует сказать, что патологическая роль тромбоцитов у ангиологических больных сводится к двум основным составляющим. С одной стороны, высвобождаемые из тромбоцитов факторы роста стимулируют пролиферацию субэндотелиальных фибробластов и гладкомышечных клеток артерий, что способствует росту атеросклеротических бляшек и прогрессированию атеросклероза.

С другой стороны, при разрыве сформированной атеросклеротической бляшки возникает активация тромбоцитов, которая не может рассматриваться в качестве физиологического ответа, направленного на восстановление целостности интимы, поскольку часто запускается неконтролируемое формирование тромба внутри сосуда с его окклюзией и развитием острой ишемии органа [14].

Ацетилсалициловая кислота как один из антитромбоцитарных препаратов

Доступные в настоящее время антитромбоцитарные препараты (АТП), взаимодействуя с рецепторами тромбоцитов, оказывают влияние на некоторые этапы в процессе активации, адгезии, высвобождения активных веществ и агрегации. Самым распространенным препаратом этой группы является ацетилсалициловая кислота (АСК) [14]. Основой антиагрегантного действия АСК, принимаемой в малых дозах (40–325 мг), является ее способность необратимо ингибировать фермент циклооксигеназу-1, блокируя таким образом каскад превращения арахидоновой кислоты в простагландины и тромбоксан A_2 , оказывающий выраженный вазоконстрикторный и агрегационный эффект [3].

Частота осложнений при длительном приеме разных вариантов АСК

	АСК	Кардиомагнил	Тромбо АСС
Боли в эпигастрии	++++	–	–
Тошнота	+++	–	+
Изжога	++++	+	++
Эрозии и язвы	++++	+	++

Следует сказать, что циклооксигеназы являются достаточно распространенными ферментами, и их повсеместное ингибирование может служить причиной развития нежелательных реакций. В частности, на фоне применения АСК нередко встречаются эрозивные повреждения желудка, поскольку защитный потенциал его слизистой оболочки (СО) во многом обусловлен простаглицлином. Высокие локальные концентрации АСК на поверхности СО желудка могут быть причиной ее повреждения, вплоть до развития язвенных дефектов, которые длительное время могут оставаться безболезненными в связи с наличием у АСК анальгезирующего эффекта. Стоит, однако, отметить, что не только местное воздействие АСК может привести к эрозивно-язвенному поражению желудка. Парентеральное применение нестероидных противовоспалительных препаратов и использование их в свечах также могут оказаться причиной этого нежелательного эффекта, что лишний раз подтверждает системное нарушение выработки простаглицлина.

Для уменьшения неблагоприятного воздействия АСК на СО желудка осуществляются разные попытки создания препарата с его минимальным негативным воздействием. В настоящее время наиболее популярны два направления.

Первый связан с созданием препарата, имеющего защитную оболочку, подвергающуюся растворению только в кишечнике. Представителями этой группы являются препараты Тромбо АСС и Аспирин Кардио.

Второе направление включает создание препарата, содержащего как АСК, так и кислотный буфер (гидроксид магния). Представителем этой группы является препарат Кардиомагнил.

На протяжении последних лет неоднократно проводились исследования, выявляющие частоту возникновения поражений СО желудка при использовании разных форм АСК. При этом большинство авторов однозначно сходятся во мнении, что степень агрессивности АСК на СО желудка можно представить следующим образом [2, 3, 10, 14] (см. таблицу).

Максимально частое развитие желудочных осложнений наблюдалось при использовании обычной формы АСК, несколько меньшее – при применении препарата с кишечнорастворимой оболочкой (Тромбо АСС, Аспирин Кардио) и минимальное – при назначении препарата, содержащего помимо АСК гидроксид магния (Кардиомагнил). При этом наилучший антиагрегационный эффект наблюдался при назначении малых доз АСК, независимо от коммерческого названия препарата.

Роль АТП в лечении хронической артериальной недостаточности нижних конечностей

Роль антиагрегантной терапии (АТТ) у пациентов с периферическим атеросклерозом трудно переоценить. Препараты, тем или иным путем блокирующие агрегацию тромбоцитов, необходимо назначать пожизненно в виде базисной терапии [30]. Это относится как к больным, получающим только консервативную терапию, так и к пациентам, перенесшим разные реконструктивные эндоваскулярные или открытые сосудистые вмешательства.

У первой группы больных пожизненное применение АТТ способствует торможению атерогенеза, стабилизи-

рует атеросклеротические бляшки, предотвращает развитие необратимого тромбообразования, ведущего к развитию острой ишемии и потере конечности, снижает вероятность развития инфаркта или инсульта [22, 28, 29].

У пациентов, перенесших сосудистые реконструктивные вмешательства, АТТ имеет еще большее значение. Во-первых, она снижает периферическое сосудистое сопротивление за счет уменьшения образования тромбоцитарных агрегатов на уровне микроциркуляторного русла, что снижает вероятность развития тромбоза имплантата. Во-вторых, подавление активности тромбоцитов тормозит чрезмерное разрастание неинтимы в зоне сосудистых анастомозов или стента, что препятствует развитию рестеноза и реокклюзии, уменьшает вероятность развития острого тромбоза имплантата, а соответственно, улучшает не только ближайшие, но и отдаленные результаты хирургического лечения [18, 25].

В связи с этим в многочисленных рекомендациях по лечению пациентов с периферическим атеросклерозом, страдающих хронической артериальной недостаточностью конечностей, приводятся аргументы в пользу не только длительного, но и пожизненного применения АТТ [6, 12, 29]. При этом, как правило, не рекомендуется назначение не прямых антикоагулянтов в связи с тем, что их эффективность в профилактике тромботических осложнений уступает АСК, а риск геморрагических осложнений значительно выше [19].

Какие препараты необходимо применять для этих целей, зависит от их эффективности, количества побочных эффектов и возможных осложнений, а также от стоимости лечения.

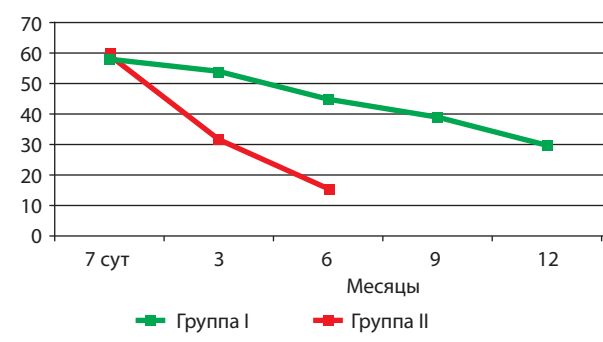
Наиболее часто применяемые АТП

В настоящее время помимо АСК для АТТ широко применяются тиенопиридины, являющиеся селективными антагонистами тромбоцитарных рецепторов к аденозиндифосфату. К ним относятся препараты тиклопидин (Тиклид, Тикло) и клопидогрел (Плавикс) [1]. Препараты необратимо ингибируют аденозиндифосфатиндуцированную тромбоцитарную агрегацию и агрегацию, вызванную коллагеном, снижают адгезию тромбоцитов к сосудистой стенке (особенно в зоне атеросклеротической бляшки), нормализуют эритроцитарную деформируемость, тормозят рост эндотелиальных клеток и уменьшают вязкость крови [5, 7, 8, 13]. Считается, что по своим антиагрегантным свойствам данная группа препаратов превосходит АСК и обладает значительно меньшим раздражающим влиянием на СО желудка. Эти препараты активно используются у ангиологических больных с поражением коронарных, церебральных, а также периферических артерий [9, 15, 17, 19, 23]. Необходимо отметить, что существенным недостатком этих препаратов следует считать их высокую стоимость, часто ограничивающую длительное (пожизненное) применение. Кроме того, по данным некоторых авторов, длительное применение тиклопидина может вызвать у ряда пациентов такие осложнения, как тромбоцитопения и лейкопения [19].

Мы решили провести свое отдельное исследование, результаты которого могли бы сказать, какие именно АТП наиболее эффективны у больных, страдающих периферическим атеросклерозом.

Для этих целей в работе приняли участие 36 пациентов, страдающих разной степени тяжести хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей на фоне облитерирующего атеросклероза. Всем больным осуществлялся забор венозной крови с последующим исследованием ее на специальном аппарате (ТЭГ® 5000 фирмы Наemoscore corp.), позволяющем у каждого пациента определять чувствительность к блокированию агрегации тромбоцитов АСК и клопидогрелом.

Пропускная способность периферического сосудистого русла при разных вариантах лечения.



Наше исследование показало, что приблизительно у 50% пациентов более эффективными антиагрегантными свойствами обладал клопидогрел, в то время как остальные 50% больных оказались более чувствительными к АСК. Иными словами, полученный нами результат опроверг часто бытующее мнение о большей эффективности клопидогрела по сравнению с АСК в плане блокады агрегации тромбоцитов у ангиологических больных.

Как оказалось, наши данные в целом не противоречили некоторым рандомизированным исследованиям, также направленным на сравнение эффективности антитромбоцитарной активности клопидогрела и АСК. В частности, в рандомизированном исследовании CHARISMA, проведенном в течение 28 мес у 15 603 пациентов, было доказано, что сочетанное применение клопидогрела и АСК не имеет преимуществ по сравнению с изолированным использованием только АСК в профилактике инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, в то время как риск кровотечений при сочетанной терапии достоверно увеличивается [21].

Роль АТП в послеоперационном периоде

Важнейшей проблемой современной сосудистой хирургии является развитие тромбоза имплантата после выполненных реконструктивных вмешательств. Если причиной данного осложнения в раннем послеоперационном периоде принято считать тактические (недооценка путей притока и оттока артериальной крови, нарушения системы гемостаза) и технические ошибки [11], то в основе развития реокклюзий в более позднем периоде лежат совсем другие механизмы. Один из них связан с гиперплазией неоинтимы в области сосудистых анастомозов, развивающейся, как правило, в течение первого года после хирургической операции. Другой обусловлен прогрессированием патологического процесса (атеросклероза) в магистральных артериях притока или оттока от зоны реконструкции [4].

Существует и третий механизм развития тромботических осложнений в позднем послеоперационном периоде, связанный с патологическими изменениями на уровне микроциркуляторного русла в первую очередь за счет активной агрегации форменных элементов.

АТП в комплексном лечении после реконструктивных сосудистых операций

Подобные теоретические предпосылки были подтверждены нами при анализе гемодинамических параметров в нижних конечностях после восстановления магистрального артериального кровотока. В специальном исследовании приняли участие 107 пациентов (все мужчины), перенесших бедренно-подколенное шунтирование выше щели коленного сустава синтетическим протезом фирмы Gore по поводу хронической артериальной недостаточности нижних конечностей

ИБ и III степени по классификации Фонтейна–Покровского. Все пациенты были разделены на 2 группы, однородные по возрасту, длительности заболевания, степени ишемии конечности, локализации и протяженности поражения, сопутствующей патологии, табакокурению.

Группу I (контрольную) составили 54 человека, постоянно получавшие в послеоперационном периоде на амбулаторном этапе пентоксифиллин (трентал 400 по 1 таблетке 3 раза в сутки) и ксантинола никотинат по 150 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки.

Группа II (основная) была представлена 53 пациентами, получавшими после реконструктивной сосудистой операции на амбулаторном этапе, помимо пентоксифиллина и ксантинола никотината, АСК (Кардиомагнил 75 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки). Пациенты, составившие контрольную группу, не принимали АСК в послеоперационном периоде либо в связи с наличием у них язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, либо в связи с их отказом от приема АСК.

Все больные наблюдались в течение 1 года после хирургического лечения с осмотром каждые 3 мес, который включал клиническое обследование, анализ параметров вязкости крови и плазмы, агрегации тромбоцитов, деформируемости эритроцитов.

Функциональное состояние («пропускную способность») сосудов микроциркуляторного русла оценивали посредством ультразвуковой функциональной дебитометрии (патент РФ №2215479). Ее суть заключалась в определении процента изменения линейных скоростей в подколенных артериях и вене после стандартной физической нагрузки.

После выписки пациентов из стационара и наблюдения за ними на амбулаторном этапе мы обнаружили у больных группы I (не получавших АСК) значительное прогрессивное ухудшение на протяжении первых 6 мес функциональных возможностей микроциркуляторного русла. Подобное снижение «пропускной способности» периферического сосудистого русла напрямую коррелировало с динамикой вискозиметрических показателей крови и активностью агрегации тромбоцитов (см. рисунок), что позволяет сделать вывод о значительной роли форменных элементов крови, и в первую очередь тромбоцитов, в формировании адекватных путей оттока от сосудистого имплантата после реконструктивных сосудистых вмешательств. Учитывая данные функциональной дебитометрии, отражающие низкие функциональные возможности сосудов микроциркуляторного русла у больных группы I через 6 мес после операции, 44 (81,5%) пациента были госпитализированы в хирургический стационар для проведения интенсивной сосудистой терапии, направленной на улучшение периферического кровообращения и снижение периферического сосудистого сопротивления. Несмотря на это, у 4 (7,4%) пациентов в интервале от 6 до 9 мес после операции возник острый тромбоз сосудистого имплантата, что потребовало выполнения у них повторного хирургического вмешательства.

У пациентов группы II на фоне амбулаторной АТТ степень нарушений функциональных возможностей микроциркуляторного русла в послеоперационном периоде была менее значительной и достигала максимальных нарушений только через 10–12 мес наблюдения, что также коррелировало с показателями текучести крови и агрегации тромбоцитов. Учитывая данные функциональной дебитометрии, через 12 мес после начала исследования 18 (34,0%) пациентов группы II были госпитализированы в хирургическое отделение для дополнительной сосудистой терапии. При наблюдении за ними ни у одного больного на протяжении всего периода исследования мы не выявили случаев тромбоза сосудистого имплантата.

Таким образом, наше исследование показало, что включение в послеоперационном периоде в консервативную терапию АТП (АСК) позволяет значительно улучшить результаты хирургического лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей.

Заключение

АТП показана всем ангиологическим больным, в том числе пациентам с периферическим атеросклерозом, для профилактики прогрессирования заболевания, предотвращения острой ишемии конечности, инфаркта миокарда, ишемического инсульта и смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Данная терапия должна проводиться длительное время, а чаще – пожизненно, независимо от того, выполнялось хирургическое лечение пациенту или нет. Использование АСК в качестве единственного АТП может быть оправдано во многих клинических случаях. Для уменьшения осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта предпочтительно применение препаратов АСК с кислотным буфером (гидроксидом магния).

Литература

1. Бокарев И.Н., Великов В.К., Зеленчук Н.М. Влияние антиагрегантов на течение диабетической ангиопатии. *Терапевт. арх.* 1993; 3: 78–81.
2. Верткин А.Л. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. *Рус. мед. журн.* 2009; 17 (9).
3. Драткина О.М. Антиагреганты в практике интерниста. *Cons. Med.* 2008; 10 (5).
4. Затевахин И.И., Говорунов Г.В., Сухарев И.И. Реконструктивная хирургия поздних реокклюзий аорты и периферических артерий. М., 1993.
5. Казаков Ю.И., Каргополов А.В. Возможности прогнозирования сохранения конечности у больных облитерирующим атеросклерозом в стадии декомпенсации. *Материалы Всероссийской научной конференции «Хроническая критическая ишемия конечности»*. Тула, 1994; с. 115–6.
6. Кошкин В.М., Кузнецов М.Р., Калашов П.Б. Лечение больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в условиях амбулаторной практики. *Усовершенствованные медицинские технологии*. Под ред. В.С.Савельева. М., 2005.
7. Кошкин В.М., Носенко Е.М., Дадова Л.В. и др. Место тредмил-теста в диагностике тяжести артериальной недостаточности у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2001; 7 (2): 10–4.
8. Кошкин В.М., Стойко Ю.М. Стратегия и тактика консервативной терапии больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2005; 11 (1): 132–6.
9. Кузнецов М.Р., Кошкин В.М., Каралкин А.В. Ранние реокклюзии у больных облитерирующим атеросклерозом. Ярославль: Нюанс, 2007.

10. Куликов А.Ю., Крысанов И.С. Фармакоэкономический анализ антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС и высоким риском гастропатии. *Клин. фармакология и терапия*. 2007; 16: 1.
11. Покровский А.В. Клиническая ангиология. *Практ. руководство*. В 2 т. М.: Медицина, 2004; 2: 213.
12. Покровский А.В. и др. Диагностика и лечение пациентов с критической ишемией нижних конечностей. *Российский консенсус*. М., 2002.
13. Савельев В.С., Кошкин В.М. Критическая ишемия нижних конечностей. М.: Медицина, 1997.
14. Терещенко С.Н., Джигани Н.А. Антитромботическая терапия как основа профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фокус на ацетилсалициловую кислоту. *Трудный пациент*. 2008; 11 (6).
15. Arcan JC, Blanchard J, Boissel JP et al. Multicenter double-blind study of ticlopidine in the treatment of intermittent claudication and the prevention of its complications. *Angiology* 1988; 39: 802–11.
16. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G et al for the Prevention of Atherothrombotic Disease Network. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: A call to action. *Arch Intern Med* 2003; 163: 884–92.
17. Boissel JP, Peyrieux JC, Destors JM. Is it possible to reduce the risk of cardiovascular events in subjects suffering from intermittent claudication of the lower limbs? *J Thromb Haemost* 1989; 62: 681–5.
18. Brown J, Leiba A, Maxwell H et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *The Cochrane collaboration* 2009; 3: 54.
19. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR et al. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. *The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. Chest 2004; 126 (Suppl. 3): 609S–626S.
20. Criqui MN, Fronek A, Barrett-Connor E et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985; 71: 510–5.
21. Deepak L Bhatt, Keith AA Fox, Werner Hacke et al. Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Prevention of Atherothrombotic Events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.
22. Goldhaber SZ, Manson JE et al. Low-dose aspirin and subsequent peripheral arterial surgery in the Physicians Health Study. *Lancet* 1992; 340: 143–5.
23. Janzon L, Bergqvist D, Boberg J et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication: Effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med* 1990; 228: 301–8, 659.
24. Newman AB, Sciscovick DS, Manolio TA et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the cardiovascular health study. *Circulation* 1995; 88: 837–45.
25. Ranke C, Creutzig A, Luska G et al. Controlled trial of high- versus low-dose aspirin treatment after percutaneous transluminal angioplasty in patients with peripheral vascular disease. *J Clin Invest* 1994; 72: 673–80.
26. Rejeski WJ, Tian L, Liao Y et al. Social cognitive constructs and the promotion of physical activity in patients with peripheral artery disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28: 65–72.
27. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease. *Chest* 2008; 133: 815S–843S.
28. The Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86, 141.
29. The CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–39.
30. Watson K, Pharm D, BCPS et al. Peripheral arterial disease: a review of disease awareness and management. *Am J Geriatric Pharmacother* 2006; 4 (4): 365–79.
31. Watson K, Watson BD, Pater KS. Peripheral arterial disease: a review of disease awareness and management. *J Geriatr Pharmacother* 2006; 4: 4.



Значение дефицита магния в кардиологии

А.И.Мартынов, И.В.Урлаева, Е.В.Акатова, О.П.Николин

Кафедра госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России

В последние годы пристальное внимание исследователей в разных областях клинической медицины привлечено к проблеме дефицита магния и его роли в формировании различных патологических состояний человеческого организма. Магний является необходимой составной частью всех клеток и тканей, так как участвует вместе с другими элементами в сохранении ионного равновесия жидких сред организма, активирует фосфатазу плазмы, костей, входит в состав многих ферментов, а также участвует в синтезе белка, обмене нуклеиновых кислот и липидов, проведении нервно-мышечных импульсов.

Роль магния в физиологических процессах

У человека распределение запасов магния имеет свои особенности: около 60% от его общего содержания находится в костной ткани, дентине и эмали зубов, 20% – в тканях с высокой метаболической активностью (сердце, мышечные клетки, печень, надпочечники, почки), 20% – в мозге и нервной ткани и всего лишь 0,3% приходится на плазму крови. При этом 90% магниевых ионов сконцентрировано внутри клеток в форме фосфатной связи магний-аденозинтрифосфат – Mg^{2+} -АТФ (30% в митохондриях, 50% в цитозоле, 10% в ядре клетки) и только 10% от общего количества магния в организме человека находится вне клеток. Магний – естественный физиологический антагонист кальция, универсальный регулятор биохимических и физиологических процессов в организме, обеспечивает гидролиз АТФ, ингибируя разобщение окисления и фосфорилирование, регулирует гликолиз, накопление лактата, способствует фиксации калия в клетках, обеспечивая поляризацию клеточных мембран, контролирует спонтанную электрическую активность нервной ткани и проводящей системы сердца, ионы магния участвуют в работе противосвертывающей системы крови (ингибируют IV, IX, XI и XII факторы свертывающей системы крови), контролируют нормальное функционирование кардиомиоцитов на всех уровнях клеточных и субклеточных структур, являясь универсальным кардиопротектором.

Содержание ионов магния в организме человека изменяется в зависимости от условий жизни, пищевых привычек, развития многих физиологических состояний, таких, например, как беременность, лактация, активный рост в подростковом периоде, жесткая диета с несбалансированным питанием; при патологических состояниях, когда нарушена абсорбция магния в желудочно-кишечном тракте в связи с заболеваниями или возрастными изменениями (хронический дуоденит, дисбактериоз, неспецифический язвенный колит и т.д.), при сахарном диабете, гиперкальцемии, гиперальдостеронизме, гиперкортицизме, гипертиреозе, гиперпаратиреозе и ожирении. Магниевый дефицит может быть вызван передозировкой сердечных гликозидов, злоупотреблением диуретиков, гормональной контрацепцией, употреблением глюкокортикостероидов, цитостатической терапией.

Магний обладает множеством свойств, позволяющих использовать его как антиаритмическое средство, он сочетает в себе качества антагонистов кальция, мембраностабилизирующих антиаритмиков, препятствует потере калия клеткой и способствует уменьшению продолжительности интервала QT на электрокардиограмме. Кальцийсвязывающая способность большин-

ства клеточных мембран регулируется ионами магния. Конкурируя с ионами кальция за одни и те же участки связывания, магний изменяет скорость высвобождения кальция из комплексов. Вместе с тем содержание магния зависит от концентрации калия. Внутриклеточная концентрация калия поддерживается с помощью ионного насоса при участии магния, признанного важнейшим протектором для калия: при восполнении магниевых дефицита потери калия сокращаются.

Проявления дефицита магния и возможности его коррекции

Недостаток магния в организме человека сопровождается многими сердечно-сосудистыми заболеваниями. С ним связывают дисфункцию эндотелия и дефицит эндотелиального оксида азота, которые способствуют развитию гиперхолестеринемии и атеросклероза сосудов, приводящих к развитию ишемической болезни сердца и гипертонической болезни. Ухудшение реологических свойств крови играет важную роль как в развитии приступа стенокардии, так и в возникновении транзиторных нарушений мозгового кровотока, часто сопровождающихся повышением артериального давления (АД) [1, 2]. Существует мнение, что ионы магния связываются в прочные комплексы с избыточным содержанием липидов в крови, что влечет за собой развитие его дефицита. А.М.Шилов применял магнийсодержащие препараты с целью коррекции нарушений реологических свойств крови и гиперхолестеринемии. В качестве основного препарата назначался Магнерот. В исследование были включены 30 больных с ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения II функционального класса с гиперхолестеринемией, гиперкоагуляцией, нарушением реологических свойств крови и повышенной агрегационной активностью тромбоцитов на фоне сниженного содержания магния в плазме крови и эритроцитах. В процессе лечения в группе больных, получавших Магнерот, наблюдалось прогрессивное уменьшение общего холестерина и триглицеридов с одновременным увеличением содержания липопротеинов высокой плотности и, как следствие, снижение индекса атерогенности на 35% [3, 4]. В контрольной группе, где метаболическая терапия не проводилась, статистически достоверных изменений данных показателей зарегистрировано не было. Повышение содержания магния в плазме крови и эритроцитах, обусловленное длительным применением препарата Магнерот, привело к улучшению реологических свойств крови и снижению агрегационной способности тромбоцитов [5]. Увеличение плазменного содержания магния через подавление активности IV, XI, XII и XII факторов плазменного каскада свертывающей системы крови привело к нормализации коагуляционных свойств крови.

Таким образом, было установлено, что включение препарата Магнерот в стандартную схему лечения больных с сердечно-сосудистой патологией нормализует показатели липидного спектра, улучшает реологические свойства крови, восстанавливая подвижность форменных элементов крови, и уменьшает агрегационную активность тромбоцитов. Кроме того, ионы магния обладают прямым гипокоагуляционным эффектом.

В литературе высказывается предположение о наличии генетически детерминированного дефекта

синтеза коллагена [6, 7], снижении внутритканевого магния, в условиях дефицита которого фибробласты вырабатывают неполноценный коллаген створок митрального клапана (МК) [2, 8]. Е.В.Акатовой было проведено обследование 290 больных с пролапсом МК, принимавших магния оротат. По прошествии 15 лет эти пациенты также прошли обследование. По данным эхокардиографического исследования установлено достоверное уменьшение глубины пролабирования МК, степени митральной регургитации, размера левого предсердия. При исследовании холтеровского мониторирования электрокардиографии зафиксировано достоверное уменьшение средней и максимальной частоты сердечных сокращений, количества эпизодов тахикардии, продолжительности интервала QT. По результатам суточного мониторирования АД выявлено снижение максимального систолического и диастолического АД (ДАД), среднего ДАД, гипертонической нагрузки ДАД и повышенной вариабельности систолического АД и ДАД. По данным исследования вариабельности сердечного ритма, после лечения имело место уменьшение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС), причем в большей степени у женщин [9]. Через 15 лет отмечено возвращение большинства клинических признаков заболевания и отсутствие сохранения эффекта проведенного лечения. В то же время зафиксировано более легкое течение практически всех клинических проявлений у этих пациентов [10]. У больных, регулярно принимавших магния оротат, установлено достоверное изменение эхокардиографических параметров, свидетельствующее о положительном влиянии магния на диспластические изменения: уменьшение глубины пролабирования МК, степени митральной регургитации, размера левого предсердия и частоты миксоматозной дегенерации створок МК. У больных с пролапсом МК до лечения установлено достоверное увеличение по сравнению с нормой времени изоволюметрического расслабления левого желудочка, которое значительно уменьшилось после лечения. При изучении показателей холтеровского мониторирования после регулярного длительного приема магния оротата выявлено достоверное уменьшение средней и максимальной частоты сердечных сокращений, количества эпизодов тахикардии, продолжительности интервала QTc, частоты пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолы. Данные ретроспективного анализа показали абсолютную нормализацию АД у всех обследованных пациентов. При длительном приеме магния оротата у всех пациентов выявлен равный тонус двух отделов ВНС.

Недостаток внутриклеточного магния может привести к развитию разных нарушений ритма, а именно синусовой тахикардии, пароксизмальной наджелудочковой тахикардии, мономорфной желудочковой тахикардии (ЖТ), а также ЖТ типа «пируэт». Так, Г.И.Нечаевой и соавт. было проведено исследование вариабельности сердечного ритма у 72 пациентов с дисплазией соединительной ткани в зависимости от расположения очага эктопического возбуждения в миокарде и тяжести аритмического синдрома [11]. У пациентов с желудочковыми экстрасистолами на фоне дисплазии соединительной ткани наблюдается снижение активности парасимпатического звена вегетативной регуляции сердечного ритма на фоне повышенного симпатического звена вегетативной регуляции [12, 13]. У пациентов с суправентрикулярной экстрасистоліей отмечалась высокая активность двух отделов ВНС с преобладанием симпатической активности. В ходе исследования было показано, что прием препарата Магнерот в течение 4 мес оказал достоверное корректирующее

действие на вегетативное обеспечение сердечной деятельности у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Курсовое назначение препарата привело к улучшению субъективного самочувствия у большинства пациентов, купировало проявления астении, объективно улучшило электрофизиологические показатели сердечной деятельности (уменьшило выраженность и частоту регистрации аритмических эпизодов). Нарушения ритма сердечной деятельности часто возникают при синдроме удлинённого интервала QT (врожденного и приобретенного), который сопровождается пароксизмами ЖТ типа «пируэт», синкопальными состояниями и внезапной сердечной смертью. Применение препарата Магнерот в лечении лиц с удлинённым интервалом QT является патогенетической терапией, так как именно магний участвует в процессах деполяризации и реполяризации в кардиомиоцитах. Также применение препаратов магния у больных с ЖТ оправдано в случаях неопределенной продолжительности интервала QT, поскольку антиаритмическая активность магния направлена на стабилизацию клеточной мембраны.

Предполагают, что дефицит магния играет немалую роль в патогенезе формирования артериальной гипертензии (АГ), приводит к снижению внутриклеточного содержания натрия и кальция, в результате чего повышаются общее периферическое сопротивление сосудов и вазоспазм. В ряде исследований была установлена связь с потреблением некоторых макроэлементов, в том числе магния, и АГ [14]. Однако значение магния в патогенезе АГ до конца не ясно, поскольку в разных исследованиях были получены противоречивые результаты при изучении взаимосвязи потребления, экскреции, сывороточного уровня магния и степени АГ. Таким образом, в настоящее время недостаточно данных для окончательного суждения о взаимосвязи магния и АГ [15]. Однако для отдельных категорий пациентов с АГ нарушение обмена магния определенно имеет значение. Установлено, что при семейном анамнезе АГ имеет место сниженное содержание внутриклеточного магния. Кроме того, гипотензивный эффект дополнительного приема магния отмечен у пациентов со сниженной экскрецией его с мочой, в отличие от других категорий пациентов, у которых гипотензивный эффект отсутствовал [16].

Пациенты с высоким содержанием ренина плазмы имели сниженное содержание магния в плазме и лучше отвечали на дополнительный прием магния. Установлена обратная зависимость между уровнем альдостерона и ренина плазмы, свидетельствующая о том, что низкий уровень магния связан с повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [16]. При достижении удовлетворительного контроля АГ уровень свободного магния нормализуется. При приеме некалийсбергающих диуретиков с гипотензивной целью также часто имеет место значительная гипомagneмия. Дополнительный прием магния способствует ее устранению, улучшая контроль АГ [17].

Весьма существенна роль магния при остром инфаркте миокарда (ОИМ). Одним из первых при ишемии миокарда реагирует магний. Потеря ионов магния кардиомиоцитом в условиях ишемии приводит к истощению запасов АТФ, угнетению АТФ-зависимых реакций, в том числе угнетению функционирования калиево-натриевой помпы и изменению внутриклеточного соотношения основных катионов. Повышение концентрации кальция в цитозоле вызывает активацию кальцийзависимых протеаз и липаз, приводящих к повреждению клетки. До 95% больных в остром периоде инфаркта миокарда имеют сниженное содержание сывороточного магния. Одним из меха-

низмов развития этого феномена можно считать повышенный выброс катехоламинов, который приводит к увеличению содержания свободных жирных кислот, связывающих магний (что наблюдается при любом стрессе). Дефицит магния с преобладанием кальция и неконтролируемое вхождение последнего в кардиомиоцит лежат в основе реперфузионного синдрома, развивающегося после медикаментозной, инструментальной или спонтанной реваскуляризации миокарда при ОИМ и проявляющегося прежде всего нарушениями сердечного ритма. Таким образом, положительными эффектами магния при ОИМ являются восстановление внутриклеточной концентрации магния в кардиомиоците, уменьшение степени повреждения миокарда (ограничение перегрузки кальцием, подавление активности свободных радикалов), гемодинамическая разгрузка миокарда, улучшение перфузии зоны ишемического риска, антиаритмический эффект, модулирование воспалительной реакции в зоне риска путем воздействия на систему комплемента, антитромбоцитарное действие, анти-эндотелиновое действие. Так, в крупном британском двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании LIMIT-2 была доказана эффективность магния в лечении ОИМ. В него были включены 2316 пациентов. Больным с ОИМ, которым не проводился тромболитический, в первые 24 ч было сделано внутривенное введение сульфата магния. Средний интервал от появления симптомов болезни до начала лекарственной терапии составил 3 ч. Выяснилось, что двукратное повышение концентрации магния в сыворотке в острой фазе инфаркта миокарда значительно улучшало исход заболевания. Смертность к 28-му дню болезни в группе, где применялся магний, была на 24% ниже по сравнению с группой, получавшей плацебо [18]. При клинических показаниях применялись и другие методы лечения ОИМ: тромболитическая терапия, ацетилсалициловая кислота или их сочетание, однако магний при этом не отменяли. Анализ, проведенный в этих и других подгруппах, в том числе и тех, где пациенты получали β -адреноблокаторы, диуретики, нитраты или антагонисты кальция, показал, что магний улучшает выживаемость во всех подгруппах. Снижение смертности сопровождалось 25% уменьшением частоты левожелудочковой недостаточности. Благоприятный исход объясняется прямым кардиопротективным действием магния, он снижает вероятность развития недостаточности насосной функции сердца, поскольку уменьшает постнагрузку, а также обладает антиаритмическим действием. Дополнительно в пользу кардиопротективного действия магния говорят отдаленные результаты исследования LIMIT-2. Поскольку функция левого желудочка после перенесенного ОИМ является одним из надежных показателей выживаемости, то была проанализирована смертность в промежутке от 1 до 5 лет с момента ОИМ. В группе, получавшей магний, смертность снизилась на 21%. Авторы доказали, что магний обладает кардиопротективным действием, — это подтверждают и экспериментальные модели с ишемией и реперфузионным повреждением.

Таким образом, препараты магния играют важную роль в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией, прежде всего благодаря их способности благоприятно влиять на имеющиеся факторы риска и снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний. При дефиците магния обеспечить его необходимое поступление только за счет изменения пищевого рациона невозможно, необходимо использование препаратов магния [19]. По мере накопления знаний и проведения дополнительных мировых исследований спектр применения препаратов магния, без сомнения, будет существенно расширен.

Литература

1. Elin RJ. Magnesium metabolism in health and disease. In *Disease-a-Month*. (Ed Bone RC). Year Book Medical Publishers, Inc 1988.
2. Ma J, Folsom AR, Mehnick SL et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 927–40.
3. Шилов АМ, Святов И.С., Чубаров МВ. Результаты применения магнийсодержащих препаратов для лечения и профилактики гипер- и дислипидемии. *Клин. медицина*. 1998; 4; 35–7.
4. Шилов АМ, Чубаров МВ, Святов И.С. Препараты магния в коррекции основных факторов риска развития ишемической болезни сердца. *Рос. мед. вести*. 1999; 3: 51–3.
5. Шилов АМ, Мельник МВ, Соколинская ИЮ. Влияние препаратов магния на гемореологические свойства крови при артериальной гипертензии. *Кардиология. Материалы Российской конференции*. М., 2000; с. 223.
6. Devereux RB, Kramer-Fox R, Shear MK et al. Diagnosis and classification of severity of mitral valve prolapse: methodologic, biologic and prognostic considerations. *Am Heart J* 1997; 113 (6): 1265–80.
7. Glesby MJ, Pyentz RE. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *J Am Med Ass* 1989; 262 (4): 523–8.
8. Galland LD, Baker SM, McLellan RK. Magnesium deficiency in the pathogenesis of mitral valve prolapse. *Magnesium* 1996; 5 (3–4): 165–74.
9. Мартынов АИ, Акатова Е.В., Николин О.П. Клиническая эффективность орота магния у пациентов с нарушениями ритма и артериальной гипертензией при пролапсе митрального клапана. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2009; 8: 8–12.
10. Мартынов АИ, Акатова Е.В. Опыт пятнадцатилетнего применения препаратов магния у больных с пролапсом митрального клапана. *Кардиология*. 2011; 6: 60–5.
11. Нечаева Г.И. Вариабельность сердечного ритма у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани. *Дисплазия соединительной ткани*. 2008; 1: 12–5.
12. Трешкур Т.В., Киреев И.С., Капанадзе С.Т. Случай идиопатической фибрилляции желудочков, индуцированный вагусной активностью. *Вестн. аритмологии*. 2000; 20: 76–9.
13. Царегородцев Д.А. Проблема медикаментозно-резистентных аритмий. *Рос. кардиол. журн*. 2001; 2: 2–9.
14. Peacock JM, Folsom AR, Arnett DK et al. Relationship of serum and dietary magnesium to incident hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol* 1999; 9: 159–65.
15. Jee SH, Miller ER, Guallar E et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002; 15: 691–6.
16. Geleijnse JM, Witteman JC, Bak AA et al. Reduction in blood pressure with a low sodium, high potassium, high magnesium salt in older subjects with mild to moderate hypertension. *BMJ* 1994; 309 (6952): 436–40.
17. Ekmekci OB, Donma O, Tunckale A. Angiotensin-converting enzyme and metals in untreated essential hypertension. *Biol Trace Elem Res* 2003; 95 (3): 203–10.
18. Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992; 339: 1553–8.
19. Лазебник Л.Б., Дроздова С.Л. Коррекция магниевого дефицита при сердечно-сосудистой патологии. *Кардиология*. 1997; 5: 103–4.

Преимственность проведения двойной антитромбоцитарной терапии у больных, перенесших острый коронарный синдром: все ли вопросы решены?

Ю.М.Лопатин

ФГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России;
ГБУЗ Волгоградский областной клинический кардиологический центр

«Активация тромбоцитов и последующая их агрегация играют доминирующую роль в развитии артериального тромбоза и, следовательно, являются ключевой терапевтической целью ведения больных с острым коронарным синдромом» [1].

В качестве лейтмотива статьи выбрана фраза из рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2011 г. по ведению больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [1]. Действительно, трудно найти другую, более вескую фразу, указывающую на значимость медикаментозных подходов при ОКС, направленных на подавление активации и агрегации тромбоцитов. В настоящее время 3 группы препаратов, подавляющих активность тромбоцитов, доказали свою эффективность в лечении ОКС: это ацетилсалициловая кислота (АСК), ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов (клопидогрел, prasugrel и тикагрелор) и ингибиторы P_{1b}/P_{1a}-рецепторов (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан). Именно эти группы препаратов представлены в современных рекомендациях по ведению больных с ОКС [1–4], а их своевременное назначение обеспечивает снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у данной категории пациентов и фактически отражает качество оказания им медицинской помощи (в условиях учреждения, региона, страны).

Если область применения ингибиторов P_{1b}/P_{1a}-рецепторов сфокусирована на инвазивной стратегии лечения больных с ОКС, а именно выполнении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), то назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) подразумевает как можно более быстрое применение комбинации АСК и одного из ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов при любой стратегии лечения ОКС [1, 2]. При этом продолжительность дальнейшего приема ДАТТ определяется сроком до 12 мес (при отсутствии противопоказаний или чрезмерно высокого риска кровотечений). До недавнего времени единственным представителем ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, рекомендованных для лечения ОКС, был клопидогрел. Эффективность препарата подтверждена результатами ряда крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [5–8], а также огромным опытом, накопленным в последнее десятилетие в условиях реальной клинической практики. Во многом именно с клопидогрелом было связано обсуждение основных практических вопросов проведения ДАТТ, в том числе и ее продолжительности.

Этот важный вопрос активно обсуждается в текущих рекомендациях по ведению ОКС [2], он тесно связан с проблемами приверженности лечению, а также преимущественности на разных этапах оказания помощи данной категории больных.

Продолжительность ДАТТ

Для ответа на вопрос о продолжительности проведения ДАТТ обратимся к европейским и американским рекомендациям последних лет по ведению больных с ОКСбпST и с подъемом сегмента ST (ОКСпST) [1–4]. Для пациентов с ОКСбпST европейские эксперты при отсутствии противопоказаний и чрезмерного риска кровотечений рекомендуют проводить ДАТТ длительностью до 12 мес (класс рекомендаций и уровень доказательности IA) [1]. В свою очередь, в американских рекомендациях по лечению больных с ОКСбпST 2012 г. указано, что после проведения ЧКВ ДАТТ должна продолжаться *по крайней мере* 12 мес (класс рекомендаций и уровень доказательности IB) [3]. Вместе с тем более раннее прекращение ДАТТ должно рассматриваться в случаях превышения риска смерти от кровотечений над преимуществами, получаемыми при добавлении ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов к АСК (класс рекомендаций и уровень доказательности IC).

Более подробно вопрос продолжительности проведения ДАТТ у больных с ОКСпST обсужден в рекомендациях ЕОК по ведению больных с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST 2012 г. [2]. В этих рекомендациях выделен специальный раздел, посвященный продолжительности ДАТТ и комбинированной антитромбоцитарной терапии после ИМ с подъемом сегмента ST. Итак, ДАТТ, состоящая из комбинации АСК и блокатора рецепторов аденозиндифосфата (ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов), клопидогрела, prasugrel или тикагрелора, рекомендована для больных с ИМ с подъемом сегмента ST, которым выполнено первичное ЧКВ, длительностью до 12 мес (класс рекомендаций и уровень доказательности IA). При этом минимальная продолжительность ДАТТ для пациентов с имплантированными голометаллическими стентами должна составлять 1 мес (класс рекомендаций и уровень доказательности IC), а для больных со стентами с лекарственным покрытием – 6 мес (класс рекомендаций и уровень доказательности P_{1b} B). Для пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, которым была проведена тромболитическая терапия, длительность ДАТТ должна также составлять до 12 мес, а у больных, которым не было выполнено реперфузионное лечение, допустимая продолжительность ДАТТ – от 1 до 12 мес лечения.

Интересно, что в рекомендациях Американского колледжа кардиологов и Американской ассоциации сердца 2013 г. по ведению больных с ИМ с подъемом сегмента ST [4] продолжительность приема ДАТТ составляет 12 мес в случае имплантации и голометаллических стентов, и стентов с лекарственным покрытием (класс рекомендаций и уровень доказательности IB). При этом присутствуют и рекомендации по продолжению приема ДАТТ более одного года (класс рекоменда-

ций и уровень доказательности IIb C). Подчеркнем, что в отличие от случаев выполнения ЧКВ, где в этих рекомендациях упоминаются и клопидогрел, и прасугрел, и тикагрелор, у больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST, которым реперфузия проводится с помощью тромболитических препаратов, указан только один ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов – клопидогрел (класс рекомендаций и уровень доказательности IA).

Напомним, что в современных рекомендациях по ведению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями класс рекомендаций I подразумевает наличие доказательства и/или общего согласия, что проводимое лечение или процедура являются полезными и эффективными. Это означает, что имеются четкие рекомендации и показания для выполнения данного метода лечения или процедуры. Класс рекомендаций IIb подразумевает, что планируемый метод лечения может быть рассмотрен в конкретной клинической ситуации, но его польза и эффективность имеют меньшую доказательную базу. В свою очередь, уровни доказательности A, B и C указывают на то количество РКИ, метаанализов, нерандомизированных клинических исследований, ретроспективных исследований, регистров (а также на наличие единодушного мнения экспертов), которые легли в основу доказательной базы данного метода лечения или процедуры.

Несмотря на наиболее часто упоминаемую продолжительность проведения ДАТТ у больных, перенесших ОКС, равную 12 мес, нельзя не отметить продолжающиеся попытки увеличения длительности данного вида терапии. Действительно, в ряде РКИ (DAPT, OPTIDUAL) [9, 10] изучается возможность получения дополнительных клинических преимуществ от увеличения сроков проведения ДАТТ. В любом случае анализ текущих европейских и американских рекомендаций по ведению больных с ОКС указывает на отсутствие каких-либо предпосылок сокращения сроков проведения ДАТТ.

Итак, с одной стороны, в рекомендациях обозначены сроки проведения ДАТТ у больных, перенесших ОКС, с другой – имеется четкое понимание того, что преждевременное прекращение данного вида терапии ассоциируется с повышением риска развития повторных неблагоприятных событий [11, 12].

В этой связи возникает вполне закономерный вопрос: почему в условиях реальной клинической практики приверженность ДАТТ далека от идеальной?

Приверженность ДАТТ

Действительно, согласно данным российских регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2 [13], с 2007 по 2011 г. частота ДАТТ во время госпитализации увеличилась всего с 29 до 49% у больных с ОКСбпST и с 46 до 77% у пациентов с ОКСпST. При этом ДАТТ реже получали больные с ОКС высокого риска. Подчеркнем, что наиболее заметное увеличение частоты применения АСК и клопидогрела было отмечено в стационарах, не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. Авторы выделили факторы, с которыми наиболее значимо было связано неназначение ДАТТ при ОКСбпST: возраст 65 лет и старше, любая форма фибрилляции предсердий, инсульт в анамнезе и класс тяжести Killip ≥ II. Заметим, что при этом преимущество ДАТТ (АСК + клопидогрел) было очевидным: у пациентов, получавших АСК + клопидогрел, госпитальная летальность была достоверно ниже, чем у больных, принимавших только АСК (рис. 1, 2).

Последующее амбулаторное наблюдение за пациентами, перенесшими ОКС, также указывает на наличие проблемы неприверженности ДАТТ. В целом в зависимости от самого обозначения приверженности и метода ее оценки частота неприверженности терапии ко-

Рис. 1. Госпитальная летальность у больных с ОКСбпST, получавших АСК + клопидогрел или только АСК, %.

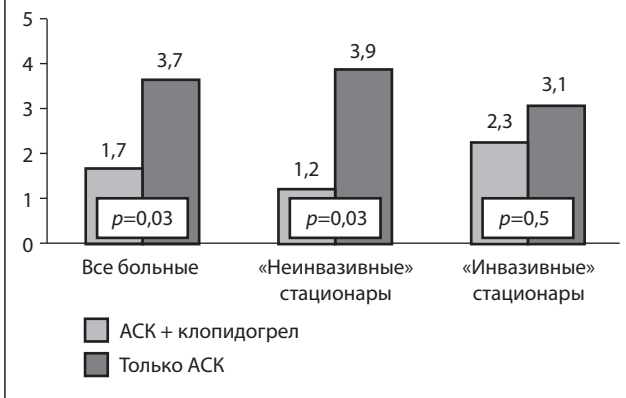
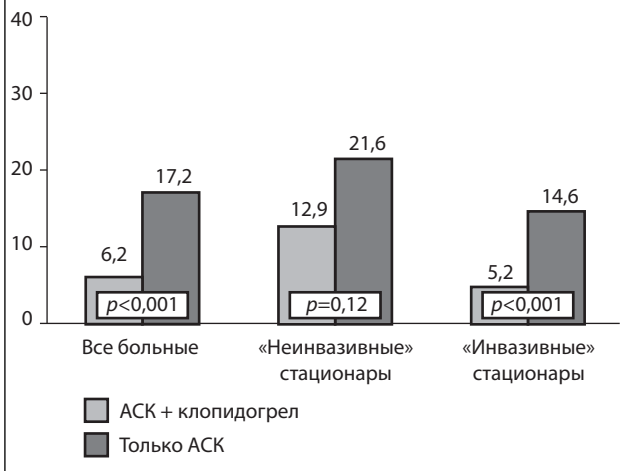


Рис. 2. Госпитальная летальность у больных с ОКСпST, получавших АСК + клопидогрел или только АСК, %.



леблется от 10 до 25% [11, 14, 15]. Так, по данным регистра CRUSADE/ACTION [14], к 3-му месяцу наблюдения после ОКС 7% больных не привержены АСК, а 12% – клопидогрелу. В регистре PREMIER [15] один из семи пациентов с ИМ, которым были имплантированы стенты с лекарственным покрытием, прекращал прием ингибитора P2Y₁₂-рецепторов в пределах первых 30 дней. Было отмечено, что эту категорию пациентов характеризует более пожилой возраст, меньший уровень образования, они чаще были одиноки, отказывались от лечения из-за его стоимости, чаще имели сердечно-сосудистые заболевания или анемию. Примечательно, что эти больные менее вероятно получали при выписке из стационара инструкции по их медикаментозной терапии и последующей реабилитации. При этом больные, прекратившие лечение ДАТТ в пределах 30 дней после ее начала, погибали достоверно чаще в последующие 11 мес (7,5% против 0,7% у пациентов на ДАТТ; p<0,0001; отношение рисков 9,0; 95% доверительный интервал 1,3–60,6), чаще повторно госпитализировались (23% против 14%; p=0,08; отношение рисков 1,5; 95% доверительный интервал 0,78–3,0). Аналогичные данные были получены в регистре PARIS [16], в котором частота отмены ДАТТ к первому году наблюдения после имплантации стентов с лекарственным покрытием составила 12,5%. Интересно, что к моменту выписки из стационара 99,6% больных с ОКС находились на ДАТТ, а через 30 дней неприверженность лечению составила всего 2,1%. [17]. Следует подчеркнуть, что среди врачей, рекомендовавших прекращение лечения, в основном были кардиологи и терапевты (38 и 18% соответственно). При этом предикторами неприверженности ДАТТ стали более пожилой возраст, женский пол, коронарное шунтирование в анамнезе и курение.

Оставим за пределами настоящего обсуждения случаи, когда отмена ДАТТ была продиктована потребностями выполнения хирургических вмешательств или развитием кровотечений. *Что может повлиять на приверженность ДАТТ у больных с ОКС без объективных причин к отмене этого принципиального вида терапии и какую роль играет преэмптентность госпитального и амбулаторного этапов оказания помощи этим пациентам?*

Условно можно выделить два принципиальных барьера, которые мешают преэмптентности проведения ДАТТ на госпитальном и амбулаторном этапах ведения больного с ОКС, – это *барьеры, связанные как с врачами, так и с пациентами*.

В контексте вопроса о преэмптентности проведения ДАТТ у больных, перенесших ОКС, представляется важным выделение особенностей госпитального и амбулаторного этапов оказания помощи данной категории пациентов. При всей очевидности и схожести главных целей лечения больных с ОКС на госпитальном и амбулаторном этапах, если говорить о снижении риска смерти и улучшении прогноза, для каждого этапа характерны свои особенности, которые необходимо учитывать при проведении ДАТТ. Так, **госпитальный этап** по определению характеризуют более высокая вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, понятные ограничения по времени для принятия решения, потребность в тщательном мониторинге (госпитализация в палату интенсивной терапии) и нередко – необходимость в оценке состояния коронарного кровообращения для принятия решения о процедурах по реваскуляризации миокарда. В этой связи госпитальный период отличает потребность в быстром начале терапии и ее высокой интенсивности – в данном случае допустимы сложные протоколы ведения и приемлемы дорогостоящие схемы лечения (прежде всего инвазивные процедуры). В свою очередь, для амбулаторного этапа свойственна более низкая частота сердечно-сосудистых событий. В этот период времени отсутствует тщательный мониторинг, а наблюдение за больными носит долгосрочный характер. **Во время амбулаторного наблюдения** за больными возрастает потребность в простых схемах лечения, возможны пропуски приема препаратов пациентами, увеличивается потенциал фиксированных комбинаций, большую актуальность имеют вопросы поддержки приобретения лекарственных препаратов. Эти отличия нельзя не учитывать при организации преэмптентности проведения ДАТТ у больных, перенесших ОКС.

Среди **барьеров, связанных с врачом** и препятствующих проведению ДАТТ, можно выделить недостаточное знакомство с современными рекомендациями по ведению больных с ОКС, потребность в сложных схемах лечения и просто клиническую инерцию (нежелание назначать пациенту новые препараты) [18]. Другим важным фактором, определяющим барьеры, связанные с врачом, является недооценка риска пациента с ОКС и, соответственно, того преимущества, которое может быть получено при назначении ДАТТ. Подтверждением этой позиции стали результаты исследования Canadian ACS Registry II [19], в котором врачам спрашивали о причинах неназначения ДАТТ больным с ОКС *on ST*. Наиболее частыми стали ответы о «недостаточно высоком риске» или «отсутствии доказательств/рекомендаций в поддержку применения ДАТТ» у леченных ими пациентов. Представляется вполне реальной и причина недостаточной взаимосвязи врачей госпитального и амбулаторного этапов. Действительно, нечеткое обозначение сроков проведения ДАТТ у больных, перенесших ОКС, снижает вероятность продолжения этого вида терапии при переходе с госпитального на амбулаторный этап. Очень важ-

ным становится и контроль выполнения пациентом рекомендаций врача по приему ДАТТ на амбулаторном этапе. В качестве примера приведем результаты РКИ EASY-IMPACT [20], в котором были включены 300 больных с ИБС (73% с острым ИМ, имплантация в среднем двух стентов с лекарственным покрытием). При выписке всем пациентам были даны рекомендации о необходимости приема ДАТТ (АСК + клопидогрел), но в группе активного наблюдения осуществлялся контроль за соблюдением приема ДАТТ путем телефонных звонков медицинской сестры (через 7 дней после ЧКВ и стентирования, затем через 1, 6 и 9 мес). Пациенты с ОКС как в группе активного наблюдения, так и в группе контроля находились в равных условиях с точки зрения поддержки страховыми компаниями. Во время телефонного звонка медицинская сестра уточняла не только факт приема ДАТТ, но и возможное появление гематом и кровотечений, а также еще раз подчеркивала значимость соблюдения рекомендаций врача. Оказалось, что в группе пациентов, в отношении которых осуществлялся более активный контроль путем телефонных звонков, частота приема АСК составила 91,2 и 87,8% через 6 и 12 мес соответственно (в группе контроля – только 72,3 и 39,0% соответственно; $p < 0,0001$). Через 6 и 12 мес наблюдения в группе активного наблюдения клопидогрел принимали 90,5 и 87,2% больных соответственно, в то время как в группе контроля – только 66,7 и 43,1% соответственно ($p < 0,0001$). По-видимому, большую роль будут играть мероприятия, направленные на более активную работу с пациентами, у которых чаще происходит отмена ДАТТ (больные пожилого возраста, женщины, страдающие патологией почек и сердечной недостаточностью).

Барьеры, препятствующие преэмптентности госпитального и амбулаторного этапов, напрямую связаны с **недостаточной информированностью пациентов с ОКС** в отношении важности длительной ДАТТ. Поэтому обучение больных рассматривается как наиболее важная стратегия повышения приверженности ДАТТ. В идеале обучение больных должно начинаться еще в стационаре. Об этом, кстати, говорят рекомендации ЕОК по ведению больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST 2012 г. [2]. В последующем обучение больных, перенесших ОКС, должно быть продолжено на амбулаторном этапе. В любом случае часто упоминаемый в последние годы мультидисциплинарный подход с привлечением нескольких специалистов окажется полезным в повышении приверженности ДАТТ у этой категории пациентов.

По видимому, в вопросах преэмптентности на этапах стационара – поликлиника всегда будет присутствовать **проблема «оригинал–генерик»**. С одной стороны, появление многочисленных генерических форм клопидогрела пропагандируется как решение проблемы приверженности ДАТТ у больных с ОКС, с другой стороны, в нашем распоряжении до сих пор нет результатов исследований по терапевтической эквивалентности оригинала и генериков. Более того, нельзя не замечать данные о существенных различиях оригинального клопидогрела (Плавикса) и его генериков в отношении долей примесей, разного содержания действующего вещества и профиля растворения последних [21]. В контексте повышения приверженности ДАТТ больных с ОКС представляются очень своевременными появление фиксированных комбинаций (Коплавикс® – первая и единственная фиксированная комбинация двух антитромбоцитарных препаратов – клопидогрела и АСК), а также разработка программ поддержки пациентов.

В качестве заключения необходимо отметить, что улучшение преэмптентности в проведении ДАТТ на госпитальном и амбулаторном этапах рассматривается как важный фактор повышения приверженности

лечению больных с ОКС. Решение этой задачи носит комплексный характер, объединяющий усилия как органов здравоохранения, так и медицинских работников и пациентов, и в конечном итоге обеспечивает снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у данной категории больных.

Литература

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
2. Steg PG, James SK, Atar D et al. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
3. 2012 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127: e663–e828; doi: 10.1161/CIR.0b013e31828478ac
4. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 127: 1–89; doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6
5. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
6. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–33.
7. Mehta SR, Tanguay J-F, Eikelboom JW et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233–43.
8. Patti G, Birczi G, Orlic D et al. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1592–9.
9. Mauri L, Kereiakes DJ, Normand SL et al. Rationale and design of the dual antiplatelet therapy study, a prospective, multicenter, randomized, double blind trial to assess the effectiveness and safety of 12 versus 30 months of dual antiplatelet therapy in subjects undergoing percutaneous coronary intervention with either drug-eluting stent or bare metal stent placement for the treatment of coronary artery lesions. *Am Heart J* 2010; 160: 1035–41.
10. Helft G, Le Feuvre C, Georges J-L et al. Efficacy and safety of 12 versus 48 months of dual antiplatelet therapy after implantation of a drug-eluting stent: the OPTIMAL DUAL antiplatelet therapy (OPTIDUAL) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013; 14: 56–72.
11. Ho PM, Peterson ED, Wang L et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* 2008; 299: 532–9.
12. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2361–7.
13. Эрлих АД, от имени всех участников регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2. Изменения частоты использования двойной антитромбоцитарной терапии у больных с острым коронарным синдромом. *Клин. фармакология и терапия*. 2012; 21 (4): 1–5.
14. Melloni C, Alexander KP, Ou FS. Predictors of early discontinuation of evidence-based medicine after acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2009; 104: 175–81.
15. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113 (24): 2803–9.
16. Kherada N, Sartori S, Vadde R et al. Predictors of Dual Antiplatelet Therapy Non-Adherence after PCI: One-Year Insights from the PARIS Registry. *JACC* 2013; 61 (10): E1597.
17. Baber U, Colombo A, Weisz G et al. Association of Stent Thrombosis and Patterns of Non-adherence to Anti-platelet Regimens in Stented Patients: Six Month Results of the PARIS Registry. *JACC* 2012; 59: E269.
18. Faxon D, Brown M. Antiplatelet therapy for postdischarge medical management of acute coronary syndrome. *Am J Med* 2008; 121: 171–8.
19. Bagnall AJ, Yan AT, Yan RT et al. Canadian Acute Coronary Syndromes Registry II Investigators. Optimal medical therapy for non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: exploring why physicians do not prescribe evidence-based treatment and why patients discontinue medications after discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 530–7.
20. Rinfret S, Rodés-Cabau J, Bagur R et al. For the EASY-IMPACT Investigators. Telephone contact to improve adherence to dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Heart* 2013; doi: 10.1136/heartjnl-2012-303004
21. Gomez Y, Adams E, Hoogmartens J. Analysis of purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand. *J Pharm and Biomed Analysis* 2004; 34: 341–8.

Тикагрелор при остром коронарном синдроме: повышение эффективности и безопасности лечения

П.С. Ларута

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Лечение острого коронарного синдрома (ОКС) остается приоритетным направлением современной кардиологии. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении и профилактике, ОКС продолжает сегодня ассоциироваться с высоким уровнем инвалидизации и смертности. Смертность от сердечно-сосудистых причин сохраняет свои позиции как ведущей среди других причин смерти в индустриально развитых странах и, как ожидается, к 2020 г. станет основной причиной смерти и в большинстве развивающихся стран [1]. В США этот показатель составляет 58% всех случаев смерти, что в аб-

солютных цифрах означает более 2,5 млн человек в год [2].

В патогенезе развития ОКС ведущая роль принадлежит активации тромбоцитов. Назначение двойной антитромбоцитарной терапии, включающей в себя ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов (как правило, клопидогрел), признано обязательным у больных с ОКС как в случаях проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧККВ), так и при консервативной тактике лечения. Вместе с тем у значительного числа больных, несмотря на регулярный прием данной комбинации антитромбоцитарных

препаратов, отмечается отсутствие ожидаемого эффекта по предотвращению развития тромботических осложнений. Кроме того, назначение двойной анти-тромбоцитарной терапии сопряжено с риском геморрагических осложнений. Поиск новых антитромбоцитарных препаратов, способных оптимизировать терапию больных с ОКС путем повышения ее эффективности и безопасности, остается важнейшей задачей современной кардиологии.

Как известно, процесс активации тромбоцитов и их последующей агрегации осуществляется под действием различных медиаторов, наиболее важными из которых являются тромбоксан A_2 и аденозиндифосфат (АДФ). АСК блокирует активацию тромбоцитов за счет ингибирования циклооксигеназы и образования тромбоксана A_2 . Реализация эффектов АДФ осуществляется через $P2Y_{12}$ -рецепторы, антагонисты которых являются в настоящее время второй по частоте применения группой антитромбоцитарных препаратов. К необратимым ингибиторам $P2Y_{12}$ -рецепторов относятся тиаенопиридины (тиклопидин, клопидогрел и прасугрел), а к обратимым – тикагрелор и кангрелор.

Клопидогрел – наиболее известный на сегодняшний день представитель группы тиаенопиридинов [3]. Он, как тиклопидин и прасугрел, относится к пролекарствам. Препарат имеет сложный метаболизм. Абсорбция клопидогрела в кишечнике контролируется особым белком (Р-гликопротеином), кодируемым геном ABCB1. Только около 15% абсорбируемого клопидогрела в печени превращается в активный метаболит. Процесс является двухступенчатым (окисление и гидролиз), зависящим от нескольких изоферментов системы цитохрома 450 (P-450), наиболее важными из которых являются CYP2C19 и CYP3A4. Антитромботический эффект клопидогрела отличается значительной вариабельностью, что может быть обусловлено рядом фармакокинетических факторов, в том числе недостаточной ударной и поддерживающей дозой препарата, нарушением его всасывания, образования активного метаболита из пролекарства (вследствие полиморфизма генов, кодирующих изоферменты системы P-450), лекарственным взаимодействием.

Прасугрел характеризуется более быстрым и мощным в сравнении с клопидогрелом подавлением функции тромбоцитов [3]. Образование активного метаболита в печени также происходит под действием изоферментов системы P-450 и требует нескольких этапов. Не исключена индивидуальная вариабельность эффекта препарата. В исследовании TRITON-TIMI 38 у

больных с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиографии (ЭКГ) и с запланированным ЧКВ терапия прасугрелом в сравнении с клопидогрелом ассоциировалась с достоверно меньшим числом сердечно-сосудистых событий, но с большим риском возникновения кровотечений, включая фатальные [4]. Значительное снижение позитивного эффекта прасугрела при наибольшем риске развития кровотечений наблюдалось у лиц с инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе, в возрастной группе старше 75 лет, а также при массе тела менее 60 кг. У остальных пациентов, не относящихся ни к одной из этих трех категорий, прасугрел обладал достоверно лучшим соотношением эффективности и безопасности в сравнении с клопидогрелом. При анализе подгрупп было отмечено, что наибольшую пользу в плане предотвращения развития сосудистых событий, а также случаев тромбоза стента может принести назначение прасугрела отдельным категориям больных с ОКС высокого риска (с подъемом сегмента ST на ЭКГ и необходимостью экстренного ЧКВ, у лиц с сахарным диабетом – СД, при повторном стентировании). Оценка эффективности и безопасности прасугрела в сравнении с клопидогрелом при консервативной тактике лечения больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ проводилась в исследовании TRILOGY-ACS [5]. В возрастной группе старше 75 лет, а также при массе тела менее 60 кг прасугрел назначался в уменьшенной дозе 5 мг. Среди принимавших клопидогрел или прасугрел не было выявлено достоверных различий в частоте развития сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта, а также больших кровотечений.

Тикагрелор является нетиаенопиридиновым пероральным обратимым антагонистом $P2Y_{12}$ -рецепторов прямого действия [3]. Препарат представляет собой активное вещество, которое метаболизируется посредством изофермента CYP3A4, с образованием активного метаболита. Степень ингибирования $P2Y_{12}$ -рецепторов определяется прежде всего содержанием тикагрелора в плазме и в меньшей степени – его активного метаболита. Период полувыведения составляет около 12 ч, в связи с чем препарат назначается 2 раза в день. Как и прасугрел, тикагрелор характеризуется более быстрым началом терапевтического действия и обеспечивает более выраженное и стойкое ингибирование активации тромбоцитов в сравнении с клопидогрелом. В то же время восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагрелора происходит быстрее в

Таблица 1. Основные результаты исследования PLATO (n=18 624)

	Группа тикагрелора (n=9333)		Группа клопидогреля (n=9291)		Отношение рисков	p
	абс.	%	абс.	%		
Первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт	864	9,8	1014	11,7	-16	<0,001
Сердечно-сосудистая смерть	353	4,0	442	5,1	-21	0,001
ИМ	504	5,8	593	6,9	-16	0,005
Инсульт	125	1,5	106	1,3	–	НД
Вторичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт/ТИА, рецидивирующая ишемия миокарда, другие варианты артериального тромбоза	1290	14,6	1456	16,7	-12	<0,001
Общая смертность	399	4,5	506	5,9	-22	<0,001
Тромбоз стента	155	2,9	202	3,8	-23	0,01
Большие кровотечения по критериям исследования:	961	11,6	929	11,2	–	НД
Жизнеугрожающие или фатальные	491	5,8	480	5,8	–	НД
Внутричерепные кровоизлияния	26	0,3	14	0,2	–	НД
Не связанные с АКШ	362	4,5	306	3,8	+19	0,03
Связанные с АКШ	619	7,4	654	7,9	–	НД
Примечание. НД – недостоверно.						

сравнении с клопидогрелом. Наличие более привлекательных фармакологических свойств, а также существующие проблемы, связанные с приемом клопидогрела, послужили основными причинами организации крупномасштабного исследования PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes), в котором сравнивалась эффективность и безопасность применения тикагрелора в сравнении с клопидогрелом у больных с ОКС.

В исследование были включены 18 624 больных с ОКС с подъемом и без подъема сегмента *ST* на ЭКГ и началом симптомов заболевания давностью не более 24 ч [6]. Исследование было двойным слепым рандомизированным проспективным, проводилось на базе 862 центров в 43 странах. Больные с ОКС без подъема сегмента *ST* на ЭКГ могли участвовать в исследовании при наличии не менее 2 из 3 следующих критериев:

- 1) изменения сегмента *ST* ишемического характера;
- 2) повышение уровня биомаркеров, свидетельствующих о некрозе миокарда;

- 3) наличие хотя бы одного дополнительного фактора риска неблагоприятного исхода (возраст 60 лет и старше, ИМ, аортокоронарное шунтирование – АКШ, ишемический инсульт/ТИА в анамнезе, атеросклероз не менее двух коронарных артерий со стенозом 50% и более, стеноз сонных артерий не менее 50% или реваскуляризация церебральных сосудов в анамнезе, СД, заболевание периферических артерий, хроническая почечная недостаточность – ХПН).

Больные с ОКС без подъема сегмента *ST* на ЭКГ включались в исследование вне зависимости от избираемой стратегии лечения (инвазивной или консервативной), при ОКС с подъемом сегмента *ST* на ЭКГ включались только пациенты, отобранные для первичного ЧККВ. К основным критериям исключения относились: противопоказания к применению клопидогрела, тромболитическая терапия в течение 24 ч до момента рандомизации, необходимость приема непрямым антикоагулянтов, индексное событие (острое осложнение ЧККВ) или ЧККВ, выполненное до приема первой дозы исследуемого препарата, повышенный риск развития брадикардии, сопутствующее назначение сильных индукторов или ингибиторов изофермента CYP3A4. Пациенты были рандомизированы к приему тикагрелора в нагрузочной дозе 180 мг (с последующим переходом на поддерживающую – по 90 мг 2 раза в день) или клопидогрела в нагрузочной дозе 300–600 мг (75 мг/сут – поддерживающая). Все больные получали АСК в дозе 75–100 мг, за исключением лиц с известной непереносимостью препарата. Пациентам, ранее не получавшим АСК, был рекомендован прием нагрузочной дозы 325 мг (допускался прием доз от 160 до 500 мг). Доза АСК в 325 мг также была разрешена для ежедневного приема в течение 6 мес после имплантации стента. В случаях необходимости проведения АКШ исследуемый препарат отменялся: клопидогрел за 5 дней, а тикагрелор за 24–72 ч до операции. Продолжительность наблюдения составила 6–12 мес.

На фоне терапии тикагрелором в сравнении с клопидогрелом наблюдалось статистически значимое уменьшение числа первичных конечных точек (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) на 16% (табл. 1). У получавших тикагрелор в сравнении с лечившимися клопидогрелом наблюдалось достоверное снижение относительного риска сердечно-сосудистой смертности (на 21%), частоты развития ИМ (на 16%). В то же время общее количество перенесенных инсультов было практически одинаковым в обеих подгруппах: 1,5 и 1,3%. Геморрагический инсульт встречался несколько чаще на фоне приема тикагрелора, чем клопидогрела: 23 (0,2%) и 13 (0,1%). Однако общее их количество было незначительным и разница недостоверной. Положительный эффект тикагрелора был более выражен у

Таблица 2. Результаты исследования PLATO в группе больных с запланированной инвазивной стратегией лечения (n=13 408)

	Группа тикагрелора (n=6732)		Группа клопидогрела (n=6676)		Отношение рисков	p
	абс.	%	абс.	%		
Первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт	569	9,0	668	10,7	-16	0,0025
Сердечно-сосудистая смерть	221	3,4	269	4,3	-18	0,025
ИМ	328	5,3	406	6,6	-20	0,0023
Инсульт	75	1,2	69	1,1	–	НД
Вторичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт/ТИА, рецидивирующая ишемия миокарда, другие варианты артериального тромбоза	830	13,1	964	15,3	-15	0,0005
Общая смертность	252	3,9	311	5,0	-19	0,01
Тромбоз стента	132	2,8	179	3,8	-27	0,007
Большие кровотечения по критериям исследования	689	11,5	691	11,6	–	НД
Жизнеугрожающие или фатальные	366	6,0	351	5,9	–	НД
Внутричерепные кровоизлияния	15	0,3	11	0,2	–	НД
Не связанные с АКШ	272	4,7	235	4,0	–	НД
Связанные с АКШ	430	7,1	480	8,0	–	НД

больных с исходно положительным уровнем тропонина в сравнении с тропонин-негативными пациентами, а также у лиц с окончательным диагнозом ИМ в сравнении с теми, у которых при выписке был диагноз нестабильной стенокардии. Большая эффективность тикагрелора в сравнении с клопидогрелом отмечалась в разных подгруппах больных, однако была ниже у лиц с массой тела ниже медианы для данного пола, среди пациентов, не принимавших гиполипидемические препараты, а также у жителей Северной Америки.

Не было выявлено значимых различий между группами в частоте больших, а также фатальных и угрожающих жизни кровотечений. Интересно отметить, что риск кровотечений, не связанных с процедурой АКШ, был несколько выше в группе тикагрелора в сравнении с клопидогрелом. В то же время количество связанных с АКШ кровотечений было меньше среди лиц, получавших тикагрелор (см. табл. 1).

Отдельно были проанализированы результаты 13 408 (72%) больных с запланированной на этапе рандомизации инвазивной стратегией лечения [7]. У 49,1% пациентов был диагностирован ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ и у 50,9% – ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ. Во время первой госпитализации ЧККВ было проведено у 10 298 (76,8%) больных, а АКШ – у 782 (5,8%). Наблюдалось достоверное снижение относительного риска совокупности ИМ, инсультов и случаев сердечно-сосудистой смерти на 16% у пациентов, получающих терапию тикагрелором (табл. 2). Важно подчеркнуть, что преимущества тикагрелора в отношении первичной конечной точки отмечались в разных подгруппах и не зависели от нагрузочной дозы клопидогрела. Большие кровотечения одинаково часто встречались как у принимавших тикагрелор, так и у лечившихся клопидогрелом. Число случаев тромбоза стента было достоверно ниже в группе тикагрелора, причем как при использовании стентов с лекарственным покрытием, так и без него. Частота случаев определенных тромбозов стента у больных, получавших тикагрелор, была достоверно ниже как через 30 дней, так и через 360 дней наблюдения в сравнении с лечившимися клопидогрелом, включая и тех пациентов, которые принимали нагрузочную дозу препарата 600 мг и более.

При анализе фрагмента исследования, включившего 1261 пациента, подвергнутого процедуре АКШ, в течение 7 дней от последнего приема исследуемого препарата, не было выявлено достоверной разницы в

снижении количества первичных конечных точек (10,6% в группе тикагрелора и 13,1% – клопидогрела). При этом среди принимавших тикагрелор наблюдалось достоверное уменьшение сердечно-сосудистой смертности на 48% как в ранние, так и поздние сроки операции [8].

Среди больных, включенных в исследование PLATO, у 5216 (28%) изначально на этапе рандомизации предполагалась консервативная стратегия лечения [9]. В этой группе абсолютное большинство составляли пациенты с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ (91,3%), так как, согласно условиям данного клинического исследования, при наличии ОКС с подъемом сегмента ST исходно планировалось первичное ЧККВ. В сравнении с больными с запланированной инвазивной стратегией лечения среди лечившихся консервативно преобладали лица более старшего возраста, было больше женщин, чаще отмечались сердечно-сосудистые факторы риска, такие как СД, перенесенные ИМ и инсульт в анамнезе, заболевания периферических артерий, хроническая сердечная недостаточность и ХПН. При этом среди лечившихся консервативно повышенный уровень тропонина выявлялся в 75%, депрессия сегмента ST на ЭКГ – в 63%, значения индекса риска TIMI – в 89% случаев в сравнении с группой инвазивного лечения, где эти значения составляли 87, 46 и 69% соответственно. Таким образом, очевидно, что больные, которым первоначально предполагалось консервативное лечение по профилю риска сердечно-сосудистых осложнений, не только не уступали, но и по ряду показателей превосходили тех, для кого исходно планировалось инвазивное вмешательство. Эти данные, по-видимому, соответствуют ситуации лечения больных с ОКС без подъема сегмента ST высокого риска в реальной клинической практике, с одной стороны, а с другой – отражают вклад стран, участвующих в исследовании PLATO, где инвазивное лечение малодоступно. Тем не менее даже в данной группе коронароангиография была выполнена в 42% случаев, а за весь период исследования – в 55%. По ее итогам ЧККВ во время первой госпитализации было проведено у 20%, АКШ – у 4%, а за весь период исследования – у 29 и 11% больных соответственно.

В группе лечившихся консервативно на фоне терапии тикагрелором в сравнении с клопидогрелом также наблюдалось достоверное уменьшение общего количества первичных конечных точек, сосудистой и общей

Таблица 3. Результаты исследования PLATO в группе больных с запланированной консервативной стратегией лечения (n=5216)

	Группа тикагрелора (n=2601)		Группа клопидогрела (n=2615)		Отношение рисков	p
	абс.	%	абс.	%		
Первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт	295	12,0	346	14,3	-15	0,045
Сердечно-сосудистая смерть	132	5,5	173	4,3	-24	0,019
ИМ	176	7,2	187	7,8	–	НД
Инсульт	50	2,1	37	1,7	–	НД
Вторичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт/ТИА, рецидивирующая ишемия миокарда, другие варианты артериального тромбоза	460	18,6	492	20,3	–	НД
Общая смертность	147	6,1	195	8,2	-25	0,01
Большие кровотечения по критериям исследования	272	11,9	238	10,3	–	НД
Жизнеугрожающие или фатальные	125	5,5	129	5,6	–	НД
Внутричерепные кровоизлияния	11	0,5	4	0,2	–	НД
Не связанные с АКШ	90	4,0	71	3,1	–	НД
Связанные с АКШ	189	8,3	174	7,5	–	НД

смертности (табл. 3). Достоверных различий по частоте ИМ, другим тромботическим событиям, большим кровотечениям между группами отмечено не было, что очевидно связано с меньшим числом наблюдений и соответствующей потерей статистической значимости. Следует отметить, что группе лечившихся консервативно в сравнении с получавшими инвазивное лечение частота первичных конечных точек была значительно выше, что отмечалось уже начиная с 1-го месяца наблюдения. Особенно отчетливо это заметно на подгруппе из 3948 больных, в которой вне зависимости от первоначальных намерений во время всего периода наблюдения инвазивное лечение не проводилось. У них применение тикагрелора также сопровождалось достоверным снижением числа первичных конечных точек на 19%, что составило 12,2 и 15,2% у получавших тикагрелор и клопидогрел соответственно.

Таким образом, *PLATO* явилось первым крупномасштабным исследованием, в котором была продемонстрирована клиническая эффективность тикагрелора в отношении снижения частоты развития основных сосудистых событий у больных с ОКС без существенного повышения риска кровотечений. Преимущества тикагрелора перед клопидогрелом наблюдались относительно снижения риска развития ИМ, общей и сердечно-сосудистой смертности, но не в отношении инсульта. Большая эффективность тикагрелора перед клопидогрелом отмечалась как в ранние (в первые 30 дней), так и в более поздние (31–360-й день) сроки лечения. Положительный эффект был очевиден вне зависимости от планируемой стратегии лечения больных с ОКС (инвазивной или консервативной), а также от приема более высоких нагрузочных доз клопидогрела. Следует, однако, отметить, что, несмотря на положительное влияние тикагрелора, тактика консервативной терапии у пациентов высокого и умеренного риска не всегда оправданна, что показал анализ подгруппы больных, которым во время всего периода наблюдения инвазивное лечение не проводилось. Эти данные согласуются с результатами предыдущих наблюдений и особенно актуальны для Российской Федерации, где доминирует подход консервативной тактики лечения, особенно у больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ.

Более значимое снижение риска развития тромботических эпизодов на терапии тикагрелором, по всей видимости, обусловлено более быстрым и интенсивным ингибированием P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. При назначении нагрузочной дозы клопидогрела в 600 мг требуется 2–4 ч для достижения 50% ингибирования

агрегации тромбоцитов, и тот же эффект достигается через 30 мин при приеме 180 мг тикагрелора или 60 мг прасутрела. Кроме того, существует достаточно большая группа больных с наличием дефективных вариантов аллелей системы P-450, что ассоциируется с замедлением образования активного метаболита клопидогрела, недостаточным подавлением функции тромбоцитов при его приеме, а также с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений после ОКС и при ЧККВ.

К преимуществам тикагрелора также относится обратимый характер ингибирования P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, что означает более быстрое прекращение антиагрегантного эффекта после отмены препарата. Это обстоятельство представляется важным при инвазивных вмешательствах, а также перед предстоящей процедурой АКШ. Хотя частота больших кровотечений на фоне приема тикагрелора была не ниже, чем при назначении клопидогрела, следует учесть, что более интенсивное ингибирование функции тромбоцитов не сопровождалось увеличением частоты больших кровотечений. Это выгодно отличает тикагрелор от прасутрела, чей более выраженный антиагрегантный эффект сопровождается значимым увеличением риска больших кровотечений.

Тикагрелор несколько чаще, чем клопидогрел, отменялся в связи с развитием нежелательных явлений: у 7,4 и 6% пациентов соответственно ($p < 0,001$). Одышка чаще регистрировалась в группе тикагрелора, чем клопидогрела (13,8% vs 7,8%; $p < 0,001$). Появление одышки, как правило, носило преходящий характер, не было связано с ухудшением функции сердечно-сосудистой системы и легких. Одышка стала причиной отмены препарата лишь у 0,9% больных, принимавших тикагрелор. При суточном мониторингировании ЭКГ у принимавших тикагрелор в 1-ю неделю достоверно чаще отмечались паузы, чем у лечившихся клопидогрелом. Паузы, как правило, наблюдались у лиц, уже имевших нарушения проводящей системы сердца. К 30-му дню лечения количество пауз значительно уменьшилось в обеих группах и разница нивелировалась. С возможной причиной возникновения одышки и пауз связывают нарушение обратного захвата аденозина эритроцитами под действием тикагрелора.

Текущие позиции антитромбоцитарных препаратов при ОКС в настоящее время

Европейское общество кардиологов (ЕОК) в рекомендациях 2011 г. по лечению больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ сформулировало следующие поло-

жения [10]. АСК в нагрузочной дозе 150–300 мг следует назначать всем больным при отсутствии противопоказаний и продолжать прием в дозе 75–100 мг/сут независимо от выбранной стратегии лечения в течение всего периода жизни. Ингибитор P2Y₁₂-рецепторов необходимо как можно раньше добавлять к АСК и продолжать терапию на протяжении 12 мес при отсутствии противопоказаний, таких как высокий риск кровотечений. Не рекомендуется в течение этих 12 мес прерывать прием ингибитора P2Y₁₂-рецепторов, если отсутствуют клинические показания. Тикагрелор (в нагрузочной дозе 180 мг, затем 90 мг 2 раза в день) рекомендуется назначать всем больным с ОКС со средним и высоким риском развития ишемических событий, вне зависимости от планируемой стратегии лечения (инвазивной или консервативной). Если пациенты в самом начале заболевания получали клопидогрел, то его следует заменить на тикагрелор. Прасутрел (нагрузочная доза 60 мг, затем по 10 мг/сут) рекомендуется назначать пациентам, не принимавшим ранее ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов (особенно больным СД), с уже известной анатомией коронарных артерий и с запланированной процедурой ЧККВ, за исключением лиц с высоким риском развития геморрагических осложнений или имеющих другие противопоказания (инсульт/ТИА в анамнезе, возраст старше 75 лет, масса тела менее 60 кг). Прием клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг, поддерживающая – 75 мг/сут) у больных с ОКС возможен в случаях отсутствия тикагрелора или прасутрела. Нагрузочная доза клопидогрела 600 мг (или дополнительные 300 мг при ЧККВ, если была дана начальная нагрузочная доза 300 мг) рекомендована больным с ОКС с инвазивной стратегией лечения (при отсутствии тикагрелора или прасутрела). Прием клопидогрела в дозе 150 мг/сут целесообразен в течение первых 7 дней после ЧККВ у лиц без высокого риска кровотечений. У пациентов, находящихся на терапии ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов, в случаях планового оперативного вмешательства (включая АКШ) тикагрелор и клопидогрел отменяются за 5 сут, а прасутрел – за 7 сут. Это не касается лиц с высоким риском ишемических сосудистых событий. В отдельных случаях у получающих терапию клопидогрелом возможно проведение генотипирования и изучения функции тромбоцитов.

В конце 2012 г. были опубликованы *новые рекомендации EOK по лечению больных с ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ* [11]. Всем больным при отсутствии противопоказаний назначается нагрузочная доза АСК (возможно его внутривенное введение). Для пациентов, направляемых на первичное ЧККВ, рекомендуется прием прасутрела (если нет противопоказаний) или тикагрелора, а при их недоступности – клопидогрела. При проведении тромболитической терапии вместе с АСК назначается клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг (лицам моложе 75 лет) с последующей поддерживающей – 75 мг/сут. Прасутрел и тикагрелор не исследовались в качестве компонентов двойной антитромбоцитарной терапии у больных с тромболизисом и поэтому не могут быть назначены. Если реперфузионная терапия не проводилась, в дополнение к АСК назначается клопидогрел в дозе 75 мг/сут. Всем больным, перенесшим ОКС с подъемом сегмента ST, вне зависимости от начальной стратегии лечения показана двойная антитромбоцитарная терапия АСК в сочетании с ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов. У пациентов, которым было выполнено первичное ЧККВ, предпочтительнее комбинация АСК с тикагрелором или прасутрелом. Рекомендуемая продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии составляет до 12 мес независимо от того, проводилась реперфузионная терапия или нет. В случае невозможности продления двойной антитромбоцитарной терапии по тем или

иным причинам минимальный срок для пациентов, перенесших стентирование с установкой голометаллического стента, составляет 1 мес, при установке стента с лекарственным покрытием – 6 мес.

Более сдержанны *рекомендации Американской коллегии кардиологов (АКК), Американской ассоциации сердца (ААС), специалистов интервенционной кардиологии* [12]. У больных с ОКС, подвергшихся ЧККВ, в равной степени допустимо назначение тикагрелора, прасутрела и клопидогрела сначала в нагрузочной, а затем в поддерживающей дозах на срок не менее 12 мес. Применение тикагрелора и прасутрела не изучено у лиц, получивших тромболитическую терапию. Пациентам без ОКС, подвергнутым процедуре ЧККВ, рекомендовано назначение клопидогрела на срок до 12 мес при отсутствии высокого риска кровотечений. Не рекомендовано рутинное генотипирование и изучение функции тромбоцитов у всех больных, получающих клопидогрел, хотя в отдельных случаях у пациентов высокого риска и с предполагаемым неадекватным антиагрегантным эффектом такой подход возможен. В данной ситуации в качестве альтернативы клопидогрелу могут назначаться тикагрелор и прасутрел.

Практически аналогично в обновленном *Руководстве 2012 г. АКК и ААС по лечению больных нестабильной стенокардией/ИМ без подъема сегмента ST на ЭКГ* подчеркивается равнозначность назначения любого ингибитора P2Y₁₂-рецепторов у пациентов до и после проведения ЧККВ [13]. Для больных с консервативной стратегией лечения рекомендованы клопидогрел или тикагрелор на срок до 12 мес.

В новом *Руководстве 2013 г. АКК и ААС по ведению больных с ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ* всем пациентам, направленным на первичное ЧККВ, рекомендуется двойная, продолжительностью до 12 мес, терапия антитромбоцитарными препаратами, включающая АСК и любой ингибитор P2Y₁₂-рецепторов сначала в нагрузочной, а затем в поддерживающей дозах [14]. При тромболитической терапии вместе с АСК назначается клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг лицам до 75 лет, с последующим приемом по 75 мг/сут, продолжительностью минимум 14 дней (рекомендуемая – до 1 года). Если ЧККВ выполняется после тромболитической терапии, у пациентов, получивших нагрузочную дозу клопидогрела, продолжается прием клопидогрела в дозе 75 мг/сут. Если тромболитическая терапия осуществлялась без предварительной нагрузочной дозы клопидогрела, то перед или во время проведения ЧККВ препарат назначается в нагрузочной дозе 300–600 мг (в зависимости от сроков после тромболизиса). Также в данной ситуации возможно применение прасутрела в нагрузочной, а затем в поддерживающей дозах (с учетом противопоказаний), если ЧККВ выполняется через 24–48 ч после тромболитической терапии.

Таким образом, несмотря на имеющиеся расхождения в экспертных оценках, можно с уверенностью сказать, что тикагрелор подтвердил свои позиции препарата выбора при лечении больных с ОКС как при инвазивной, так и при консервативной стратегии. Возможно, результаты новых исследований, проведенных у разных пациентов высокого риска сосудистых осложнений, расширят показания к применению тикагрелора и еще более укрепят его позиции как эффективного и современного антитромбоцитарного препарата.

Литература

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–504.
2. Thom T, Haase N, Rosamond W et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113: 85–151.

3. Kei AA, Florentin M et al. Antiplatelet Drugs: What comes next? *Clin Applied Thrombosis Hemostasis* 2011; 17 (1): 9–26.
4. Wiviotti SD, Braunwald E et al. for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
5. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. Trilogy ACS Investigators. Prasugrel vs. clopidogrel for the acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367 (4): 1297–309.
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361 (11): 1045–57.
7. Cannon CP, Harrington RA, James S et al. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375 (9711): 283–93.
8. Held C, Asenblad N, Bassand JP et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO. *J Am College Cardiology* 2011; 57: 672–84.
9. James SK, Roe MT, Cannon CP et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATOlet inhibition and patient Outcomes (PLATO). *Trial Br Med J* 2011; 342: 3527.
10. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
11. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation. The Task Force on the management of ST segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
12. Levine GN et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am College Cardiology* 2011; 58 (24): e44–122.
13. Jneid H, Anderson JL, Wright RS et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non ST elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update). *Circulation* 2012; 126: 875–910.
14. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of patients ST elevation myocardial infarction. *J Am College Cardiology* 2013; 61: 78–140.

Выбор средств для двойной антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме: mors ultima ratio*

О.В.Аверков

ГБУЗ Городская клиническая больница №15 им. О.М.Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы;
ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), подразумевающая сочетание ацетилсалициловой кислоты (АСК) и блокатора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, в последние годы обоснованно считается обязательным элементом лечения абсолютного большинства больных с любым вариантом острого коронарного синдрома (ОКС) [1–4]. До недавнего времени фактически единственным вариантом ДАТТ при ОКС было сочетание АСК и клопидогрела. Последний, имея свою серьезную доказательную базу, стал объектом сравнения в крупных исследованиях, посвященных оценке новых антиагрегантов с похожим механизмом действия, призванных вытеснить клопидогрел из ДАТТ. В большинстве своем эти исследования оказались успешными для новых блокаторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов: при прямом сравнении клопидогрел уступил новым представителям своего класса (тиенопиридинам) прасугрелу и тикагрелору, не являющимся тиенопиридинами. В чем выразились преимущества новых препаратов и каковы основания для их предпочтительного использования вместо клопидогрела у больных с ОКС? Ответ на этот вопрос – в тексте, изложенном далее.

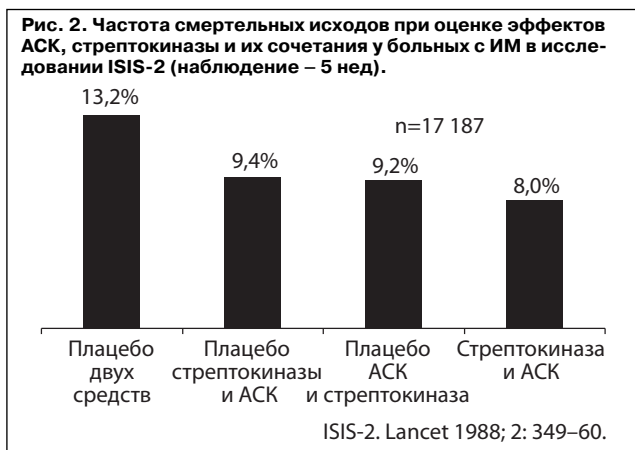
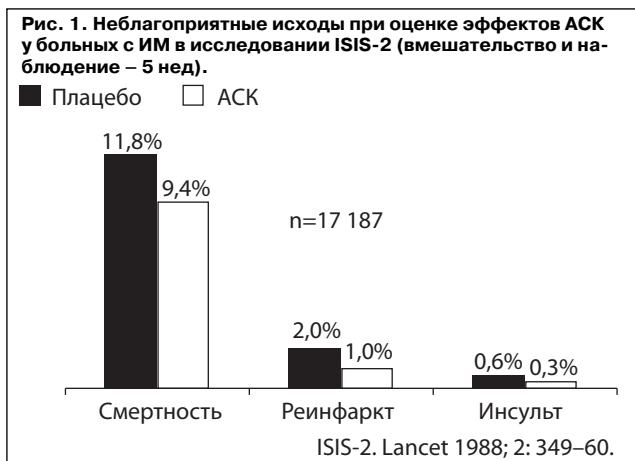
Что выбирается в качестве меры целесообразности усиления ДАТТ?

Многие годы при оценке антитромбоцитарных вмешательств при ОКС в качестве показателя эффективности в первую очередь учитывается и анализируется влияние на так называемую объединенную конечную точку (ОКТ), включающую в себя сердечно-сосудистую

смертность, инфаркты миокарда (ИМ) и инсульты. Используя именно этот показатель, в лечение ОКС пришли все современные блокаторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Употребление комбинированных конечных точек (ККТ) наблюдения в качестве главных в исследовании достаточно уязвимо для критики. Вполне очевидно, что суммируемые события несопоставимы по тяжести и своим последствиям. Смерть представляется гораздо более важным событием, чем ИМ, под которым в последнее время все чаще понимается любая «утечка» кардиоспецифических маркеров в кровоток. С 2012 г. врачей фактически обязали диагностировать ИМ, определяя содержание высокочувствительного тропонина [5]. Уровень последнего повышен у абсолютного большинства больных со стабильной ишемической болезнью сердца [6] и у многих лиц во взрослой популяции [7, 8]. В случае клинических исследований с ОКС речь пойдет о регистрации (с помощью определения высокоспецифичного тропонина) лабораторного события, не сопоставимого по своему значению со смертью больного и даже с более доброкачественными событиями в ходе наблюдения, например с крупными кровотечениями. Серьезных затруднений в интерпретации результатов клинических исследований после широкого внедрения высокочувствительных методик оценки уровня сердечных тропонинов ожидает и всемирно известный кардиолог E. Braunwald [9]. В случае продолжения анализа ОКТ, включающих ИМ и смерть, одной из проблем может оказаться «растворение» в большом числе ИМ сравнительно небольшого числа смертельных исходов. Эта проблема

*Уважаемые читатели!

В связи с допущенными опечатками в списке литературы редакция повторно публикует статью О.В.Аверкова «Выбор средств для двойной антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме: mors ultima ratio». Приносим свои извинения за допущенные опечатки.



становится особенно актуальной тогда, когда изменение риска ИМ и смерти в исследовании имеет разнонаправленные изменения: риск ИМ снижается, а смертность растет. Вообще разнонаправленные изменения разных компонентов ОКТ являются важнейшим слабым местом обсуждаемого подхода. Очень спорным с клинической точки зрения является присоединение к ИМ и смерти – в качестве еще одного компонента ОКТ – инсульта. Это событие, никогда не являвшееся мишенью в практическом ведении больных с ОКС, в результатах клинических исследований с ОКС встречается с низкой частотой, практически не поддается влиянию изучаемых вмешательств и нередко имеет разнонаправленные изменения с другими элементами ОКТ наблюдения. Стремление использовать ОКТ с позиций лиц, задумавших исследование и спонсирующих его, вполне объяснимо. Частота событий в ОКТ существенно выше, чем частота отдельных событий и смертельных исходов. Это позволяет существенно уменьшить число больных, необходимых для исследования, а значит, провести исследование быстрее и с меньшими затратами. Официальным оправданием для использования ОКТ, как правило, является необходимость сравнения полученных данных с результатами ранее выполненных исследований, где также использовалась ОКТ наблюдения. Относительно недавно выяснилось, что важнейшим условием целесообразности исследования и усиления антитромбоцитарной терапии (АТТ) является не только ее эффективность на уровне ишемических событий (ИС), но и ее безопасность, прежде всего в отношении кровотечений. Разумеется, учесть потенциальную геморрагическую опасность изучаемого препарата традиционная ОКТ не позволяет. В последние годы геморрагической безопасности антитромботического лечения придается особое значение. Оказалось, что крупные кровотечения несут в себе не только непосредственную угрозу для жизни больных, но могут многократно уве-

личивать риск развития ИС и даже смерти от них [10–12]. В основе подобного влияния кровотечений на риск ишемических осложнений лежит целая цепь событий. Среди них – вызванная кровопотерей артериальная гипотония с неизбежной гипоперфузией сердца и мозга, переливание препаратов крови, влекущее за собой активацию системы гемостаза, и, наконец, полная отмена антиагрегантов и антикоагулянтов. При неудачном соотношении эффективности и геморрагической безопасности антитромботическое лекарство может оказаться как минимум бесполезным: количество предотвращенных ИС со смертельным исходом может уравновеситься смертельными исходами, обусловленными кровотечениями. В худшем случае число смертей, прямо или опосредованно вызванных кровотечениями, может превысить число предотвращенных смертей от ИС, например от ИМ (и инсульта?). При этом не исключается демонстрация «выдающейся» эффективности изучаемого вмешательства в виде снижения риска нефатальных событий (ИМ, инсульта, ишемии миокарда, новых случаев сердечной недостаточности, госпитализаций и т.д.), а отчетливое увеличение смертности «растворится» в позитивных трендах по другим нефатальным событиям.

Mors ultima ratio – смерть последний довод всему

В свете сказанного ранее вполне очевидно, что окончательной мерой полезности антитромботического вмешательства становится его влияние на смертность. В случае снижения риска смерти от всех причин (общей смертности) преобладание пользы от снижения риска ИС над вредом, приносимым избытком кровотечений, более чем очевидно и делает применение лекарства оправданным даже там, где влияние его на риск нефатальных событий выглядит невпечатляющим. Поэтому латинское изречение, вынесенное в название статьи, представляется уместным в аргументации «за» и «против» использования антитромбоцитарных средств при ОКС.

Каковы возможности по снижению общей смертности с помощью антитромбоцитарных средств, предлагаемых к применению при ОКС?

История успешных попыток влияния на вероятность развития смертельного исхода у больных, госпитализированных с ИМ и нестабильной стенокардией, превышает четверть века. Традиционно перечисление доказательств возможности снижения смертности больных с ОКС начинается с результатов исследования ISIS-2 [13]. В нем АСК, используемая в виде кишечнорастворимой формы в дозе 162 мг/сут в течение 35 дней, очень убедительно уменьшала риск смерти при сравнении ее с плацебо. При применении АСК у 4300 больных удалось предотвратить более 100 смертельных исходов. Для предотвращения 1 смерти оказалось необходимым подвергнуть лечению АСК всего 40 больных. Изменение риска ИС, в отличие от многих последующих исследований, было однонаправленным: применение препарата наряду со снижением смертности сопровождалось 2-кратным снижением частоты нефатальных рецидивов ИМ и инсультов (рис. 1). По способности снижать риск смерти при ИМ применение АСК оказалось сопоставимым с тромболитической терапией стрептокиназой (рис. 2), а их сочетанное использование приводило к дополнительному влиянию на смертность (см. рис. 2). Разница в смертности в пользу АСК в сравнении с плацебо сохранялась и при 10-летнем наблюдении за больными, участвовавшими в ISIS-2 (рис. 3) [14].

Справедливости ради следует отметить, что данные о возможности снижения смертности с помощью АСК при более доброкачественном проявлении ОКС, нестабильной стенокардии были представлены за 3 года до

публикации результатов исследования ISIS-2. В достаточно многочисленной серии испытаний АСК у больных с нестабильной стенокардией, показавших сходное и очень убедительное снижение риска суммы ИМ и смерти (инсульты в ОКТ не включались), статистически значимое, более чем 2-кратное снижение общей смертности было показано лишь в одном из исследований. Оно было выполнено в начале 1980-х годов в Канаде [15]. В нем использовалась очень большая по современным меркам доза АСК: 325 мг 4 раза в день. Применение ее сравнивалось не только с плацебо, но и с использованием сульперазона, и с сочетанием сульперазона с АСК (всего 4 группы). Отсутствие эффектов от применения сульперазона позволило сравнить 2 группы больных: получавших АСК и не получавших ее. Сравнимое лечение начиналось в пределах 8 дней после поступления в стационар и продолжалось в среднем 18 мес. За этот период смертельные исходы зарегистрированы у 12 из 276 больных, получавших АСК, и у 27 из 279 пациентов, получавших плацебо (и/или сульперазон). Разница в частоте смертельных исходов (все смерти носили сердечно-сосудистое происхождение) оказалась статистически значимой.

Разумеется, несмотря на наличие большинства признаков современного клинического испытания (многоцентровость, рандомизация, ослепление и плацебо-контроль), данное исследование представляет скорее познавательный интерес. В нем использовалась за пределами по современным меркам доза АСК. Число больных было крайне мало для того, чтобы твердо отвергнуть случайность полученных различий между группами. И, наконец, самое важное: частота смертельных исходов при наблюдении была гораздо выше той, что регистрируется в современных условиях не только у больных с нестабильной стенокардией, но и у пациентов с более тяжелым вариантом ОКС, ИМ без стойких подъемов сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ).

В целом популяция больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ в реальной жизни более многочисленна и разнородна и в большинстве своем более доброкачественна (в отношении ближайшего прогноза), чем популяция больных с ИМ с подъемом сегмента ST. Именно эта подгруппа больных довольно долго оставалась без серьезных доказательств возможности снижения смертности у медикаментов, используемых при этом состоянии. Объяснение длительного отсутствия подобных доказательств – в уже упомянутой относительной доброкачественности течения этого варианта ОКС, особенно в период госпитализации. Демонстрация убедительного снижения смертности возможна там, где эта смертность достаточно высока. А для убедительного статистического подтверждения снижения смертности в популяции с относительно доброкачественным прогнозом, как правило, требуется либо включение огромного числа больных, либо увеличение продолжительности наблюдения с 1–1,5 до 5–7 лет. Задача, решение которой может обойтись очень дорого, и даже в этом случае велика вероятность получить нейтральный или негативный результат. Гораздо проще обнаружить и использовать доказательства на уровне ОКТ наблюдения. Именно в трудностях подтверждения эффективности новых лекарств следует искать предпосылки для появления нового подхода к оценке антитромботических вмешательств при ОКС, своеобразного know how XXI в. – реализации исследований, одновременно включающих больных с двумя вариантами ОКС: с подъемом и без подъема сегмента ST.

Но до появления этого подхода была выполнена целая серия исследований с клопидогрелом, положивших начало ДАТТ при ОКС. В исследование CURE [16] включались больные, госпитализированные в пределах 24 ч от развития ОКС без подъема сегмента ST. Нагрузочная доза клопидогрела (300 мг внутрь) или пла-

Рис. 3. Выживаемость больных при сравнении АСК и плацебо у больных с ИМ в исследовании ISIS-2 (наблюдение до 10 лет, препарат применялся первые 5 нед).

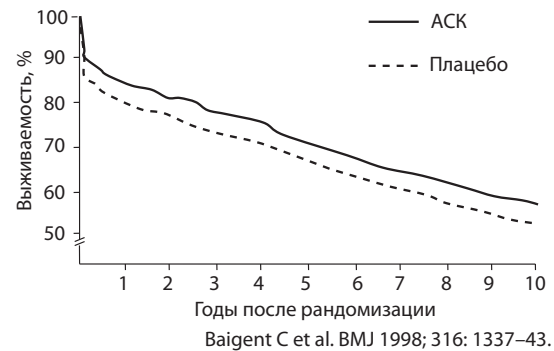
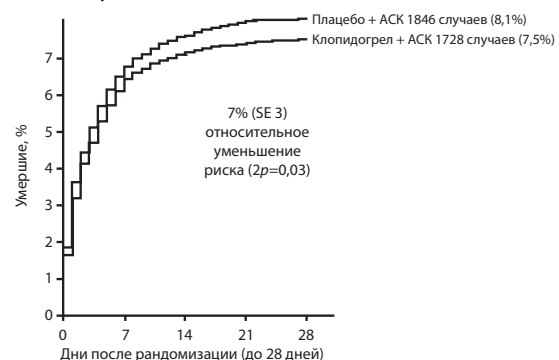


Рис. 4. Кривые накопления смертельных исходов в группах клопидогрела и плацебо в исследовании COMMIT-CCS2. Lancet 2005; 366: 1607–21.



цебо назначалась немедленно после рандомизации. В последующем продолжался прием клопидогрела (75 мг в день) или плацебо от 3 до 12 мес (средняя продолжительность лечения – 9 мес). Одновременно с исследуемым препаратом в группах начинался или был продолжен прием АСК (доза на усмотрение врача, но в диапазоне 75–325 мг/сут). Основной конечной точкой наблюдения была сумма сердечно-сосудистых смертей (ССС), ИМ и инсультов. Всего в исследование были рандомизированы 12 562 пациента, из них 6303 – в группу плацебо и 6259 – в группу клопидогрела. К концу периода наблюдения количество конечных точек в группе больных, получавших комбинацию клопидогрела и АСК, оказалось на 20% меньше, чем в группе сравнения (9,3 и 11,4 в группах соответственно; $p=0,001$). При анализе отдельных неблагоприятных событий выяснилось, что основные различия были отмечены в количестве случившихся ИМ (5,2 и 6,7% в группах клопидогрела и плацебо соответственно; $p<0,05$). Оказалось, что частота СССР (5,1 и 5,5% для клопидогрела и плацебо соответственно), как и частота инсультов (1,2 и 1,4% для клопидогрела и плацебо соответственно), достоверно не различается.

Клопидогрел на начальном этапе его изучения у больных с ОКС с подъемом сегмента ST оказывал положительное влияние не на смертность, а на более «мягкие», прежде всего ангиографические, показатели. В исследовании CLARITY [17] включались больные до 75 лет в пределах 12 ч от появления симптомов ОКС с подъемами сегмента ST на ЭКГ или новой полной блокадой левой ножки предсердно-желудочкового пучка. Всем больным была назначена АСК, планировалось применение тромболитика и – при наличии показаний – антикоагулянта. 3491 больной был рандомизирован на 2 группы: 1752 – к лечению клопидогрелом (1-й прием – 300 мг, далее 75 мг 1 раз в день), а 1739 – к приему плацебо по той же схеме. Все больные получали тромболитические средства (конкретный препарат назначался на усмотрение лечащего

врача). Ключевым и обязательным элементом исследования, но не рутинного лечения, была коронароангиография, которая выполнялась не в момент поступления, а с 48-го по 192-й час от начала изучаемого лечения. Наблюдение продолжалось 30 сут с момента рандомизации. Первичная конечная точка исследования включала выявленные при ангиографии случаи окклюзии артерии, кровоснабжающей зону инфаркта, смерти от всех причин или РЕИМ до выполнения запланированной коронарографии. У больных, не подвергнутых коронарографии, конечной точкой наблюдения считали случаи смерти или РЕИМ до 8-го дня или выписки из стационара, если последняя происходила раньше. Первичная конечная точка исследования (отсутствие кровотока по артерии, кровоснабжающей зону инфаркта по данным коронарографии, РЕИМ или смерть) зарегистрирована в 21,7% случаев в группе плацебо и в 15% случаев в группе клопидогрела ($p<0,001$). Вполне очевидно, что наибольший вклад в снижение риска внесли не различия в смертности, а разница, зарегистрированная для частоты случаев окклюзий артерии (18,4% в группе плацебо, 11,7% в группе клопидогрела; $p<0,001$). Простые арифметические действия с этими показателями позволяют прийти к заключению, что серьезные клинические события (ИМ и смерть) в группах сравнения в период наблюдения встречались с идентичной частотой – 3,3%. Преимущественно ангиографический эффект клопидогрела, отмеченный в исследовании CLARITY, нуждался в более убедительных доказательствах целесообразности применения препарата. И эти доказательства были получены в проводимом одновременно с исследованием CLARITY крупномасштабном испытании клопидогрела COMMIT-CCS2 [18]. В него были включены 45 852 больных. Пациенты случайным образом делились на 2 группы: получавших клопидогрел 75 мг в день (без нагрузочной дозы) и получавших плацебо. Медиана продолжительности применения препарата составила 15 дней (у выживших). В качестве конечных точек наблюдения учитывали смертельные исходы, рецидивы инфарктов, инсульты и геморрагические осложнения. В исследовании в целом было отмечено достоверное снижение частоты суммы событий, составивших главную конечную точку (смерть, рецидив инфаркта и инсульт). В группе получавших клопидогрел за период наблюдения до 28 дней такие события зарегистрированы у 2121 больного, в группе плацебо – у 2310 больных (снижение относительного риска на 9%). Кроме того, впервые в истории изучения клопидогрела было отмечено достоверное снижение смертности (на 7%); рис. 4. Ясно, что статистическая достоверность снижения риска достигалась не за счет амплитуды, а за счет большого числа включенных в анализ больных. Тем не менее по результатам COMMIT-CCS2 клопидогрел, назначенный 1 тыс. больных с подозрением на ИМ в дополнение к АСК, предотвращал 3 рецидива ИМ ($p=0,01$), 1 инсульт (недостоверно; $p=0,3$) и 5 смертельных исходов ($p=0,03$). Разумеется, число предотвращенных смертей на 1 тыс. больных, получивших лечение клопидогрелом, было ниже, чем при использовании АСК в исследовании ISIS-2. Важно, что это были смерти, предотвращенные в дополнение к тем, что уже удалось предотвратить с помощью АСК.

Новые блокаторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов и их способность влиять на смертность при ОКС

Два препарата, действующие на те же рецепторы, что и клопидогрел, во многом обоснованно претендуют на его место в лечении больных с ОКС. Один из них – прасутрел – по сути своей является прямым продолжением клопидогрела, но лишен некоторых его недо-

статков: проще путь его метаболизма в печени, в силу чего его действие оказывается более быстрым и мощным, оставляя меньше возможностей для вариabельности ответа на него. Основные аргументы за прасутрел как средство, необходимое в лечении больных с ОКС, появились в результатах исследования TRITON-TIMI 38, в котором сравнивались эффекты клопидогрела и прасутрела у 13 608 больных с двумя вариантами ОКС, получавших лечение с помощью чрескожных внутрикоронарных процедур [19]. Длительность лечения и наблюдения достигала 15 мес. Сравнимые средства назначались в дополнение к стандартной терапии, включая АСК. Нагрузочные дозы прасутрела и клопидогрела составляли 60 и 300 мг, поддерживающие – 10 и 75 мг/сут соответственно. В группе больных, получавших прасутрел, по сравнению с группой пациентов, которые получали клопидогрел, частота традиционной ККТ (суммы ССС, ИМ или инсульта) была достоверно меньше (9,9 и 12,1% в группах клопидогрела и прасутрела соответственно, отношение рисков 0,81; $p<0,001$). Отчетливо превзойдя клопидогрел при прямом сравнении, прасутрел оказался сходен с ним по способности влиять на риск отдельных компонентов ККТ. Львиная доля преимущества прасутрела обеспечивалась снижением риска ИМ: 475 случаев в группе прасутрела (7,3%) и 620 – в группе клопидогрела (9,5%); $p<0,001$. Частота инсультов была практически идентичной: 60 (1%) и 61 (1%) случаев соответственно. Разница в частоте ССС была минимальной и статистически незначимой: 133 (2,1%) случая смерти в группе прасутрела и 150 (2,4%) – в группе клопидогрела.

Скепсис в отношении жизнеспасующих эффектов прасутрела усиливается при сравнительной оценке общей смертности в группах: 188 (3%) случаев в группе прасутрела и 199 (3,2%) – в группе клопидогрела. Уменьшение преимущества прасутрела при переходе от анализа сердечно-сосудистой смертности к анализу всех смертей еще раз подчеркивает первостепенность общей смертности при оценке результатов исследования. Именно этот показатель позволяет оценить не только эффективность, но и безопасность вмешательства. Оказалось, что у больных, получавших прасутрел, достоверно чаще, чем у пациентов, леченных клопидогрелом, регистрировались кровотечения (2,4% vs 1,8%; $p=0,01$), в том числе угрожающие жизни (1,4% vs 0,9%; $p<0,01$), и кровотечения со смертельным исходом (0,4% vs 0,1%; $p<0,002$). Анализ результатов исследования позволил выявить подгруппы больных, для которых прасутрел был явно опаснее клопидогрела: лица с ранее перенесенным инсультом, больные старше 75 лет и с массой тела менее 60 кг.

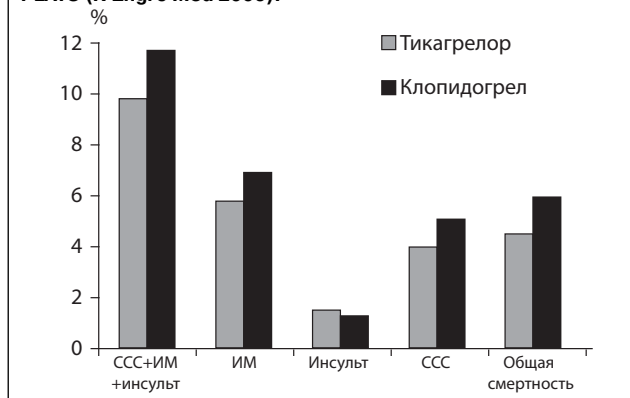
Несмотря на все сказанное, результаты исследования TRITON-TIMI 38 расцениваются как доказательство того, что прасутрел превосходит клопидогрел по способности влиять на риск ИС у больных с любым вариантом ОКС. Но, кроме того, результаты исследования очень ярко иллюстрируют ущербность выбора ОКТ (ССС, ИМ и инсульты) в качестве окончательного маркера целесообразности использования лекарства. Ранее было сказано, что одним из нововведений в исследованиях больных с ОКС в XXI в. является объединение 2 основных вариантов ОКС (с подъемом и без подъема ST) в 1 исследовании. Полученные в подобных исследованиях выводы считаются применимыми к обоим популяциям больных. Результаты исследования TRITON-TIMI 38 позволяют рассматривать этот подход как один из «фокусов» современной доказательной кардиологии: за глобально позитивным результатом на уровне ККТ реализаторам TRITON-TIMI 38 удалось умело «спрятать» разнонаправленные изменения в смертности у больных с разными вариантами ОКС. Выяснилось, что при практически идентичной разнице в частоте ККТ в каждом из вариантов ОКС отмечено замет-

но меньшее число смертельных исходов в подгруппе больных с подъемом сегмента ST, получавших прасутрел. Одновременно выявилась отчетливая тенденция к увеличению смертности у получавших прасутрел в подгруппе больных с ОКС без подъема сегмента ST. Таким образом, прасутрел, как одно из звеньев развития ДАТТ, с точки зрения влияния его на смертность представляется скорее тупиком, чем ступенью в эволюции антиагрегантной терапии ОКС. Это не помешало ему занять ведущие позиции в свежих рекомендательных документах по ведению больных с ОКС в Европе и США [1–4].

Последующее сравнение эффективности и безопасности клопидогрела и прасутрела в лечении больных с ОКС без подъема сегмента ST, не подвергавшихся инвазивному вмешательству, выполнено в исследовании TRILOGY-ACS [20]. Используя данные 9326 больных, рандомизированных в 2 группы, исследователи показали, что применение прасутрела в составе продолжительной терапии больных, перенесших ОКС без подъема сегмента ST и не подвергавшихся ЧКВ в остром периоде заболевания, не имеет преимуществ перед применением клопидогрела.

Наиболее весомыми в своих возможностях влияния на смертность следует признать результаты оценки основного конкурента прасутрела тикагрелора, представленные в данных исследования PLATO [21]. Тикагрелор – антитромбоцитарный препарат, являющийся, как и тиенопиридины, ингибитором тромбоцитарных P2Y₁₂-рецепторов к аденозиндифосфату, но отличающийся от них прямой (без образования активного метаболита путем печеночного метаболизма) и обратимой блокадой рецептора. Эти различия, по данным исследований, предшествовавших PLATO, позволяют добиваться более быстрого и более выраженного по сравнению со стандартными дозами клопидогрела подавления активности тромбоцитов с возможностью более быстрого прекращения действия препарата в случае развития кровотечения или ситуации с высоким риском кровотечения. В исследовании PLATO 18 624 больных, госпитализированных с ОКС с подъемами или без подъемов сегмента ST, при использовании двойного слепого метода и рандомизации были разделены на 2 группы. В одной из них применялось стандартное лечение, частью которого был клопидогрел (300 мг – нагрузочная доза для большинства больных, затем 75 мг/сут), в другой вместо клопидогрела использовался тикагрелор (180 мг – нагрузочная доза, затем 90 мг 2 раза в сутки). Длительность сравнения – около 12 мес. Основная конечная точка наблюдения традиционно была составной и включала смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или инсульт. В итоге исследования суммарная частота этих событий составила 9,8% у получавших тикагрелор и 11,7% у получавших клопидогрел (отношение рисков 0,84; 95% доверительный интервал 0,77–0,92; $p<0,001$). Анализ по предопределенным до начала исследования дополнительным конечным точкам наблюдения (рис. 5) выявил другие достоверные отличия, включая разницу по частоте ИМ (5,8% в группе тикагрелора vs 6,9% в группе клопидогрела; $p=0,005$), смерти от сердечно-сосудистых причин (4,0% vs 5,1%; $p=0,001$), но без достоверных различий в частоте инсульта (1,5% vs 1,3%; $p=0,22$). Наиболее убедительным аргументом в пользу тикагрелора следует считать меньшую частоту случаев смерти от любых причин (4,5% в группе тикагрелора vs 5,9% в группе клопидогрела; $p<0,001$). Снижение общей смертности у больных с ОКС на 1,5% экспертами признается труднообъяснимым и во многом уникальным, учитывая, что зарегистрировано оно в условиях сравнения не с плацебо, а с активным антитромбоцитарным препаратом, имеющим свои доказательства снижения смертности и считавшимся на момент про-

Рис. 5. Основная конечная точка наблюдения, ее составляющие и общая смертность у больных с ОКС в исследовании PLATO (N Engl J Med 2009).



ведения исследования стандартом оказания помощи больным с ОКС. Достоверное снижение общей смертности зарегистрировано в подгруппах больных с подъемом сегмента ST, подвергнутых инвазивному и консервативному лечению. Наиболее выраженным это снижение было в подгруппе больных, которым было проведено в ходе исследования коронарное шунтирование.

Разумеется, влияние на общую смертность не было главной мишенью исследования PLATO. Но отмахнуться на этом основании от достоверного уменьшения смертности подобной амплитуды, как от случайного, практически невозможно. Споры вокруг зарегистрированного в PLATO жизнеспасющего эффекта тикагрелора сосредоточены не столько на факте снижения смертности, в котором почти никто не сомневается, сколько на попытках объяснить несоответствие между умеренным влиянием на суммарный риск ИС, прежде всего ИМ, и выдающимся снижением смертности. С позиций основной концепции данной статьи, рассматривающей общую смертность как интегральный показатель, учитывающий эффективность и безопасность лечения, крайне важно, что снижение риска ИС с помощью тикагрелора было достигнуто без статистически значимого увеличения риска крупных геморрагических осложнений (11,6% в группе тикагрелора и 11,2% в группе клопидогрела; $p=0,43$).

Возможные причины снижения смертности при использовании тикагрелора у больных с ОКС

Многие эксперты сходятся во мнении, что объяснение подобного снижения смертности исключительно подавлением активности тромбоцитов, даже при удачной геморрагической безопасности вмешательства, маловероятно, хотя и остается основной официальной концепцией. Существует точка зрения, согласно которой большая часть позитивных эффектов тикагрелора, как и его негеморрагических побочных действий, не связана с блокадой тромбоцитарных рецепторов к аденозиндифосфату [22]. В основе этой точки зрения – возможность изменения в присутствии тикагрелора активности рецепторов к аденозину в других тканях человеческого организма. Согласно этой гипотезе хроническая модуляция пуриновых рецепторов может вести к улучшению прогноза больных за счет изменения сосудистого тонуса и кардиопротективных эффектов в виде защиты от реперфузионного повреждения, регуляции апоптоза, усиления регенерации кардиомиоцитов с улучшением сократимости сердца и его электрической стабильности. Еще одной гипотезой для снижения смертности может быть потенциальное взаимодействие с широко используемыми у больных с ОКС статинами. Согласно анализу подгрупп в PLATO преимущество тикагрелора перед клопидогрелом было особенно заметным у больных, получавших гиполипид-

демическую терапию. Тикагрелор, согласно фармакодинамическим характеристикам, способен усиливать действие некоторых статинов, в частности тех, что метаболизируются с помощью CYP3A4. Среди них – аторвастатин, симвастатин и правастатин. Следовательно, концентрация и действие одинаковых доз этих статинов в присутствии тикагрелора будут больше, чем в присутствии клопидогрела. Так, для обеспечения одинаковой площади под кривой (AUC – Area Under the Curve) у больного, получающего тикагрелор и 80 мг/сут аторвастатина, пациенту, получающему клопидогрел, понадобится принимать аторвастатина 110 мг/сут [23]. Учитывая убедительные доказательства эффективности статинов, в том числе дозозависимый эффект и возможность снижения смертности, эту версию выраженного снижения риска смерти в присутствии тикагрелора у больных с ОКС следует рассматривать среди прочих.

Еще одна гипотеза основывается на обратимом взаимодействии тикагрелора с рецепторами тромбоцитов, благодаря которому тикагрелор перераспределяется между всеми тромбоцитами в кровотоке. Таким образом, тикагрелор, в отличие от клопидогрела, имеет возможность блокировать новые тромбоциты сразу после их появления, а не после приема очередной дозы препарата. Это перераспределение тикагрелора между тромбоцитами всерьез рассматривается как механизм дополнительного снижения смертности [24], в частности у больных, подвергнутых коронарному шунтированию. У них в силу периоперационной кровопотери число ежедневно появляющихся в кровотоке новых, интактных тромбоцитов может существенно превышать 10–15% обновляемых ежедневно у здорового человека. Учитывая, что у больных, подвергнутых коронарному шунтированию в исследовании PLATO, снижение смертности с помощью тикагрелора при сравнении с клопидогрелом было более выраженным, чем в исследовании в целом, это гипотеза, как и многие другие, имеет право на существование. В конце концов, в случае улучшения выживаемости больных тонкое понимание конкретного механизма или, что более вероятно, сочетания нескольких механизмов, ответственных за подобное снижение смертности, не так существенно, как в случае с поиском механизмов развития нежелательных эффектов. Лекарство, улучшающее выживаемость больных, имеет право на приоритетное использование даже тогда, когда процесс улучшения выживаемости остается непознанным.

Заключение

Эволюция АТТ ОКС достигла такого уровня, когда окончательной мерой целесообразности применения конкретного лекарства становится его влияние на общую смертность. В случае снижения риска смерти от всех причин (общей смертности) преобладание пользы от снижения риска ИС над вредом, приносимым избытком кровотечений или других побочных действий, более чем очевидно и делает применение лекарства приоритетным даже в тех ситуациях, где его влияние на риск нефатальных событий выглядит невыразительным. В настоящее время на вершине этой эволюции в составе ДАТТ, обязательной для большинства больных с ОКС, располагается сочетание АСК и тикагрелора, в действии каждого из которых есть существенное влияние на общую смертность.

Литература

1. Steg G, James DK, Atar D et al. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of). *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology

- Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; published online before print December 17, 2012; 10.1161/CIR.0b013e3182742c84
3. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
4. Wright RS, Anderson JL, Adams CD et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: e215–367.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012; 126: 2020–35.
6. Omland T, Pfeiffer MA, Solomon SD et al. Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.026
7. De Lemos JA, Drazner MH, Omland T et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010; 304: 2503–12.
8. Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 2011; 123: 1367–76.
9. Braunwald E, Morrow DA. Unstable Angina: Is It Time for a Requiem? *Circulation* 2013; 127: 2452–7.
10. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774–82.
11. Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR et al. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2009; 30: 655–61.
12. Mehta SR, Pocock SJ, Stone GW et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUTE trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 1457–66.
13. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349–60.
14. Baigent C, Collins R, Appleby et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomized comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. *BMJ* 1998; 316: 1337–43.
15. Cairns JA, Gent M, Singer J et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1369–75.
16. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *New Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
17. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179–89.
18. COMMIT collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–21.
19. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
20. Roe MT, Armstrong PW, Fox KA et al. TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for the acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med* 2012; 367 (4): 1297–309.
21. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361. DOI: 10.1056/NEJMoa0904327.
22. Serebruany VL, Atar D. The PLATO trial: do you believe in magic? *Eur Heart J* 2010; 31: 764–7.
23. Di Nicolantonio JJ, Serebruany VL. Exploring the ticagrelor-statin interplay in the PLATO trial. *Cardiology* 2013; 124: 105–7.
24. Sneider DJ. Mechanisms Potentially contributing to the reduction in Mortality Associated with ticagrelor therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (6): 685–7.

Роль самостоятельного мониторингирования гликемии в комплексном управлении сахарным диабетом типа 2

Н.А.Черникова

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

Распространенность сахарного диабета (СД) прогрессивно увеличивается во всех странах мира. По данным Международной федерации диабета (International Diabetic Federation – IDF), в 2013 г. численность больных СД достигла 371 млн, а по прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения к 2030 г. число больных составит 552 млн человек [1]. Социальная значимость СД определяется его поздними осложнениями, которые приводят к инвалидизации лиц трудоспособного возраста, являются причиной преждевременной смерти.

«Эра диабетических ком закончилась, пришла эра осложнений», – эти слова профессора П.Кемплера (2004 г.) ознаменовали отсчет новой эры в диабетологии, которая началась с момента, когда совершенствование средств и методов управления заболеванием позволило наконец сохранять жизнь пациентам с СД на ранних этапах, но поставило перед врачами новые задачи по борьбе с поздними осложнениями и за улучшение качества жизни. Действительно, несмотря на пристальное внимание к проблеме, главная задача современной диабетологии до настоящего времени остается нерешенной.

Тем не менее работа в этом направлении продолжается, и в ходе исследований выявляются новые механизмы, приводящие к прогрессированию заболевания. Длительное время основной акцент в управлении СД делался на активном контроле показателей гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Однако в последние годы наряду с контролем стандартных показателей углеводного обмена особое внимание уделяется выраженности колебаний уровня глюкозы крови как фактору, ведущему к ухудшению прогноза СД. В настоящее время хорошо изучены механизмы отрицательного воздействия выраженной вариабельности гликемии на возникновение и прогрессирование осложнений. Многие из исследований показали, что сосудистые осложнения в основном [2, 3] или частично [3, 4] зависят от нарушений уровня гликемии, состоящих из 2 компонентов:

- 1) хронической длительной гипергликемии;
- 2) острой гипергликемии в виде пиков, сопровождающихся резкими падениями уровня сахара в крови.

Оба компонента приводят к развитию осложнений диабета посредством 2 основных механизмов: избыточного гликозилирования белков и активации окислительного стресса.

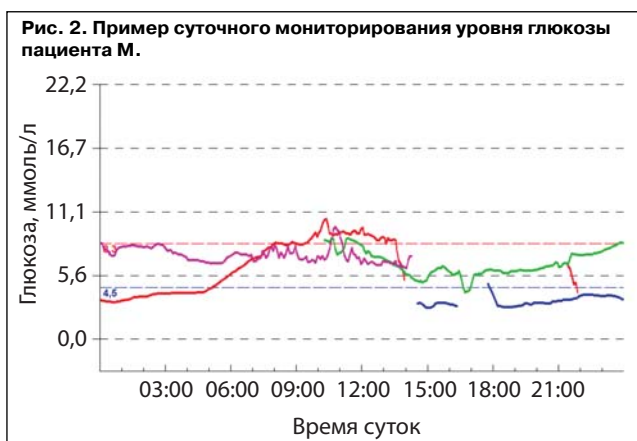
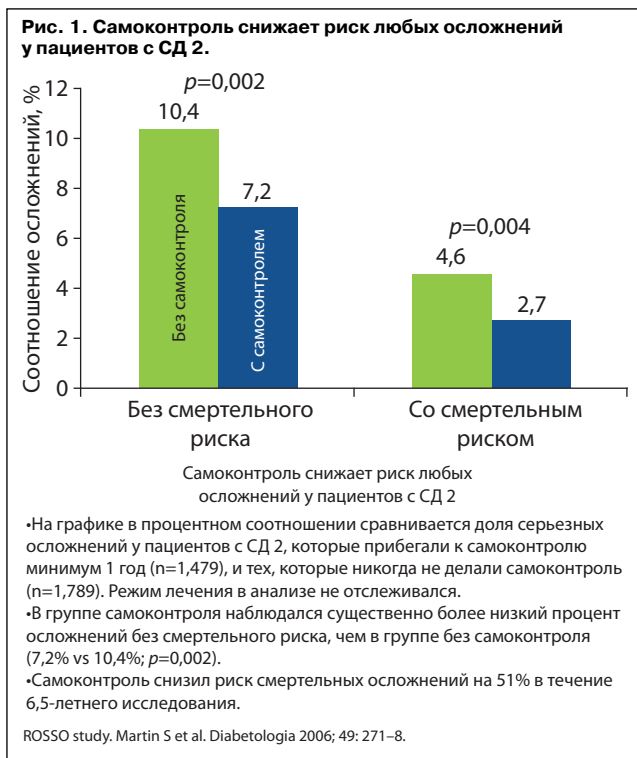
Установлено, что HbA_{1c}, по которому принято судить о степени компенсации заболевания, отражает средние уровни глюкозы за предыдущие 2–3 мес и, следовательно, дает представление об «исторических», а не моментальных уровнях глюкозы. Именно поэтому у пациента с удовлетворительным уровнем HbA_{1c} могут отмечаться выраженные колебания гликемии относительно средних значений. По результатам исследования E.Вопога и соавт. [5] на группе пациентов с СД типа 2 (СД 2) было выявлено, что даже при уровне HbA_{1c} менее 7% около 80% пациентов имели уровень постпран-

диальной гликемии (через 2 ч после одного из приемов пищи) 8,9 ммоль/л.

Существует мнение, что вариабельность гликемического контроля возрастает в следующем ряду показателей: HbA_{1c}, гликемия натощак, постпрандиальная гликемия. Так, в исследовании R.Derr и соавт. [6] с участием 256 больных было проанализировано наличие связи между вариабельностью гликемии и уровнями HbA_{1c}. Гликемический профиль (гликемическая вариабельность) измерялся пациентами самостоятельно при помощи портативного глюкометра. У некоторых из них имелась достаточно стабильная гликемия (вариация 0,4 ммоль/л), тогда как у других она была крайне нестабильной (вариация 8,4 ммоль/л). Была продемонстрирована корреляция между средним уровнем глюкозы крови и уровнем HbA_{1c}, однако корреляции между уровнем HbA_{1c} и вариабельностью гликемии установлено не было. Следовательно, уровень HbA_{1c} отражает среднюю концентрацию глюкозы крови на длительном промежутке времени и существенно не изменяется при текущей нестабильности гликемии. У больного могут быть достаточно низкие уровни HbA_{1c} на фоне нестабильной гликемии – с колебаниями от гипер- до гипогликемических значений [6].

Важно отметить, что, по данным ряда исследований, резкие колебания уровня сахара в крови в течение суток в равной степени с длительной гипергликемией являются основными причинами развития микрососудистых осложнений [7–9]. Таким образом, для некоторых пациентов уменьшение одной только гликемической нестабильности, даже без улучшения HbA_{1c}, может улучшить отдаленный прогноз. Становится ясно: для того чтобы получить подробную картину состояния углеводного обмена пациента, помимо HbA_{1c} необходимо учитывать выраженность колебаний гликемии в течение дня.

Основной вопрос, который встает перед пациентом: **с какой частотой необходимо измерять гликемию?** Согласно официальным рекомендациям для СД 1 и 2 на интенсифицированной инсулинотерапии (инсулином короткого действия перед основными приемами пищи и базальным инсулином 1 или 2 раза в сутки утром и/или вечером) – до 3–4 раз в сутки ежедневно (перед завтраком, обедом, ужином, на ночь), так как в данном случае действует правило: «измеряя глюкозу – меняем дозу инсулина». При СД 2 на фоне только таблетированных препаратов либо комбинаций таблеток вместе с 1–2 инъекциями базального инсулина измерение глюкозы крови следует проводить не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль в неделю. Например, понедельник – утром натощак, вторник – через 2 ч после завтрака, среда – через 2 ч после обеда, четверг – перед сном, пятница – гликемический профиль, суббота – через 2 ч после ужина, воскресенье – перед обедом. На вопрос о частоте измерения гликемии у пациентов на пероральной сахароснижающей терапии и/или базальном инсулине однозначного ответа нет. Наиболее оптимальным является проведение «структурированного самоконтроля», т.е. гликеми-



ческого профиля – измерение гликемии за короткие интервалы времени в течение нескольких дней. Данный режим самоконтроля рекомендован IDF [1] для пациентов с СД 2, не получающих инсулинотерапии. Эффективность данного вида самоконтроля была продемонстрирована в крупномасштабных исследованиях STeP (Structured Testing Program) [2] и исследовании N.Virdi и соавт. [3], в которых было достигнуто значимое снижение гликированного гемоглобина на фоне проведения структурированного самоконтроля. Проведенный контроль в привычном для пациента режиме жизни позволяет подобрать наиболее оптимальный режим терапии. Дополнительным отрицательным моментом в управлении СД у данной категории пациентов является невозможность быстрого влияния на уровень гликемии, в связи с чем происходит снижение интереса к проведению самоконтроля.

Существуют и особые ситуации, когда самоконтроль необходимо проводить более часто, чем указано, а именно в начале заболевания и при декомпенсации, а также при:

- Беременности – 7–8 раз в день.
- Подозрении на ночную гипогликемию – перед сном, в 3 ч ночи и утром.
- Кетонурии – каждые 3 ч.
- В дни плохого самочувствия (особенно если имеются рвота или диарея) – каждые 2–3 ч.

- Необычной физической активности.
- Признаках высокого/низкого сахара крови – сразу же во время приступа.
- Изменениях в количестве и времени приема пищи – до и после приема пищи.
- Перемещениях через часовые пояса – чаще, чем обычно.

Необходимо не только объяснить пациенту основы самоконтроля, но и научить на основании полученных результатов принимать решения в отношении важных с точки зрения управления диабетом событий (прием пищи, физическая активность, интеркуррентные заболевания, доза сахароснижающих препаратов). Вовлеченность пациента в терапевтический процесс повысит успех контроля гликемии и снизит риск осложнений (рис. 1).

В основе самоконтроля лежит не только систематический контроль гликемии, но и умение пациента интерпретировать клиническую симптоматику. Известно, что пациенты с длительным стажем диабета и/или частыми гипогликемическими состояниями в анамнезе часто переносит бессимптомные гипогликемии, которые увеличивают риск развития тяжелых жизнеугрожающих гипогликемий. Поэтому необходимо проводить детальный опрос пациента для выявления клинических симптомов, которые могут указывать на перенесенные гипогликемии.

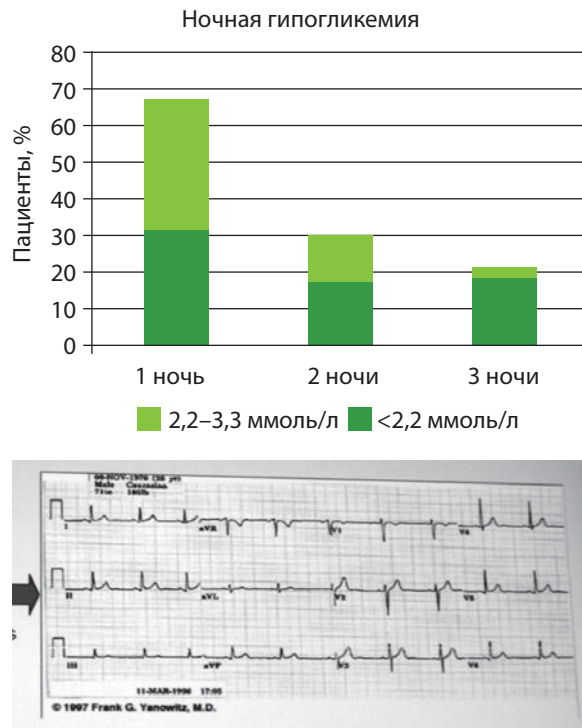
Клинически значимым является то, что зарегистрированные случаи гипогликемии чаще происходили в ночное время, что, по данным современной литературы, очень опасно в плане развития сердечно-сосудистых катастроф. На рис. 2 представлен пример суточного мониторингирования гликемии у пациента М. 70 лет с СД 2, находящегося на базис-болюсной инсулинотерапии с 2004 г. после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), который обратился к нам из отделения кардиологии с жалобами на высокие показатели гликемии утром.

Как видно из рис. 2, у данного пациента причиной повышения уровня глюкозы крови в утреннее время являются бессимптомные длительные ночные гипогликемии, не без влияния которых через 2 дня после обследования у него развился повторный ИМ.

Роль гипогликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений

До настоящего времени большое внимание уделялось отрицательному влиянию гипергликемии на развитие сердечно-сосудистых осложнений. Однако после досрочного завершения исследования ACCORD, вызванного увеличением смертности в группе интенсивного контроля гликемии, где было выявлено достоверно более высокое количество гипогликемических событий, а также ввиду противоречивых данных других крупномасштабных исследований (ADVANCE, VADT) вопрос об отрицательном влиянии гипогликемии на развитие сердечно-сосудистых осложнений стал первоочередным.

В исследовании ACCORD комиссия по мониторингу безопасности обнаружила, что через 4 года наблюдения в группе интенсивного контроля умерли 257 участников исследования по сравнению с 203 пациентами группы стандартного лечения (p=0,04), что обусловило 3 избыточных смерти на 1 тыс. пациентов в год, или увеличение частоты летальных исходов на 20% по сравнению с группой стандартного лечения [10]. В группе интенсивного гликемического контроля было выявлено достоверно более высокое количество гипогликемических событий (16,2% vs 5,1%; p<0,001). При анализе данных исследования ACCORD не удалось выявить какой-либо одной причины, повлиявшей на результаты лечения в группе интенсивной терапии. В качестве возможных причин увеличения смертности были названы следующие:

Рис. 3. Взаимосвязь между ночной гипогликемией и удлинением интервала Q–T.

Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. University of Liverpool, Aintree University Hospital, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK. *Diabetologia* 2009; 52: 42–5.

1) следствие применения каких-либо пероральных сахароснижающих препаратов, например глитазонов (по данным метаанализа, опубликованного в 2007 г., розиглитазон повышал риск развития ИМ у пациентов с СД 2 на 43%) [11];

2) чрезмерная агрессивность в достижении гликемических целей;

3) высокая частота тяжелых гипогликемий в группе интенсивного контроля.

Таким образом, стратегия гипогликемической терапии, применявшаяся в исследовании ACCORD, не только не ответила на вопрос о том, нужно ли снижать уровень HbA_{1c} до 6,5%, а наоборот, заставила задуматься, имеем ли мы право в ежедневной клинической практике использовать подход, сопряженный с таким значительным увеличением смертности пациентов с СД 2.

Согласно результатам исследования VADT [12] частота развития сердечно-сосудистых осложнений в группе интенсивной терапии была больше и составила 29,3% vs 25,9% в группе стандартного лечения. Эта разница в частоте развития осложнений не достигла достоверности, но настораживающим явился тот факт, что в проведенном исследовании более жесткий и интенсивный контроль гликемии не продемонстрировал преимуществ перед стандартной терапией. По данным исследования ADVANCE, тяжелые гипогликемии чаще отмечались в группе интенсивного контроля, чем стандартной терапии: 150 (2,7%) больных интенсивной группы и 81 (1,5%) пациент стандартной группы имели минимум один эпизод тяжелой гипогликемии [13]. Тяжесть гипогликемии определяли как необходимость получения помощи извне, когда пациент не мог самостоятельно купировать данное состояние. Таким образом, частота тяжелых гипогликемий в группе интенсивного контроля составила 0,7 случая на 100 больных-лет и 0,4 случая на 100 больных-лет в группе стандартного лечения. Сравнительный анализ частоты микрососудистых осложнений показал значительное различие между группами. Среди пациентов группы интенсивного конт-

роля отмечено значительное снижение частоты больших микрососудистых явлений ($p=0,01$).

Анализируя результаты перечисленных исследований, можно сделать вывод о том, что нет однозначного мнения о влиянии интенсивного контроля гликемии у пациентов с СД 2 на риск развития коронарных событий (фатального и нефатального ИМ) [14, 15]. Очевидное увеличение эпизодов гипогликемии в группах интенсивного контроля приводит к мысли о более детальном изучении роли гипогликемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2.

Возможность участия гипогликемии в острой сердечной смерти активно обсуждается с 1991 г., когда Tattersol и Gill сообщили о синдроме неожиданной ночной смерти у молодых людей с СД 1, который впоследствии стал называться синдромом «dead in bed» в связи с тем, что все пациенты были найдены мертвыми в своей кровати и не было выявлено явной причины смерти. Влияние гипогликемии на увеличение сердечно-сосудистой смертности можно объяснить несколькими механизмами:

1. Изменение гематологии (повышение коагуляции крови за счет активизации VIII фактора свертывания и фактора Виллебранда, увеличение количества эритроцитов приводит к повышению вязкости крови).

2. Изменение эндотелия за счет повышения концентрации эндотелина, С-реактивного белка.

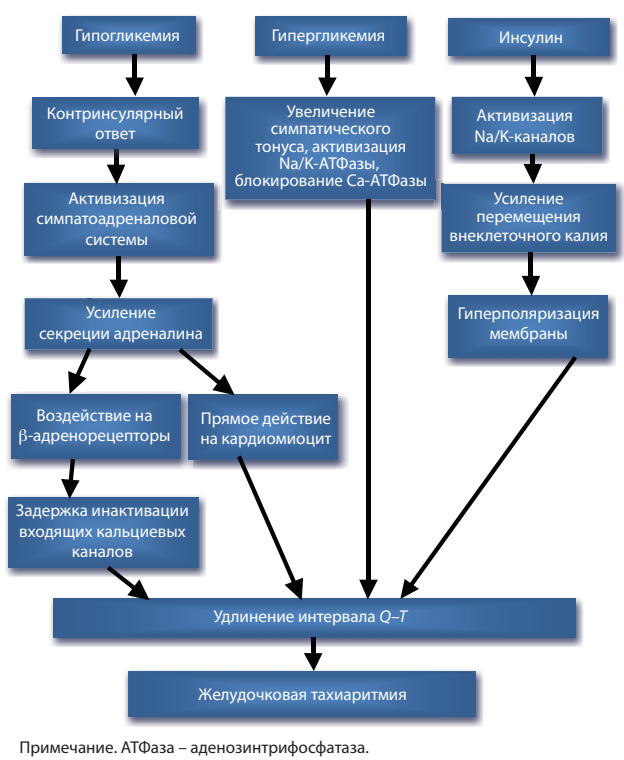
Эти изменения способствуют развитию тканевой ишемии на фоне гипогликемии. Основной же причиной сердечной смерти на фоне гипогликемии в настоящее время считается нарушение электрической стабильности сердца при гипогликемии.

Результаты исследования, проведенного в 2009 г. в Ливерпульском университете, продемонстрировали отрицательное влияние гипогликемии на динамику электрокардиографии (ЭКГ) у 25 пациентов с СД 1, включенных в исследование одномоментного мониторингирования ЭКГ и гликемии в течение 24 ч. Выявлено, что 13 эпизодов ночной гипогликемии сопровождалась удлинением интервала Q–T до 445 ± 40 мс, тогда как при нормогликемии он оставался нормальным – 415 ± 23 мс. У 32% пациентов ночные гипогликемии были с уровнем глюкозы менее 2,2 ммоль/л, а у 35% – менее 3,5, но более 2,2 ммоль/л. Все эпизоды были зарегистрированы между 23:24 и 07:50 и продолжались от 30 до 150 мин (в среднем 68 мин); рис. 3. Схожие данные были получены еще в нескольких исследованиях, где было зафиксировано, что гипогликемия сопровождается удлинением интервала Q–T, депрессией сегмента ST.

Таким образом, изучение влияния периодов гипогликемии и гипергликемии на кардиососудистые осложнения СД 2 представляется актуальной и интересной задачей современной диабетологии. На основании многочисленных исследований можно предположить, что как гипогликемия, так и гипергликемия приводят к ухудшению сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с СД 2 и могут проявляться в виде удлинения интервала Q–T, аритмий, депрессии сегмента ST, способствовать развитию ишемической болезни сердца и ИМ. На рис. 4 представлены возможные механизмы влияния неадекватных показателей гликемии на развитие желудочковых аритмий.

Вторым важным пунктом при самоконтроле гликемии является достоверность и точность получаемых результатов. В настоящее время используются глюкометры, в основе работы которых лежит либо принцип рефлектотрии, либо биосенсора. Рефлектотрии измеряют отраженный окрашенной тест-полоской свет и преобразовывают сигнал в количественное выражение концентрации глюкозы. Анализатор цвета у таких глюкометров находится под тест-полоской. Биосенсоры электрохимически преобразовывают электрический сигнал, возникающий при биохимической реакции. Капля крови в биосенсорах наносится на

Рис. 4. Влияние гипо- и гипергликемии на удлинение интервала Q–T с последующим развитием желудочковых аритмий.



электрод вне самого прибора и не контактирует с внутренним компонентом глюкометра. Но принцип действия – это только техническая характеристика прибора. Для адекватного лечения диабета важно, сколько раз осуществляет пациент самоконтроль сахара крови в день, насколько ему доступны тест-полоски (в отношении стоимости и наличия в списке обеспечения льготников средствами самоконтроля) и каковы сервисные возможности обслуживания этого прибора (в отношении желаний привезти прибор из-за границы).

В 2011 г. Американская диабетологическая ассоциация [4] дала следующие рекомендации по качеству тест-полосок: при гликемии 100 мг/дл (5,5 ммоль/л) и более погрешность измерений не должна превышать 15%, при гликемии меньше данной цифры погрешность не более 15 мг/дл (0,83 ммоль/л). Согласно рекомендациям Международной организации по стандартизации (International Organization for Standardization – ISO) 2003 г. [5] расхождение при гликемии более 75 мг/дл (4,2 ммоль/л) не должно превышать 20% и 15 мг/дл (0,83 ммоль/л) при гликемии 75 мг/дл и менее. Эти же рекомендации были даны Институтом клинических и лабораторных стандартов. В исследовании, которое было проведено в 2012 г., из 43 глюкометров только 34 соответствовали критериям ISO [6], что стоит учитывать при выборе глюкометра. Точность измерений зависит также и от человеческого фактора. Ниже приведены ситуации, которые чаще всего приводят к ошибкам измерений.

Кодирование прибора

На сегодняшний день большинство глюкометров имеет систему кодирования. Код указан на каждой новой упаковке тест-полосок либо нанесен на кодировочную пластину, которая вложена в упаковку тест-полосок. При сопоставлении данных гликемии по глюкометру с лабораторными данными необходимо учитывать, что большинство глюкометров калибровано по плазме, тогда как лабораторное оборудование получает значение в цельной крови. Для получения уровня гликемии цельной крови необходимо полученное по глюкометру значение разделить на 1,11.

Очень важным фактором является простота использования глюкометра. Многие модели глюкометров требуют кодирования, это усложняет работу с ними. По результатам исследования Raine и соавт. выявили, что до 16% пациентов неверно кодируют свои глюкометры, что может приводить к увеличению клинических ошибок [16]. Использование глюкометров, не требующих кодирования, например глюкометра Контур ТС (Contour TS), позволяет свести количество ошибок к минимуму. При установке тест-полоски глюкометр Контур ТС кодируется автоматически, что повышает комплаентность пациентов к этой манипуляции. Среди преимуществ глюкометра Контур ТС необходимо отметить и то, что эргономичный дизайн тест-полоски обеспечивает возможность эксплуатации глюкометра как пациентами пожилого возраста, так и имеющими нарушения мелкой моторики.

Результаты крупных исследований (DCCT, UKPDS) показывают, что мониторинг гликемии – важнейший инструмент управления лечением СД, позволяющий индивидуализировать терапию. Способ мониторинга уровня глюкозы также должен подбираться индивидуально.

Индивидуальный подбор глюкометра, грамотность пациента в том, что касается целей самоконтроля, умения интерпретировать полученные результаты, тактики поведения в тех или иных ситуациях, – залог контролируемости текущего состояния больного и возможности прогнозирования течения заболевания.

Литература

1. Суцлов Ю.И. Современные сахароснижающие препараты, используемые в России при лечении сахарного диабета типа 2. Сахарный диабет. 2012; 1: 6–10.
2. DCCT Research Group. The relationship of a glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1995; 44: 968–83.
3. Klein R. Hyperglycemia and microvascular disease in diabetes. Diabetes Care 1995; 18: 258–68.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 405–12.
5. Bonora E, Calcaterra F, Lombardi S et al. Plasma glucose levels throughout the day and HbA_{1c} interrelationships in type 2 diabetes. Diabetes Care 2001; 24: 2023–9.
6. Derr R, Garrett E, Stacy GA, Sauadek CD. Is HbA_{1c} affected by glycemic instability? Diabetes Care 2003; 26: 2728–33.
7. Momier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003; 26: 881–5.
8. Fumatsu H, Yamashita H, Ohashi Y. Effect of rapid glycaemic control on progression of diabetic retinopathy. Jpn J Ophthalmol 1992; 36 (3): 356–67.
9. Boland E, Monsod T, Delucia M et al. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2001; 24: 1858–62.
10. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545–59.
11. Nolan J, Batin PhD, Andrews R et al. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. Results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-HEART). Circulation 1998; 98: 1510–6.
12. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360: 129–39.
13. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560–72.
14. Kleiger R, Bosner M. Correlation of time and frequency domain measures of heart rate variability. In: Noninvasive Electrocardiology. Clinical aspects of Holter monitoring. Ed: A Moss, S Stern. Saunders Co, University Press. Cambridge UK 1997; p. 199–206.
15. Stefanidis A, Asimacopoulos P et al. Intensive insulin treatment reduces transient ischaemic episodes during acute events in diabetic patients. ESC Congress. J Eur Heart 2002; 23: 609.
16. Raine CH et al. Significant Insulin Dose Errors May Occur if Blood Glucose Results are Obtained from Miscalibrated Meters. Jour Diab Sci Tech 2007; 1(2): 205–10.

Поражения сердечно-сосудистой системы при профессиональных заболеваниях

С.А.Бабанов, Р.А.Бараева

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России

В настоящее время в профессиональной патологии, изучающей заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), обусловленные воздействием вредных производственных факторов (ВПФ), профессионально-обусловленные поражения СССР могут рассматриваться и как профессиональные, и как профессионально-обусловленные заболевания СССР. При этом профессиональным считается только такое заболевание, в возникновении которого ВПФ является основной (как правило, единственной) этиологической причиной [1]. Перечень заболеваний, которые в России считаются профессиональными, утвержден Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 апреля 2012 г. №417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний» [3]. Если же ВПФ является способствующим, то такое заболевание СССР попадает в группу производственно-обусловленных.

Врачу-терапевту, кардиологу необходимо помнить, что при квалификации заболевания центром профпатологии в качестве профессионального для пострадавшего разрабатывается программа медицинской, социальной и профессиональной реабилитации (в том числе определяется степень утраты профессиональной трудоспособности с последующим возмещением выпадающего заработка из Фонда социального страхования, оплачиваются лекарственные средства, средства реабилитации, санаторно-курортное лечение и др.). Кроме того, в случае признания заболевания профессиональным (экспертиза связи заболевания с профессией возможна только в региональных или федеральных центрах профпатологии, кафедрах и клиниках профессиональной патологии медицинских вузов, профильных НИИ системы Роспотребнадзора) региональные управления Роспотребнадзора проводят соответствующее расследование с выработкой практических рекомендаций для администрации предприятий по профилактике и снижению уровня профессиональной заболеваемости [1, 2].

Среди ВПФ, оказывающих неблагоприятное воздействие на СССР, выделяют следующие: функциональное перенапряжение (прежде всего психологическое воздействие, а также факторы физической активности), факторы физической природы (общая и локальная вибрация, производственный шум, электромагнитные излучения, тепловые и холодовые воздействия), факторы химической природы (свинец, ртуть, бензол, марганец, кадмий, кобальт, сурьма, ксилол, толуол, мышьяк, сероуглерод, сероводород, окись углерода, хлористый метилен, органические нитриты и др.); см. таблицу [1, 2, 4].

Функциональное перенапряжение и факторы физической активности

Отечественной медицинской науке по праву принадлежит приоритет в изучении механизмов формирования и прогрессирования артериальной гипертензии (АГ) на фоне хронического стресса. Еще в работах Г.Ф.Ланга и А.Л.Мясникова разработаны основные положения о влиянии стресса на функциональное состояние центральной нервной системы и СССР. Так, согласно психонейрогенной теории гипертонической болезни Г.Ф.Ланга [5] психогенный прогипертензив-

ный фактор является одним из ведущих в развитии АГ у лиц, работающих в условиях хронического производственного стресса, хронического психоэмоционального перенапряжения. Важное значение для развития гипертонической болезни имеют эмоции, связанные с опасностью аварий, конфликтом с начальством или коллективом, напряженным умственным трудом [6]. R.Karasek [8, 9] считает наиболее опасной прогипертонической работой деятельность, связанную с большим психоэмоциональным напряжением при отсутствии контроля за ней. Большое значение имеют здесь и сверхурочные работы.

В последние годы зарубежные и отечественные исследователи обратили внимание на так называемую гипертензию на рабочем месте (один из вариантов стрессиндуцированной АГ) в связи с новыми современными возможностями ее диагностики и лечения. Распространенность гипертензии на рабочем месте была изучена в нескольких исследованиях. Так, J.Stork и соавт. с помощью метода суточного мониторирования артериального давления (АД) обследовали работников разных промышленных предприятий. АГ в рабочее время была выявлена у 19% больных с нормальными значениями АД при периодических амбулаторных измерениях [10]. Эти результаты свидетельствуют о том, что у отдельных больных АД во время работы выше, чем на приеме у врача. В наибольшей мере это относится к людям, испытывающим психические нагрузки на рабочем месте. Так E.Cottingham и соавт. показали связь между частотой случаев АГ и неуверенностью в сохранении рабочего места. Были обследованы 236 работников наемного труда мужского пола в возрасте от 40 до 65 лет. Относительный риск развития АГ (диастолическое АД >90 мм рт. ст.) у промышленных рабочих с подавляемой склонностью к раздражению и неуверенностью в сохранении рабочего места был в 5 раз выше, чем у рабочих, которые, несмотря на имеющуюся склонность к раздражению, в сохранении рабочего места были уверены (относительный риск развития АГ – 5,60 и 0,86 соответственно). Несколько менее выраженным, но явно прослеживаемым оказалось влияние неудовлетворенных карьерных возможностей (2,67 и 1,57 соответственно) [11].

Кроме того, желание перейти из низкого социально-экономического слоя в более высокий также может являться причиной хронического стресса и приводить к развитию АГ. Так, исследования, проведенные W.Dressler, показали, что риск развития АГ в группе лиц с сильной психической нагрузкой, оказываемой стремлением к продвижению, был в 3–5 раз выше, чем в группе лиц, чьи представления о жизни находились в большем согласии с их нынешней социальной средой [12].

В настоящее время доказано, что стрессиндуцированная АГ является далеко не безобидным феноменом. Так, уровень АД на работе более тесно коррелирует с поражением органов-мишеней (в частности, гипертрофией миокарда левого желудочка), чем амбулаторно измеряемый уровень АД и даже уровень его в ночное время. Установлено, что психосоциальный стресс приводит к повышению частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. В обзорной работе P.Schnall и соавт. [13] сообщили, что наличие значимой

Профессиональные и профессионально-обусловленные заболевания ССС

Заболевание	ВПФ
Артериальная гипертензия	Хронический производственный стресс. Наиболее подвержены: - государственные служащие, управленцы (менеджеры) государственных и частных предприятий; - научные работники, преподаватели высшей школы, медицинские работники, юристы; - операторы, диспетчеры; - работники конвейерных производств; - водители автотранспортных средств, машинисты локомотивов, пилоты государственной и гражданской авиации Десинхроноз. Наиболее подвержены: - работники, обслуживающие непрерывные производственные процессы; - работающие вахтовым или сменным способом Воздействие производственных факторов физической природы: производственный шум, локальная и общая вибрация, нагревающий и охлаждающий производственный микроклимат, высокое атмосферное давление, электромагнитные поля сверхвысоких частот, радиационное воздействие Воздействие производственных факторов химической природы: свинца, ртути, кадмия, мышьяка, винилхлорида, сероуглерода, окиси углерода, хлорорганических соединений, таллия
Ишемическая болезнь сердца	Воздействие локальной и общей вибрации, производственного шума, электромагнитных полей ультранизкого диапазона Свинец, ртуть, мышьяк, никель, стирол, сероуглерод, окись углерода, сероводород, хлористый метилен, нитриты, цианиды, никотин, сажа
Аритмии	Фтористый углерод, фреон, ди- и трихлорэтилен, свинец, барий, кадмий, кобальт, марганец, никель, бензол, толуол, ксилол, сурьма, мышьяк, карбаматы, сероуглерод, окись углерода, цианиды, нитриты
Кардиомиопатии	Кобальт, бериллий, сурьма, кадмий, мышьяк, окись углерода, хлористый метилен
Заболевания периферических сосудов: • эндартериит • атеросклероз • синдром Рейно (периферический ангиодистонический синдром) • варикозное расширение вен нижних конечностей	Холодовое воздействие Сероуглерод, свинец, сажа Воздействие локальной или общей вибрации, холодовое воздействие. Винилхлорид, мышьяк, нитриты, трихлорэтилен Длительное стояние на ногах в условиях неподвижности, перенос тяжестей
«Сердце спортсмена», «маршевое», или «солдатское сердце»	Общие физические перегрузки Значительные перегрузки при недостаточно тренированном сердце
Острое легочное сердце Подострое легочное сердце Хроническое легочное сердце	Тромбозмболия легочной артерии на фоне флелотромбоза или тромбозфлебита варикозно-расширенных вен Острый токсический трахеобронхобронхиолит Пневмокониозы (в том числе силикоз), хронический пылевой бронхит, хронический токсический бронхит, токсический пневмосклероз, хроническая обструктивная болезнь легких профессионального генеза, профессиональная бронхиальная астма и др.

связи между ограниченной свободой в принятии решений и развитием сердечно-сосудистой патологии было отмечено в 17 из 25 исследований. При этом у служащих с высокой психической нагрузкой было обнаружено отчетливо выраженное повышение АД, прогрессирующее с возрастом, в то время как в остальных профессиональных группах такой реакции не отмечалось. Возможно, с возрастом происходит повышение физиологической чувствительности к воздействию рабочей нагрузки или же эффекты последней кумулируются на протяжении многих лет. В ходе 12-летнего проспективного исследования M.Julius и соавт. [14] доказали, что подавляемая склонность к раздражению у больных АГ приводит к статистически достоверному повышению уровня смертности. В другом исследовании с периодом наблюдения 3 года у 3750 мужчин в возрасте от 40 до 59 лет изучали связь между степенью психического стресса и ишемической болезнью сердца. В группе больных с наличием АГ и ишемической болезни сердца усиливающийся стресс сопровождался увеличением уровня смертности от сердечной недостаточности. У обследованных здоровых мужчин с нормальным АД такой связи не было выявлено. Следовательно, повышение АД в рабочее время коррелирует с более высоким риском развития поражений органов-мишеней, сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Также высока распространенность АГ среди водителей-профессионалов (водители грузовых автомобилей, автобусов, водители-дальнобойщики на трансмеридианных и транширотных перевозках), что обусловлено такими прогипертензивными факторами,

как значительное психоэмоциональное напряжение, связанное с ответственностью за безопасность движения, огромным количеством – плотностью поступающей информации, необходимостью быстрой ее переработки и ответных действий, боязнью за свою жизнь и ответственностью за жизнь пассажиров и материальные ценности, острыми стрессовыми ситуациями в связи с авариями, наездами на людей, а также воздействием производственного шума [15]. А.З.Цфасман и соавт. [16] на основании изучения данных предрейсовых медицинских осмотров, материалов врачебно-экспертных комиссий, а также результатов восьмилетнего наблюдения доказали влияние постоянного нервно-психического напряжения на распространенность АГ среди машинистов локомотивов и их помощников. По данным А.М.Инароковой [17], АГ была выявлена среди водителей пассажирского автотранспорта в 16,3% случаев, грузового – в 12,1% ($p < 0,05$). Высокое распространение АГ у водителей трамваев отмечали И.Д.Манулова и соавт. [18]. С другой стороны, по данным А.А.Эльгарова и Р.М.Арамисовой [19], полученным при обследовании более 4 тыс. работников городских автопредприятий г. Нальчика, установлено, что у них АГ встречалась реже (14,9%), чем среди рабочих (19,8%) и инженерно-технического персонала (20,8%). Объяснение авторы видят в «отсеве» из группы шоферов гипертоников при поступлении и далее – при выраженных стадиях заболевания.

Также отмечено увеличение частоты АГ у летчиков на 11% в сравнении с лицами наземных профессий. Ряд пилотов, согласно сообщению Н.А.Разсолова и соавт. [20], продолжают работать с достаточно высокими

цифрами АД. По официальным данным, 16–20% летчиков имеют повышенное АД, но фактически эти относительные величины значимо больше, так как многие (более 55%) скрывают повышение давления путем приема в порядке самолечения антигипертензивных препаратов [21].

По данным А.В.Наговицына [22], в структуре заболеваний ССС у лиц летного состава наиболее распространенными (до 58%) являются некоронарогенные заболевания сердца, возникающие вследствие воздействия неблагоприятных факторов профессиональной летной деятельности, инфекционных, токсических, метаболических, стрессиндуцированных и соматоформных вегетативных дисфункций, которые в структуре преждевременной медицинской дисквалификации в классе сердечно-сосудистых заболеваний составляют около 50%.

Десинхроноз

Работой с ночными сменами в развитых странах занято порядка 20% населения. В подавляющем большинстве случаев это работа, при которой ночные смены чередуются с дневными (у части еще с утренними и вечерними), но есть и протекающие исключительно в ночное время. Ночные смены, чередующиеся с дневными, являются правилом в отраслях с непрерывным циклом производственного процесса – это железнодорожный и авиационный транспорт, металлургия, хлебопекарная промышленность, пожарная охрана, медицина (некоторые врачебные, фармацевтические, сестринские и младшего персонала работы) и ряд других. Официально ночной считается смена в промежутке 22.00–06.00 ч. Близкие варианты – 23.00–07.00 и 24.00–08.00 ч. К ночной причисляется смена, если в нее попадает 50% и более рабочего времени. Некоторые предприятия вводят свое понимание ночной смены. Например, метрополитен ночной считает смену, начинающуюся в 16.00–18.00 ч и оканчивающуюся в 24.00–02.00 ч, затем – ночной отдых, утром – работа с 05.00–06.00 ч до 08.30–09.30 ч. На железной дороге ночной считается смена, если часть ее попадает в интервал 01.00–05.00 ч. Наиболее неблагоприятной для здоровья считается работа со скользящим графиком, при котором дневные и утренние смены перемежаются с ночными.

В последнее время особое внимание уделяется десинхронозу, связанному с ночными сменами, работой вахтовым методом, как выраженному прогипертензивному фактору. Доказано, что распространенность АГ еще более возрастает, если данная работа требует быстрого темпа и идет с переработками, ночными сменами (эти факторы и сами по себе имеют прогипертензивную направленность). Г.М.Зиненко и соавт. [23] установили у специалистов геологической отрасли, работающих экспедиционно-вахтовым методом, сравнительно более высокий риск смерти от АГ, в то время как распространенность данного заболевания у них не была повышенной. Сходные данные получены и А.Д.Трубецковым при исследовании показателей здоровья у сотрудников, работающих вахтовым методом в условиях Западной Сибири [24, 25].

Производственный шум

Прогипертензивное действие шума находится в прямой зависимости от интенсивности, частоты и продолжительности его воздействия [26–30]. Прогипертензивным действием обладает прежде всего производственный шум, в том числе связанный с движением транспорта. Изменения системы кровообращения при воздействии интенсивного производственного шума характеризуются развитием нейроциркуляторного синдрома, протекающего с гипертензивными реакциями, и тенденцией к переходу в АГ, которая, как

правило, характеризуется доброкачественным течением с медленным прогрессированием [26, 27, 30]. Одно время выделялась такая нозологическая форма, как «шумовая болезнь», в которую наряду со снижением слуха, поражением центральной нервной системы и некоторыми другими факторами входили и изменения со стороны ССС, в том числе синдром АГ [27, 28].

Вибрация

Вибрация также является известным прогипертензивным фактором. Еще основатель кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии Самарского государственного медицинского университета профессор В.А.Данилин (1979 г.) указывал на повышенный риск развития АГ и атеросклероза у работников виброопасных профессий. При этом наибольшее значение как прогипертензивному фактору он придавал высокочастотной вибрации. Доказано повышение уровня АД при вибрационной болезни (ВБ) от воздействия локальной и общей вибрации [31–33], а также наклонность к повышению АД у лиц виброопасных профессий [34]. Н.Н.Васицкая [34] отмечает, что у работающих в контакте с шумом и вибрацией меняется состояние внутрисердечной и центральной гемодинамики, а именно формируется гиперкинетический вариант центральной гемодинамики. Достоверно увеличиваются конечный диастолический объем, конечный диастолический размер полости левого желудочка, что является причиной значительного увеличения ударного объема и фракции выброса. Н.П.Карханиным [35] доказано, что у пациентов с ВБ от воздействия локальной вибрации наблюдаются изменения центральной гемодинамики и сократительной способности миокарда, в частности, отмечается достоверное увеличение конечного диастолического размера, конечного диастолического объема, что обуславливает значительное увеличение ударного объема сердца, значимо повышаются минутный объем сердца и среднее гемодинамическое давление. Автором доказано, что ремоделирование сердца у пациентов с ВБ от воздействия локальной вибрации предшествует развитию клинических проявлений АГ и должно рассматриваться как компенсаторно-приспособительная реакция организма человека в условиях стрессового воздействия локальной вибрации, шума, статических и динамических нагрузок и вынужденного положения тела.

Неблагоприятный производственный микроклимат

Воздействие неблагоприятного производственного микроклимата (нагревающего, а также высокой влажности) является фактором, способствующим развитию АГ, что особенно актуально в отношении систолического давления. К числу производств с нагревающим микроклиматом относятся горячие цеха цветной и черной металлургии, машиностроительной, химической и текстильной промышленности, стекольных и сахарных заводов, добыча угля и руды в глубоких шахтах. Температура воздуха в горячих цехах может достигать 33–40°C, а в ряде случаев, в особенности в летнее время, и более высоких уровней. Доказано также прогипертензивное действие низких температур окружающей производственной среды.

Повышение атмосферного давления, судя по работающим в кессонах и водолазам [36], может вести к повышению АД в остром наблюдении и при хроническом воздействии. Клинические синдромы сердечно-сосудистых расстройств при длительном воздействии электромагнитных полей сверхвысоких частот также развиваются на фоне изменений нервной системы, особенно ее высших вегетативных отделов. При этом у одних больных могут длительно наблюдаться только легкие астенические явления с синусовой брадикардией

ей и АГ без признаков общих и регионарных расстройств гемодинамики. У других развивается вегетативно-сосудистая дисфункция гипертонического типа, нередко сопровождающаяся кризовыми состояниями, протекающими по типу диэнцефальных с ангиоспастическими реакциями, которые в ряде случаев приводят к нарушению коронарного и мозгового кровообращения [1, 2, 4]. Радиационному облучению в основном свойственна гипотензивная направленность, в частности, если судить по клинике лучевой болезни разных стадий. Симптоматическая АГ развивается у лиц с радиационным нефритом, который может возникнуть и при неблагоприятных условиях работы с ионизирующим излучением. Течение острое и хроническое, более легкое и весьма тяжелое, напоминающее течение экстракапиллярного нефрита. Лучевая болезнь ухудшает течение АГ, возникшей до ионизирующего облучения.

Физическая нагрузка является фактором, predisposing к развитию синдрома Да Коста, также называемого «синдромом усилия или напряжения», «синдромом солдатского сердца». Первое клиническое описание данного синдрома принадлежит Да Коста (1842 г.), который наблюдал нарушения дыхания и связанные с ними разные неприятные ощущения в области сердца, назвав их «солдатское сердце», «раздраженное сердце». Подчеркивалась связь патологических симптомов с физической нагрузкой, отсюда еще один термин: «синдром усилия». В 1918 г. Lewis предложил другое название: «нейроциркуляторная дистония», которым до сих пор широко пользуются терапевты.

Факторы химической природы

Также возможно появление АГ, связанных с воздействием ВПФ химической природы [1, 2, 4]. Симптоматическую АГ вызывает ряд химических факторов, из которых наиболее четко в данном отношении действует **свинец**. Важнейшими производствами и процессами, где могут наблюдаться свинцовые интоксикации, являются: добыча свинцовых руд, выплавка свинца, производство свинцовых белил, глета, сурика, свинцового порошка, аккумуляторное производство, плавка баббита и заливка им подшипников, свинцовая пайка водородным пламенем, кабельное производство, полиграфическое, производство дробы, пуль и других изделий из свинца, применение свинцовых матриц в авиационной промышленности, малярные работы с применением свинцовых красок, гончарное производство, где может иметь место применение эмали и глазури, содержащих соединения свинца. Свинец поражает почки, и поэтому данный вариант АГ является в том числе и нефрогенным. Также имеют место и другие параллельно существующие механизмы повышения давления, в том числе повышение тонуса резистивных сосудов (минуя ренальный механизм).

Также обладает прогипертензивным действием **кадмий**, который содержится в мазуте и дизельном топливе (освобождается при его сжигании), используемый в качестве присадки к сплавам, при нанесении гальванических покрытий (кадмирование благородных металлов), для получения кадмиевых пигментов, нужных при производстве лаков, эмалей и керамики, в качестве стабилизаторов для пластмасс (например, поливинилхлорида), в электрических батареях и т.д. Продолжительное воздействие на организм работающих **сероуглерода** может вызывать АГ через такие механизмы, как нефропатия или атеросклероз. При хронической интоксикации **метиловым эфиром метакриловой кислоты** (метилметакрилатом) в основе сердечно-сосудистых нарушений, характеризующихся нейроциркуляторной дистонией с гипертензивными реакциями и дистрофией миокарда, лежит активация симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Прогипертензивным действием обладает также **окись углерода**, которая может образоваться везде, где создаются условия для неполного сгорания углеводородсодержащих веществ. Отравления окисью углерода возможны в котельных, газогенераторных, доменных, мартеновских и литейных цехах, при испытании моторов, значительное выделение окиси углерода возможно и при артиллерийской, минометной и пулеметной стрельбе, повышенное содержание окиси углерода может наблюдаться в воздухе некоторых цехов керамической, кирпичной, цементной, строительной промышленности, в машинных отделениях тепловозов, кабинах самолетов, в химической промышленности при синтезе ряда веществ (ацетон, фосген, метиловый спирт), исходным материалом для которых служит окись углерода.

Тяжесть острой интоксикации в основном параллельна содержанию карбоксигемоглобина в крови. С первых же часов острой интоксикации возникают выраженные изменения в системе кровообращения и дыхания, вначале функциональные нарушения: тахикардия, лабильность пульса, экстрасистолия, может наблюдаться и коронарная недостаточность. При отравлениях средней и тяжелой степени – токсическое поражение миокарда (в результате как гипоксии, так и непосредственного действия окиси углерода на сердечную мышцу) с явлениями сердечно-сосудистой недостаточности.

Сероводород также обладает прогипертензивным действием. Он образуется и выделяется при гниении органических веществ, разложении горных пород и минералов, содержащих сульфидные соединения (колчеданы и др.), в шахтах и выработках при взрывных работах как побочный продукт на газовых и коксовых заводах, когда уголь богат серой, в сланцеперегонной промышленности. В производственных условиях выделения сероводорода возможны при добыче и переработке многосернистой нефти, при гниении органических веществ, содержащих серу, в химических лабораториях, при приготовлении сернистых красителей, на кожевенных заводах, в производстве вискозного волокна (искусственного шелка), спичек. Тяжелое отравление сопровождается рвотой, цианозом, нарушением сердечно-сосудистой деятельности и дыхания. В дальнейшем может наступить коматозное состояние со смертельным исходом.

Сероуглерод применяется в основном в производстве вискозных волокон в химической промышленности в качестве растворителя фосфора, жиров, резины, при изготовлении оптического стекла и водонепроницаемых клеев, в сельском хозяйстве в качестве инсектицида. При интоксикации сероуглеродом расстройства системы кровообращения характеризуются большой неустойчивостью показателей АД с наклонностью к гипотонии или чаще гипертензивным реакциям, повышением тонуса аорты и периферических артерий. Изменения сердца носят преимущественно диффузно-дистрофический характер с небольшим снижением его сократительной функции. Расстройства CCC при этой интоксикации, как правило, являются стойкими, нередко имеют склонность к прогрессированию и развитию АГ.

Возможно развитие так называемого анемического сердца при интоксикации **бензолом**, который находит широкое применение в разных отраслях промышленности: резиновой, химической, фармацевтической, полиграфической, в качестве исходного сырья для изготовления красок, взрывчатых, лекарственных веществ. При наличии выраженной анемии при интоксикации бензолом могут появляться признаки сердечной недостаточности, характеризующейся увеличением минутного объема крови (анемическое сердце), а в случаях предшествующей сердечной недостаточности последняя на фоне развития анемии может усугубляться, становиться рефрактерной к лечению.

При так называемой литейной лихорадке, развивающейся при воздействии паров таких металлов, как **цинк, медь, никель, теллур, сурьма**, и протекающей по типу неспецифического аллергического синдрома, возможны токсико-аллергические поражения миокарда, подъем АД.

При воздействии **кобальта** и его соединений возможно развитие кобальтовых кардиомиопатий, клиническая картина которых характеризуется острой или подостро развивающейся недостаточностью кровообращения. Больные жалуются на одышку, слабость, тошноту, боли в животе. Объективно отмечаются кардиомегалия, гепатомегалия, тахикардия, выпот в полость перикарда, часто наблюдаются ритм галопа, выбухание шейных вен и периферические отеки.

Хроническое легочное сердце

Особое место в клинике профессиональных заболеваний занимают нарушения ССС, возникающие в связи с поражением бронхолегочного аппарата и сопровождающиеся развитием хронического легочно-сердечного синдрома, или хронического легочного сердца. Вентиляционные нарушения при профессиональных заболеваниях легких (пневмокониозах, хроническом пылевом бронхите, хроническом токсическом бронхите, хронической обструктивной болезни легких профессионального генеза, профессиональной бронхиальной астме и др.) ведут к нарушению легочного газообмена, в результате чего развивается альвеолярная гипоксия, которая рефлекторно, по механизму Эйлера–Лильестранда, вызывает вазоконстрикцию легочных артерий, а затем и функциональную гипертензию в системе легочной артерии [37, 38].

Прогрессирующая гипертензия малого круга кровообращения приводит к компенсаторной гипертрофии правого желудочка, а по мере прогрессирования процесса в легких – и развитию его миогенной дилатации, нарушению сократительной способности миокарда правого желудочка, развитию симптомокомплекса хронического легочного сердца [39]. Причинами снижения сократительной способности миокарда правого желудочка наряду с гипертензией малого круга кровообращения могут служить гипоксия и токсическое воздействие двуокиси кремния. Снижение контрактильной способности левого желудочка определяется как гипоксией и токсическим воздействием двуокиси кремния (в этом отношении два желудочка находятся в одинаковых условиях), так и ухудшением условий функционирования левого желудочка вследствие дилатации правого [39].

Поражения периферических сосудов при воздействии профессиональных факторов

На развитие ангионеврозов конечностей непосредственное влияние могут оказывать вибрация, сотрясение и систематическое переохлаждение. Ангионеврозы конечностей могут развиваться при работе в условиях систематического переохлаждения, воздействия охлаждающего микроклимата, представляющего собой сочетание параметров, при которых имеет место превышение суммарной теплоотдачи в окружающую среду над величиной теплопродукции организма, приводящее к образованию общего и/или локального дефицита тепла в теле человека (более 2 Вт). В качестве примера можно привести строителей, работающих при температуре от 0 до -12°C и скорости движения воздуха 1–5 м/с, или трактористов – когда в кабинах трактора, не имеющих обогревательных устройств, температура воздуха около 8°C, а температура пола и потолка кабины – около 11°C. В условиях охлаждающего микроклимата находятся большое число людей, занятых наружными работами или работами на открытом воздухе в холодный период времени (зимой, ран-

ней весной, поздней осенью). Это нефтяники, газовики, строители зданий, мостов, железных дорог, туннелей, лесозаготовители, сельскохозяйственные рабочие, работники горнорудных и угольных карьеров.

В похожих условиях оказываются в холодное время года и рабочие в неотапливаемых помещениях элеваторов, складов, некоторых цехах судостроительных заводов [1, 2]. Особо неблагоприятными являются работы, выполняемые на хладокомбинатах. Рабочим при выполнении своих профессиональных обязанностей приходится находиться в разных холодильных камерах (при укладке пищевых продуктов, их сортировке, выдаче), имеющих температуру от +3 до -30°C на протяжении 60–75% рабочей смены. Особенностью микроклимата в холодильных камерах является то, что низкие температуры воздуха сочетаются с его высокой относительной влажностью (80–95%) при малой подвижности. Воздействию охлаждающего микроклимата, общему переохлаждению организма, влиянию низких температур в производственных условиях могут подвергаться также сплавщики леса и рыбаки.

В патогенезе развития холодового невроаскулита основное значение придается нарушению периферического кровообращения в результате рефлекторного спазма капилляров и артериол, а также нарушению питания тканей вследствие поражения нервно-трофического аппарата. Холодовые невроаскулиты в одинаковой мере возникают как в верхних, так и нижних конечностях. Однако особенности сосудистого русла нижних конечностей, в частности, слабое развитие коллатерального кровообращения, в большей степени способствуют возникновению спазмов магистральных сосудов ног, что приводит к образованию пристеночных тромбов именно в сосудах нижних конечностей. При длительном хроническом воздействии холода и влаги ангионевроз может медленно прогрессировать, в отдельных случаях может сопровождаться выраженными ишемическими расстройствами, протекающими по типу облитерирующего эндартериита. Вследствие развития частичной непроходимости периферических сосудов у больных с облитерирующим эндартериитом наблюдаются признаки перемежающейся хромоты, слабость в конечностях, выраженные боли в мышцах голени при ходьбе, акроцианоз стоп, отсутствие пульсации сосудов на стопах, трофические нарушения в виде сухости кожи, шелушения, в далеко зашедших случаях возникают язвы на стопах и голенях.

Возможно развитие так называемой траншейной стопы («стопы шахтера») – отморожения, возникающего под влиянием умеренного, но непрерывного и длительного действия влажного холода [2]. «Траншейная стопа» в мирное время встречается редко, в основном она характерна для позиционной войны (а также работы в обводненных траншеях), когда в результате длительного пребывания солдат (рабочих) в траншеях в условиях пониженной температуры окружающей среды сырая обувь, увеличивая теплопроводность кожных покровов, способствует выравниванию внешних и тканевых температур и, следовательно, развитию местной гипотермии. Заболевание начинается с расстройств осязательной, термической и болевой чувствительности, которые проявляются сначала на внутренней и подошвенной поверхности больших пальцев стоп, а затем распространяются и целиком на стопы. Присоединяются отеки, не исчезающие после согревания. После многократных повторных охлаждений и согреваний вследствие нейроциркуляторных нарушений может развиваться влажная гангрена. Для «траншейной стопы» характерны локализация и тяжесть поражения. Это исключительно отморожение стоп 4-й степени, их полное или почти полное омертвление. Скрытый период выражен неотчетливо и продолжается обычно 4–5 дней. Значительная тяжесть повреждения

определяется утратой чувствительности в участках отморожения, в результате чего пострадавшие не в состоянии адекватно оценить тяжесть поражения стоп.

Сосудистые нарушения при ВБ, по всей видимости, связаны с прямым повреждающим воздействием вибрации на эндотелий сосудов и развитием сложных регуляторных расстройств с одновременным или последовательным формированием нейрогормональных и рефлекторных нарушений, приводящих к изменению микроциркуляции и трансапикалярного обмена с прогрессированием тканевой гипоксии. В результате нарушения микроциркуляции и тканевого метаболизма в дальнейшем развиваются изменения дистрофического характера. При осмотре больного обращают внимание на цвет кожных покровов кистей, движения в пальцах, кистях и вообще конечностях. Проводят холодовую пробу: кисти рук погружают в воду (температура воды 8–10°C) на 5 мин, при появлении побеления пальцев рук холодная проба считается положительной. При проведении оценки состояния тонуса капилляров при ВБ методом капилляроскопии следует обращать внимание на окраску фона (бледный, розовый, красный, цианотичный, мутный), число видимых капилляров, ширину их просвета, форму, длину и ширину капиллярных петель, характер тока крови, ранимость капиллярной стенки (наиболее характерно для ВБ спастического и спастикоатонического состояния капилляров). При ВБ применение дистанционной термографии позволяет верифицировать наличие ангиоспастического и ангиодистонического синдромов. При ВБ возможно значительное снижение свечения дистальных отделов конечности, вплоть до полной «термоампутации» одного или нескольких пальцев [33, 40].

Воздействие ультразвука

Ультразвуковые методы диагностики и лечения разных заболеваний широко применяются в медицине. Ультразвуковые терапевтические приборы используются для лечения заболеваний нервной системы, опорно-двигательного аппарата, а также в хирургии, гинекологии, дерматологии и других отраслях медицины. Ультразвуковая диагностика применяется в кардиологии, гастроэнтерологии, урологии и пр. Физической основой ультразвука являются колебания от 18 до 1000 кГц, неслышимые человеческим ухом. Действие на организм ультразвука зависит от его интенсивности (уровня звукового давления): ультразвук мощностью от 1,5 до 3 Вт/см² вызывает функциональные изменения со стороны ЦНС, нервной, эндокринной систем, а мощностью 3–10 Вт/см² – необратимые морфофункциональные изменения [41]. Наиболее типичным для патологического действия ультразвука является развитие периферических вегетативно-сосудистых расстройств, чувствительных нарушений – ангиодистонического синдрома и вегетативно-сенсорной полиневропатии. Через несколько лет (3–5) от начала работы появляются жалобы на онемение пальцев рук, парестезии в них, повышенную чувствительность рук к холоду. При осмотре обращают на себя внимание мраморность, цианоз, иногда бледность кистей, они холодные и влажные на ощупь. При капилляроскопии обнаруживается спастическое или спастикоатоническое состояние капилляров, методом электротермометрии выявляется снижение температуры кожи кистей. При реографии – снижение показателя пульсового кровенаполнения, незначительный гипертонус артериальных сосудов. При продолжении работы развиваются более выраженные изменения.

Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей

Это одно из самых распространенных заболеваний, поражающее до 1/4 населения развитых стран и в

20–25% случаев приводящее к необратимым изменениям и инвалидности. Принято считать, что варикозное расширение вен нижних конечностей – полиэтиологическое заболевание. Среди профессиональных факторов, влияющих на его развитие, имеют значение физическое перенапряжение, длительная статическая нагрузка у лиц, выполняющих работу стоя, например, у хирургов. В патогенезе варикозного расширения вен главная роль принадлежит так называемой мышечно-венозной помпе. При хронических нарушениях венозного оттока в конечностях развиваются значительные изменения венозной гемодинамики и периферического кровообращения, приводящие к глубоким нарушениям обмена веществ в тканях и в итоге – стойким воспалительным и трофическим изменениям в них, тромбозам и его последствиям [1].

В действовавший до 2012 г. список профессиональных заболеваний, утвержденный Приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации от 14 марта 1996 г. №90 «О порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров и медицинских регламентах допуска к профессии», данное заболевание входило в формулировку: «Выраженное варикозное расширение вен на ногах, осложненное воспалительными (тромбофлебит) или трофическими расстройствами», возникающее при длительном пребывании в вынужденной рабочей позе стоя, что характерно для работ, связанных с длительным статическим напряжением, стоянием, систематической переноской грузов [42]. В действующий ныне перечень профессиональных заболеваний, утвержденный Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27.04.2012 г. № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний» [3], данное заболевание не входит, но наш научный опыт, клинические наблюдения, данные литературы свидетельствуют о причинно-следственной связи тромбофлебита с длительным пребыванием в вынужденной рабочей позе стоя, длительным статическим напряжением, стоянием, и мы надеемся на внесение соответствующих поправок и дополнений в Приказ №417н Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (пересмотр Приказа), что позволит, как и прежде, трактовать выраженное варикозное расширение вен на ногах как профессиональное заболевание.

Частые и продолжительные воздействия высоких концентраций винилхлорида могут привести к формированию уже на протяжении первых лет и даже месяцев склеродермоподобного синдрома, получившего название «винилхлоридная болезнь» [43, 44]. Как и для системной склеродермии, для этой болезни характерно развитие синдрома Рейно, протекающего с акроспастическими реакциями и акроостеолизом концевых фаланг пальцев рук.

Заключение

Таким образом, роль нарушений ЦНС при разных профессиональных заболеваниях весьма неоднозначна: в одних случаях они лишь сопутствуют основному симптомокомплексу, связанному с профессиональным воздействием, в других – эти факторы на определенном этапе становятся ведущими, определяющими клиническое течение, исход и прогноз заболевания [2, 4, 45]. Находясь в тесной связи с нарушениями той или иной системы, они могут играть важную роль среди других клинических проявлений профессионального заболевания и являться одной из причин снижения трудоспособности больных. Обязательным условием выявления роли профессионально-производственных факторов в возникновении и развитии сердечно-сосудистых заболеваний является тщательное изучение ги-

гиенических условий труда, профессионального маршрута пациента, стажа работы в условиях воздействия тех или иных ВПФ, наличия превышения предельно допустимых уровней и концентрации ВПФ, особенностей клинического течения заболевания, связи клинических проявлений с началом или прекращением работы во вредных условиях труда.

Литература

1. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Мухин Н.А., Косарев В.В., Бабанов С.А., Фомин В.В. Профессиональные болезни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27.04.2012 г. № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний».
4. Цфасман А.З. Профессиональная кардиология. М.: Репроцентр, 2007.
5. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: 1950.
6. Качковский М.А. Кардиология. Справочник. Ростов-на-Дону: Феникс, 2012.
7. Беляев О.В., Кузнецова З.М. Комплексный анализ факторов риска артериальной гипертензии у лиц, занятых управленческим трудом. Кардиология. 2006; 4: 20–3.
8. Karasek R.A. Job decision latitude, and mental strain: Implications for jobs redesign. *Admin Sci Q* 1979; 24: 285–307.
9. Karasek R.A., Theorell T. *Health by work* Basic Books. 1990; p. 54.
10. Stork J., Schrader J., Mann H., Noring R. Einfluss der beruflichen Tätigkeit auf den Blutdruckverlauf über 24 Stunden Nieren – und Hochdruckkrankheiten. 1992; 10: 466–8.
11. Cotington E.M., Mattbus KA, Talbot D et al. Occupational stress, suppressed anger, and hypertension *Psychosom Med* 1986; 48: 249–60.
12. Dressler W.W. Education, lifestyle and arterial blood pressure *Psychosom Med* 1990; 24: 515–23.
13. Schnall PL, Landsbergis PA, Backer D. Job strain and cardiovascular disease *Ann Rev Public Health* 1994; 15: 381–411.
14. Julius M., Harburg E., Cotington E.M., Johnson E.H. Anger-coping types, blood pressure, and all-cause mortality: a follow-up in Tecumseh, Michigan (1971–1983). *Am J Epidemiologie* 1986; 124: 220–33.
15. Вайсман А.И. Психиатрия труда водителей автомобилей. М., 1988.
16. Цфасман А.З., Старых И.Ф., Журавлева Г.Н. и др. Профессиональные аспекты гипертонической болезни. М., 1983, 1987.
17. Инарокова А.М. Профилактика артериальной гипертензии среди работников автодорожных предприятий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Нальчик, 1988.
18. Манулова И.Д., Суворов И.М., Петрук Ю.А. Распространенность и клиническое течение гипертонической болезни у водителей трамваев. В кн.: Медико-биологические проблемы трудовой деятельности водителей автотранспорта (тезисы докладов). М., 1979; с. 158–60.
19. Эльзаров А.А., Арамисова Р.М. Гипертоническая болезнь у водителей автотранспорта. Нальчик, 2001.
20. Разолов Н.А., Крапивницкая Т.А., Потиевский Б.Г. и др. Руководство по авиационной медицине. М.: Воздушный транспорт, 1999.
21. Крапивницкая Т.А. Совершенствование врачебно-лётной экспертизы при сердечно-сосудистой патологии (клинико-психологическое исследование). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006.
22. Наговицын А.В. Клинико-функциональная диагностика, восстановительное лечение и экспертная оценка некоронарогенных нарушений сердечного ритма у летного состава государственной авиации РФ. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
23. Зиненко Г.М., Петриченко С.И., Мирошников М.П. и др. Кардиологическая патология у специалистов геологической отрасли. *Клин. медицина*. 2004; 5: 27.
24. Трубецков А.Д. Изменения состояния центральной и периферической гемодинамики у рабочих экспедиционно-вахтовых бригад Западной Сибири и их профилактика. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 1991.
25. Трубецков А.Д. Особенности формирования и течения терапевтической патологии при различных формах вахтового и сменного труда. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 1999.
26. Хаймович М.Л. Воздействие производственного импульсного шума на организм работающих. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1980.
27. Шаталов Н.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы при воздействии интенсивного производственного шума. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1971.
28. Шаталов Н.Н. Сердечно-сосудистая система и воздействие интенсивного производственного шума. В кн.: Сердечно-сосудистая система при действии профессиональных факторов. М., 1976; с. 153–66.
29. Косарев В.В., Еремينا Н.В. Профессиональные нарушения слуха. Самара, 1998.
30. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональная нейросенсорная тугоухость. *Рус. мед. журн.* 2013; 31.
31. Кузьмина О.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности метаболического синдрома у больных профессиональными заболеваниями. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2009.
32. Воробьева Е.В. Клинико-функциональные особенности и оптимизация диагностических мероприятий при вибрационной болезни от воздействия локальной и общей вибрации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2011.
33. Дробышев В.А. Артериальная гипертензия у работающих в условиях локальных производственных вибраций. (Распространенность, патофизиологические особенности, возможности немедикаментозной коррекции). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2002.
34. Васицкая Н.Н. Изменения центральной и периферической гемодинамики у рабочих машиностроительного производства под влиянием неблагоприятных факторов производственной среды. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 1996.
35. Карханин Н.П. Изменения сердечно-сосудистой системы при воздействии производственных факторов малой интенсивности. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Самара, 1999.
37. Мирошников Е.Г., Федотов П.И. Некоторые показатели функции сердечно-сосудистой системы и гемодинамики у водолазов. В кн.: VII Международный симпозиум по морской медицине. Одесса, 1976; с. 214.
38. Бабанов С.А. Состояние кардиореспираторной системы при пылевых заболеваниях легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 1999.
39. Бабанов С.А., Аверина О.М., Татаровская Н.А. Особенности кардиогемодинамики при профессиональном бронхите. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2012; 14 (5–3): 650–4.
40. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания органов дыхания. М.: Инфра-М, 2013.
41. Потеряева Е.Л. Роль нарушений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в патогенезе вибрационных микроангиопатий. *Бюллетень СО РАМН*. 2004; 4 (114): 52–3.
42. Суворов Н.Б. Гигиеническое изучение условий труда и здоровье врачей ультразвуковой диагностики. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2007.
43. Приказ №90 Министерства здравоохранения и медицинской промышленности от 14.03.1996 г. «О порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников и медицинских регламентах допуска к профессии».
44. Лахман О.Л., Колесов В.Г., Андреева О.К. и др. Проблемы профессиональной нейротоксикации в современных условиях. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2004; 4: 68–71.
45. Лемиевская Е.П., Савченков М.Ф., Бенеманский В.В. Отдаленные последствия комбинированного воздействия винилхлорида и диоксидов (экспериментальное исследование). *Медицина труда и промышленная экология*. 2001; 3: 9–12.
46. Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А. Эпидемиологические исследования в медицине труда. *Медицина труда и промышленная экология*. 2006; 8: 1–4.



Эректильная дисфункция: парадоксы и парадигмы современной патогенетической фармакотерапии

С.Ю.Калинченко¹, И.А.Тюзиков², Л.О.Ворслов¹, Ю.А.Тишова¹

¹Кафедра эндокринологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВПО РУДН, Москва;

²Клиника «Гармония», Ярославль

Введение

В настоящее время мировая популяция переживает «неинфекционную эпидемию болезней цивилизации» XXI в., среди которых наибольшую тревогу вызывает прогрессирующий рост частоты гормонально-метаболических и психосоматических нарушений у современных мужчин (ожирение, сахарный диабет – СД типа 2, метаболический синдром – МС, дефицит гормона D, гипотиреоз, депрессии, хроническая боль, эректильная дисфункция – ЭД и т.д.) [1–5]. При этом все указанные заболевания, как правило, имеют выраженную тенденцию к прогрессированию при увеличении возраста мужчины и усилении его коморбидной отягощенности, что также является неотъемлемым атрибутом старения человека. С горечью следует признать, что современный человек стал стареть быстрее в среднем на 10–15 лет, чем его родители и дедушки с бабушками в свое время.

Эти негативные общепопуляционные тенденции уже привели к тому, что за последние 20 лет кардинально изменился клинический портрет наших пациентов: большинство мужчин даже в молодом возрасте сегодня имеют избыточную массу тела или ожирение, у них нередко имеются разной степени выраженности депрессия и тревожность, большинство из них находятся в состоянии длительного хронического стресса, у многих имеются проблемы со сном и т.д. [6]. Сегодня все последствия для здоровья человека в условиях высокой концентрации людей, преимущественно в мегаполисах с их катастрофической экологией, питанием и резким уменьшением объема личного пространства, психофизиологического и социального комфорта можно объединить одним термином «синдром горожанина» [7].

ЭД как полиэтиологический симптом с многофакторным патогенезом

Ускоренное старение населения и приобретаемый с возрастом неблагоприятный коморбидный фон достоверно повышают риск развития у современных мужчин ЭД, которая сегодня рассматривается как клинический симптом, а не самостоятельное заболевание с доказанной общностью патогенеза с кардиоваскулярной патологией [8]. В свою очередь, современная высокая распространенность кардиоваскулярных заболеваний, рост частоты ЭД, социальный и психологический дискомфорт современного мира обозначили эту Mutually reinforcing triad (взаимно потенцирующую триаду) главной проблемой здоровья мужчин в XXI в.

Согласно общепринятой современной точке зрения, ЭД – это полиэтиологическое органическое прогрессирующее хроническое заболевание кавернозных тел полового члена с многофакторным нейроваскуло-гормональным патогенезом, в основе которого лежит эндотелиальная дисфункция [8]. Вот почему ЭД сегодня широко известна врачам всех специальностей как ранний маркер сердечно-сосудистых заболеваний, СД и

других серьезных заболеваний, и ее выявление должно сопровождаться обязательными тестами для каждого пациента. В проведенном в Финляндии исследовании Tampere Ageing Male Urological Study (TAMUS) наличие СД, сердечно-сосудистых заболеваний, цереброваскулярной болезни ассоциировалось с повышенным риском развития ЭД в течение 5 лет. Поэтому сегодня не вызывает сомнений тот факт, что проблема ЭД является междисциплинарной и не может рассматриваться в отрыве от общесоматического состояния пациента как изолированная урологическая проблема [9].

В опубликованном в 2003 г. обзоре A.Nicolosi и соавт. привели результаты стандартизированного анкетного опроса около 600 мужчин в возрасте от 40 до 70 лет в 4 странах мира, согласно которым частота ЭД в Бразилии составила 15%, в Италии – 17%, в Малайзии – 22% и в Японии – 34%. Распространенность ЭД в Европе, Южной и Северной Америке была оценена в исследовании Men's Attitude to Life Events and Sexuality (MALES): при анкетировании 27 839 мужчин в возрасте от 20 до 75 лет ЭД выявлена в среднем в 16% случаев. В разных странах наблюдается разная частота встречаемости ЭД – от 10% в Испании до 22% в США [10].

До недавнего времени не существовало статистических данных по распространенности ЭД в России. Российские урологи пользовались статистикой заболеваемости США и Европы, что не всегда соответствовало российской действительности. Большинство урологов диагностируют ЭД только в случае жалоб со стороны пациента, не выявляя ее активно. Однако в 2012 г. были опубликованы результаты первого крупного эпидемиологического исследования распространенности ЭД у урологически здоровых мужчин в возрасте от 20 до 75 лет на территории Российской Федерации. Методика исследования представляла собой анонимное анкетирование по ряду валидных опросников. В результате сбора информации были проанализированы данные 1225 респондентов из разных регионов РФ. При анализе опросника Международного индекса эректильной функции (МИЭФ)-5 было выявлено, что лишь у 10,1% опрошенных мужчин отсутствуют признаки ЭД, в то время как легкая степень ЭД отмечена у 71,3%, средняя степень – у 6,6% и тяжелая степень – у 12% респондентов. Таким образом, из 1225 опрошенных мужчин симптомы ЭД присутствовали у 1101 респондента (89,9%). Также при анализе заполненных анкет обращало на себя внимание большое число мужчин с избыточной массой тела (48%), что уже само по себе является фактором риска развития ЭД [11].

ЭД: парадигмы и парадоксы диагностики и фармакотерапии

Как было сказано, возраст не является лимитирующим фактором для развития ЭД, с возрастом повышается частота соматической отягощенности, негативно влияющей на эректильную функцию мужчины. Поэтому если мужчина до глубокой старости сохранил хорошее здоровье, то, как правило, у него остается сохра-

ненной половая, в том числе и эректильная функция. Хорошая эрекция – это отсутствие эндотелиальной дисфункции, нейрональной дисфункции и адекватный уровень андрогенов на фоне качественного психоэмоционального статуса.

Таким образом, речь сегодня идет о «мудром старении», а цель патогенетической медицины XXI в. – это человек ageless, т.е. человек без возраста, который, несмотря на годы, остается активным и востребованным. В свое время известный философ и врач А.С.Залманов (1963 г.) так писал о старении: «Человек должен жить не менее 90 лет. Проблема пожилых людей, отстраняемых от активной жизни в 60, должна быть пересмотрена. Число неактивных стариков сократится, будут работать до 70–80 лет. Сократится государственный бюджет на их содержание и увеличится продолжительность жизни. Фармацевтическая индустрия потеряет до 30% своих потребителей» [12].

Сегодня человечество пока не может похвастаться своими достижениями в области увеличения продолжительности именно **качественной жизни стареющего мужчины**. Но если начать прилагать усилия по сохранению здоровья, в том числе и сексуального, то, очевидно, можно рассчитывать на успех. По крайней мере, это достоверно относится к ЭД, которая сегодня является общеизвестным самым ранним маркером любой эндотелиальной дисфункции, в том числе кардиальной и церебральной. Поэтому если мы научимся рано выявлять, а еще лучше – рано начинать профилактику ЭД, то можно с уверенностью сказать, что наши мужчины будут защищены от инсультов и инфарктов, а значит, будут правильно стареть, что увеличит продолжительность их качественной жизни. К сожалению, такой взгляд на ЭД разделяют далеко не все клиницисты. Состояние проблемы ЭД сегодня можно продемонстрировать на примерах наиболее распространенных урологических заболеваний у мужчин, используя прием так называемых парадигм и парадоксов.

Парадигма (от греч. *παράδειγμα* – пример, модель, образец) – совокупность фундаментальных научных установок, представлений и терминов, принимаемая и разделяемая научным сообществом и объединяющая большинство его членов. Обеспечивает преемственность развития науки и научного творчества.

Парадокс (от древнегреч. *παράδοξος* – неожиданный, странный; от древнегреч. *παρά-δοξέω* – каюсь) – ситуация (высказывание, утверждение, суждение или вывод), которая может существовать в реальности, но не имеет логического объяснения.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) являются общепризнанным «золотым стандартом» фармакотерапии 1-й линии ЭД [8]. Здесь и прослеживается основная **первая парадигма современной фармакотерапии ЭД**, которая логично следует из предыдущей фразы – все больные с ЭД одинаковые, поэтому всем им назначаются одни и те же препараты – ингибиторы ФДЭ-5.

Но парадокс заключается в том, что все **пациенты с ЭД разные!** Назначение одних и тех же препаратов разным пациентам приводит к развитию резистентности к ингибиторам ФДЭ-5, т.е. эти препараты сразу или по прошествии какого-то периода клинической эффективности становятся неэффективными у конкретного пациента. Еще одна парадигма ЭД, с которой никто не спорит: основной стратегией терапии ЭД является выявление ее этиологии и лечение основной причины, вызвавшей нарушения эрекции (если такое возможно), а не только лечение, направленное лишь на улучшение эректильной функции [8]. Парадоксальность же этой ситуации в том, что, признавая полиэтиологичность и многофакторность ЭД, мы тем не менее начинаем лечение только с одной группы препаратов у всех больных – с ингибиторов ФДЭ-5.

Безусловно, никто не будет спорить, что эта группа препаратов обладает доказанным патогенетическим эффектом в отношении любой эндотелиальной дисфункции, в том числе ЭД, что соответствует доказательной медицине XXI в. Но если мы лечим больного, а не болезнь, то совершенно очевидно, что **механизмы эндотелиальной дисфункции у разных пациентов могут быть совершенно разными** [13]. Поэтому сегодня как никогда актуален вопрос об оптимизации клинического применения ингибиторов ФДЭ-5 при лечении пациентов с ЭД – только монотерапия ими сегодня все чаще и чаще оказывается недостаточно эффективной фармакотерапевтической опцией, поскольку они оказывают влияние на важный, но не единственный механизм нарушения эрекции. Более того, клиническая эффективность и возможные побочные явления разных ингибиторов ФДЭ-5 у разных мужчин разные, что связано с индивидуальными особенностями экспрессии всех изоформ ФДЭ-5, на которые разные ингибиторы ФДЭ-5 могут оказывать свое потенциальное влияние. Поэтому перед выбором ингибитора ФДЭ-5 мужчина должен апробировать каждый из них, выбрав для себя оптимальный препарат. Когда мы все это окончательно поймем, мы научимся активно выявлять как минимум 4 механизма ЭД (состояние эндотелия, нейротелия, андрогенный статус, психологический статус), а также оценивать параэрекционные феномены мужского копулятивного цикла (либидо, эякуляция, оргазм) у каждого пациента с ЭД, чтобы создать полную объективную картину его сексуального статуса и активно корректировать все выявленные нарушения. Тогда лечение ЭД будет более эффективным и максимально патогенетическим.

Вторая парадигма современной фармакотерапии ЭД состоит в том, что каждый мужчина с ЭД должен не только как можно раньше найти свой ингибитор ФДЭ-5 и начать его принимать. Сегодня речь идет о том, чтобы каждый пациент смог подобрать себе еще и адекватную дозу препарата, чтобы соотношение пользы/побочные явления было оптимальным. До недавнего времени на фоне этой парадигмы существовал парадокс отсутствия ингибиторов ФДЭ-5, удобных для точного и простого деления таблетки на равноценные части с гарантированным содержанием фармакологически активной субстанции в каждой из них. До недавнего времени наши мужчины, что называется, «на глазок» делили таблетки самыми доступными и порой необычными способами, не будучи абсолютно уверенными в том, что они приняли именно ту самую дозу, которую подобрал для себя сам мужчина или его лечащий врач.

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке появилась уникальная лекарственная форма ингибитора ФДЭ-5 силденафила под названием Торнетис® («Сандоз»). Как известно, силденафил – мощный селективный ингибитор цГМФ-специфической ФДЭ-5. Реализация физиологического механизма эрекции связана с высвобождением оксида азота (NO) в кавернозном теле во время сексуальной стимуляции. Это, в свою очередь, приводит к увеличению уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), последующему расслаблению гладкомышечной ткани кавернозного тела и увеличению притока крови. Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело человека, но усиливает эффект NO посредством ингибирования ФДЭ-5, которая ответственна за распад цГМФ. Обязательным условием эффективности силденафила является сексуальная стимуляция. Фармакокинетика и клиническая эффективность силденафила хорошо изучены и доказаны в многочисленных клинических исследованиях, проведенных с 1998 г. – года появления силденафила в арсенале эффективных и патогенетических препаратов для лечения ЭД.

Отличительной особенностью препарата Торнетис® является таблетка, делимая на 4 части одним нажатием. Основным концептуальным подходом при назначении препаратов – ингибиторов ФДЭ-5 является использование минимально эффективных доз. До этого назначение каждому пациенту препарата в индивидуальной дозе было весьма затруднительным и во многих случаях приводило к неоправданному завышению дозировки или, наоборот, дозировка препарата оказывалась недостаточной для обеспечения ожидаемого клинического эффекта. При использовании препарата Торнетис® 100 мг возможен подбор индивидуальной дозировки в диапазоне от 25 до 100 мг при покупке даже одной таблетки, что является очень комплаентным моментом при начальном подборе минимально эффективной индивидуальной дозы. Таким образом, с появлением новой уникальной формы силденафила можно говорить о том, что в руках урологов появился уникальный ингибитор ФДЭ-5, который позволяет не просто индивидуализировать лечение ЭД, но и осуществлять **персонализацию фармакотерапии ЭД** в клинической практике.

Сегодня мы являемся свидетелями активного становления новой парадигмы **современной фармакотерапии ЭД** – назначение пациентам ингибиторов ФДЭ-5 не «по требованию», а длительными хроническими курсами минимально эффективных доз препаратов месяцы и годы. Наша концепция профилактики и патогенетической терапии ЭД состоит в максимально раннем выявлении и максимально ранней патогенетической коррекции ЭД с использованием ингибиторов ФДЭ-5 как терапии 1-й линии. Каждый мужчина после 35 лет должен испытать хотя бы раз эффекты любого ингибитора ФДЭ-5. Если на фоне приема ингибитора ФДЭ-5 мужчина отмечает существенное улучшение эректильной функции, значит, пришло время начинать прием этих высокоэффективных и уникальных по своим неэректогенным эффектам препаратов, перевернувших наше представление о механизмах эрекции и позволивших многим тысячам мужчин безопасно и эффективно решить проблемы с эрекцией. Мы считаем, что чем моложе мужчина, тем меньшую минимально эффективную дозу ингибитора ФДЭ-5 он может принимать. Однако при развитии ЭД на фоне ожирения, МС, СД, гипогонадизма могут потребоваться более высокие дозы ингибиторов ФДЭ-5 на фоне фармакологической компенсации всех выявленных системных патогенетических факторов эндотелиальной (эректильной) дисфункции у конкретного пациента. Более того, ингибиторы ФДЭ-5 интересны в применении у пациентов с ожирением и МС с другой точки зрения. Недавние исследования показали, что силденафил цитрат является достаточно мощным стимулятором преобразования «белого» жира (которым известен своими липодепонирующими, атерогенными и провоспалительными эффектами) в «бурый» жир (который, напротив, обладает липолитической активностью и увеличивает чувствительность к инсулину) [14]. Кроме того, в этом же эксперименте было показано, что применение силденафила замедляет провоспалительный каскад реакций, производимых белой жировой тканью, тем самым как бы «оздоравливая» ее. Молекулярные механизмы, задействованные в этом процессе, имеют в своей основе главный механизм действия препаратов, ингибирующих ФДЭ-5, – потенцирование каскада реакций, в конечном итоге активизирующих системный кровоток [14].

Таким образом, в настоящее время ингибиторы ФДЭ-5 перестали быть исключительно лишь профильными урологическими препаратами для коррекции ЭД. С учетом того, что ЭД – это **многофакторный и полиэтиологический симптом**, данные препараты, обладающие уникальными неэректогенными метабо-

лическими эффектами, уже давно стали широко применяться в разных отраслях клинической медицины (терапии, кардиологии, пульмонологии, неврологии, сексологии, репродуктологии и т.д.) [15–20].

Постоянное курсовое назначение ингибиторов ФДЭ-5 позволяет не только успешно ликвидировать ЭД в тех случаях, когда назначалось лечение ими лишь «по требованию», что очень часто наблюдается у гормонально и метаболически дискредитированных пациентов, но и в ряде случаев излечить дисфункцию эндотелия, лежащую в основе любой ЭД. Наш клинический опыт и данные зарубежной литературы убедительно доказывают правильность такого подхода к современной патогенетической терапии ЭД [21–24].

Пациент выбирает свой ингибитор ФДЭ-5, он адаптируется к его приему, данная форма силденафила дает мужчине большой диапазон возможных дозировок препарата, что приводит к стабилизации психоэмоционального статуса мужчины и в конечном итоге предопределяет **высокую приверженность** терапии ингибиторами ФДЭ-5, которой зачастую не хватает ни нашим пациентам, ни, к сожалению, нашим врачам и которая составляет еще один современный **парадокс фармакотерапии ЭД**. Но он легко преодолим, если диагноз ЭД поставлен на основании тщательного комплексного обследования мужчины, у которого выявлены все возможные индивидуальные факторы патогенеза и назначена их соответствующая фармакокоррекция, а выбор ингибитора ФДЭ-5 выпал на препарат силденафила Торнетис® с легко титруемой таблеткой.

Заключение

В настоящее время действительно происходит существенный патоморфоз подавляющего большинства урологических заболеваний у мужчин, которые, хотим мы этого или нет, протекают в начале XXI в. на фоне эпидемической распространенности ожирения, инсулинорезистентности, СД типа 2, андрогенного дефицита у мужчин во всех странах мира. Эти относительно новые неблагоприятные гормонально-метаболические условия, которые сформировались в популяции на протяжении всего лишь последних 20 лет, сегодня становятся все более актуальными патогенетическими факторами, определяющими инициацию, клиническое течение и прогрессирование современных гендерных мужских заболеваний, в том числе ЭД. Медицина XXI в. просто обречена на разработку новых или существенную оптимизацию имеющихся методов диагностики и лечения мужских урологических заболеваний с учетом описанных мировых тенденций, что в полной мере относится и к ЭД.

В течение последних 15 лет с момента внедрения в клиническую практику силденафила в лечении ЭД достигнуты революционные успехи. Однако сегодня, когда пациент становится сложнее, повышаются требования к фармакотерапии ЭД, которая должна стать исключительно патогенетической. Несмотря на имеющиеся парадигмы и наблюдающиеся парадоксы современного состояния проблемы ЭД, большинство из них вполне преодолимо, если врач понимает междисциплинарную суть проблемы ЭД, видит перед собой не стандартного пациента в рамках приказов, а личность, и владеет полноценной объективной информацией обо всех современных возможностях фармакотерапии ЭД, включая информацию о новых формах уникальных препаратов – ингибиторов ФДЭ-5, которые в XXI в. переживают свое «второе клиническое рождение» в рамках междисциплинарной, патогенетической и профилактической медицины XXI в.

Литература

1. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I et al. Clinical review: prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1853–78.

2. Gorbachinsky I, Akpinar H, Assimos DG. Metabolic Syndrome and Urological Diseases Rev Urol 2010; 12 (4): 157–80.
3. Yassin AA, El-Sakka AI, Saad F. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone. Andrologia 2008; 40: 259–64.
4. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009.
5. Corona G, Monami M, Rastrelli G et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. J Sex Med 2011; 8 (1): 272–83.
6. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Место андрогенного дефицита в клиническом портрете современного урологического пациента. Андрология и генитальная хирургия. 2013; 3: 48–57.
7. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. Обследование мужчины. М.: Практическая медицина, 2014.
8. Wespes E, Amar E, Eardly I et al. Guideline on Male Sexual Dysfunction: Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation. EAU, 2013.
9. Sbiri R, Koskimäki J, Häkkinen J et al. Tampere Ageing Male Urological Study: Effects of age, comorbidity and lifestyle factors on erectile function: Tampere Ageing Male Urological Study (TAMUS). Eur Urol 2004; 45 (5): 628–33.
10. Nicolosi A, Glasser DB, Moreira ED, Villa M. Erectile Dysfunction Epidemiology Cross National Study Group. Prevalence of erectile dysfunction and associated factors among men without concomitant diseases: a population study. Int J Impot Res 2003; 15 (4): 253–7.
11. Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х. и др. Эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. Урология. 2012; 6: 5–9.
12. Залманов А.С. Тайная мудрость человеческого организма. М., 1963.
13. Тюзиков И.А. Междисциплинарное взаимодействие в рамках ранней диагностики урологических заболеваний у мужчин: клиническая роскошь или насущная потребность профилактической и патогенетической медицины XXI века? Медицинский алфавит. Больница. 2013; 2 (13): 42–7.
14. Mitschke MM, Hoffmann LS, Gnad T et al. Increased cGMP promotes healthy expansion and browning of white adipose tissue. FASEB J 2013; 27 (4): 1621–30.
15. Zhuang XD, Long M, Li F et al. PDE5 inhibitor sildenafil in the treatment of heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Cardiol 2014. – pii: S0167-5273(14)00313-1. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.01.102. [Epub ahead of print].
16. Seftel A. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. J Urol 2013; 190 (4): 1340.
17. Roustil M, Blaise S, Allanore Y et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. Ann Rheum Dis 2013; 72 (10): 1696–9.
18. Yang L, Qian S, Liu L et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors could be efficacious in the treatment of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Urol Int 2013; 90 (3): 339–47.
19. Shab PS, Ohlsson A. Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2011; 8: CD005494. doi: 10.1002/14651858.CD005494.pub3.
20. Devan BD, Pistell PJ, Duffy KB et al. Phosphodiesterase inhibition facilitates cognitive restoration in rodent models of age-related memory decline. NeuroRehabilitation 2014; 34 (1): 101–11.
21. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. Преодоление резистентности к ингибиторам ФДЭ 5-го типа у мужчин с метаболическим синдромом. Урология сегодня. 2012; 1: 3–5.
22. Smith WB, McCaslin IR, Gokce A et al. PDE5 inhibitors: considerations for preference and long-term adherence. Int J Clin Pract 2013; 67 (8): 768–80.
23. Jiang R. Long-term administration of low-dose phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: an update. Zhonghua Nan Ke Xue 2013; 19 (3): 195–8.
24. Yen CH, Tsai TH, Leu S et al. Sildenafil improves long-term effect of endothelial progenitor cell-based treatment for monocrotaline-induced rat pulmonary arterial hypertension. Cytotherapy 2013; 15 (2): 209–23.

RU1403186966

Изменения органов и тканей полости рта при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и соединительной ткани и их лекарственной терапии

Д.И.Трухан¹, Л.В.Тарасова², Л.Ю.Трухан¹¹ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России;²ФГБОУ ВПО Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова

В системе взаимоотношений врачей-интернистов, в том числе и кардиологов, с другими специалистами наименее изученными являются аспекты их взаимодействия с врачами-стоматологами. Во-первых, это связано со структурным расположением городских и областных стоматологических клиник, изолированных от других лечебных учреждений. Во-вторых, следует отметить взаимную недооценку изменений со стороны органов и тканей полости рта при разных заболеваниях внутренних органов и под влиянием лекарственной терапии этих заболеваний.

Вместе с тем часто причиной обращения пациента к стоматологу является наличие соматической патологии. С другой стороны, наличие определенных изменений со стороны органов и тканей полости рта и соответствующая консультативная помощь стоматолога могут помочь интернисту в диагностике и адекватном лечении пациента.

Болезни сердечно-сосудистой системы и соединительной ткани часто сопровождаются разными изменениями со стороны органов и тканей полости рта.

Возможные изменения со стороны органов и тканей полости рта при разных заболеваниях

При наличии артериальной гипертензии нередко наблюдается возникновение геморрагических пузырей на слизистой оболочке (СО) полости рта. Пузыри разных размеров с геморрагическим содержимым чаще появляются на СО мягкого неба, боковых поверхностях языка, СО щек по линии смыкания зубов. Пузырь возникает внезапно вследствие разрыва мелкого сосуда, часто во время еды, увеличивается в размерах, вскрывается – и остается эрозия, покрытая беловатым налетом, располагающаяся на гиперемизованном фоне СО. Эпителизация эрозии наступает спонтанно, в зависимости от ее размеров, через 3–7 дней. Среди других клинических проявлений в полости рта при артериальной гипертензии следует указать на отек языка и других участков СО. Может отмечаться цианоз СО губ, языка, щек, дна полости рта, нередко сопровождающийся чувством жжения.

При ишемической болезни сердца часто отмечаются цианоз СО полости рта, трещины, эрозии и да-

же язвы, иногда кровоизлияния, сухость и отек языка. Выявляются десквамативный глоссит, иногда – глубокие трещины, гиперплазия нитевидных и грибовидных сосочков, кровоизлияния в сосочках и сосочковых структурах языка. СО полости рта при хронической ишемической болезни сердца может быть бледной, сухой, истонченной и легко травмируется зубами или грубой пищей.

В период острого инфаркта миокарда наряду с цианозом СО полости рта на ней обнаруживаются трещины, эрозии и даже язвы, иногда кровоизлияния. Возможно наличие десквамативного глоссита, иногда имеются глубокие трещины, гиперплазия нитевидных и грибовидных сосочков. Язык может быть ярко-красным или малиновым, могут появляться боль и жжение, что может вызывать дискомфорт при приеме пищи и разговоре. При мелкоочаговом инфаркте могут иметь место сухость языка, отек.

При хронической сердечно-сосудистой недостаточности СО полости рта бледная, сухая, истончена, легко травмируется зубами или грубой пищей. Пациенты часто предъявляют жалобы на затрудненный прием пищи, мучительную боль во рту, жжение языка, появление язв. Язвенно-некротические изменения СО и подслизистой клетчатки характерны для хронической болезни сердца IIБ и III стадий.

При осмотре в полости рта обычно определяются одна или несколько язв на разных участках (боковые поверхности языка, СО щек, дна полости рта, неба). Язвы имеют неровные края, дно покрыто серовато-белым некротическим налетом. Характерно отсутствие выраженной воспалительной реакции в окружающей ткани. Отмечается десквамация нитевидных сосочков (полированный язык). Слюна вязкая, часто бывает неприятный запах изо рта.

В результате некротического распада возможно развитие тяжелых кровотечений. Появлению трофических язв способствуют травмы, причиненные зубами, протезами, таблетированными лекарственными препаратами. Описаны некротические изменения СО рта с поражением челюстных костей, образованием сквозных дефектов щеки. При длительном существовании трофических язв существует риск их малигнизации.

Острая ревматическая лихорадка часто сопровождается катаральным воспалением десен с их валикообразным утолщением и выраженным сосудистым рисунком. СО полости рта может быть бледной и анемичной, при наличии приобретенного порока сердца становится цианотичной. Характерно появление афт при хронических рецидивирующих афтозных стоматитах. Пораженность зубов отличается наличием предкариозных меловых пятен и множественного кариеса, чаще осложненного.

При приобретенных пороках сердца часто выявляется цианоз СО в сочетании с синюшностью красной каймы губ. Могут отмечаться жжение, сухость во рту, неприятные ощущения при приеме пищи. При врожденных пороках сердца во время осмотра пациента возможно выявление пороков развития органов и тканей полости рта.

В состав малых клинических критериев **инфекционного эндокардита** входят геморрагические высыпания (петехии) на коже и СО (симптом Лукина). Кроме того, на СО полости рта при инфекционном эндокардите могут развиваться вирусные заболевания, язвенно-некротический стоматит Венсана, гнойничковые заболевания, грибковые поражения.

В основе **диффузных заболеваний соединительной ткани** (ДЗСТ) лежит генерализованное поражение. Изменение кожи и СО полости рта имеется практически у всех пациентов и характеризуется тремя стадиями: отеком, уплотнением и атрофией. Отек СО полости рта наблюдается преимущественно в обла-

сти языка и щек. СО белесоватая или может приобретать ярко-красный цвет. В стадии атрофии появляются новые местные симптомы склеродермии: СО атрофирована, истончена, бледна, легкоранима, отмечаются изъязвления. На языке – налет беловатого цвета, возможно укорочение языка, уменьшение его объема и ограничение подвижности. Симптом укорочения уздечки языка может иметь диагностическое значение на ранней стадии заболевания.

Отмечается выраженная атрофия сосочков, и внешне язык приобретает вид лакированного. Типична для ДЗСТ мигрирующая форма десквамативного глоссита. На СО могут появляться длительно не заживающие эрозии и язвы. На лице, СО губ, иногда языка и твердого неба могут быть телеангиэктазии. В результате выраженных атрофических явлений наблюдается резкое истончение губ. Кожа лица атрофична, возможны боли и дискомфорт в височно-нижнечелюстном суставе, ограничение открывания рта. Поражение твердых тканей зубов чаще бывает выражено клиновидными дефектами.

При ДЗСТ частым симптомом является выраженная сухость во рту, что может даже затруднять речь, прием пищи, создавать условия для развития воспалительных изменений СО полости рта.

При ДЗСТ возможно развитие **синдрома Шегрена (Съегрена)**, или «сухого синдрома», при котором характерно аутоиммунное поражение слюнных желез. При морфологическом исследовании в слюнных железах выявляется лимфоплазмодитарная инфильтрация паренхимы с исходом в атрофию. Параллельно развиваются фибриноидный некроз стенок мелких протоков, пролиферация и гипертрофия дуктального эпителия с образованием миоэпителиальных островков и облитерацией выводных протоков.

Для распознавания синдрома Шегрена используют триаду признаков: сухой кератоконъюнктивит, ксеростомия и/или паренхиматозный паротит, наличие заболевания, в патогенезе которого участвуют аутоиммунные реакции. Присутствие первых двух признаков позволяет поставить диагноз «сухой синдром», «болезнь Шегрена» (первичный синдром Шегрена), наличие всех трех признаков – «синдром Шегрена» (вторичный синдром Шегрена).

Болезнь Шегрена (первичный синдром Шегрена) – хроническое воспалительное заболевание экзокринных желез, прежде всего слюнных и слезных, с постепенным развитием их секреторной недостаточности в сочетании с разными системными проявлениями.

Для клинической картины болезни Шегрена характерны следующие изменения со стороны органов и тканей полости рта: рецидивирующий паротит или постоянное увеличение слюнных желез, сухость СО полости рта (носоглотки) и быстрое развитие множественного, преимущественно пристеночного, кариеса зубов.

Одним из ведущих симптомов является ксеростомия, проявляющаяся в первую очередь при жевании и глотании. Из-за отсутствия слюны с ее бактерицидным действием часто развиваются трещины губ, гингивит, язвенный стоматит, кариес зубов. К возможным осложнениям относятся инфицирование и развитие лимфосаркомы слюнных желез.

Увеличение околоушных слюнных желез (паренхиматозный паротит) может сопровождаться болями, повышением температуры тела. Для диагностики возможно проведение сцинтиграфии слюнных желез и сialogграфии (расширение выводных протоков, наличие полостей более 1 мм). Характерно снижение секреции слюны после стимуляции аскорбиновой кислотой (или другими стимуляторами) менее 2,5 мл за 5 мин. В биоптатах слюнных желез нижней губы выявляются очагово-диффузная или диффузная лимфо-плазмноклеточная инфильтрация в сочетании с атрофией железистой ткани.

В дебюте **системной красной волчанки (СКВ)** при наличии высокой активности процесса в полости рта возможно появление гиперемированных и отечных пятен, кровоизлияний, пузырных и пузырьковых высыпаний, которые достаточно быстро трансформируются в эрозии, покрытые фибринозным налетом. К характерным проявлениям СКВ относится энантема – резкая гиперемия (огненно-красная) всей СО полости рта.

При длительном течении СКВ наиболее характерным является поражение красной каймы губ. Выделяют 4 клинические формы поражения: типичную, без клинически выраженной атрофии, эрозивно-язвенную и глубокую.

При типичной форме красная кайма губ инфильтрирована, очагово или диффузно темно-красная. Очаги (овальные или в виде ленты) покрыты гиперкератотическими плотно прикреплёнными чешуйками. При попытке их удаления возникают боль и кровоточивость. В центре поражения отмечается атрофия.

Форма поражения красной каймы губ без клинически выраженной атрофии характеризуется слабо выраженной инфильтрацией и наличием телеангиэктазий.

Для эрозивно-язвенной формы характерны выраженное воспаление, эрозии, язвы, трещины, участки гиперкератоза. При глубокой форме очаг поражения представляет собой узловатое образование, выступающее над красной каймой, на его поверхности отмечаются эритема и гиперкератоз. При длительном поражении красной каймы губ при СКВ существует риск развития рака губы (до 6% случаев).

В полости рта возможно поражение СО щек по линии смыкания зубов, реже развиваются изменения на небе, языке, других участках.

На СО полости рта возможно появление очагов стойкой гиперемии с явлениями гиперкератоза в виде помутнения эпителия. В центре очага – атрофированная поверхность, покрытая нежными белыми точками и полосками, нередко расположенными в виде частокла, по периферии очага отмечается ободок гиперкератоза. Позднее точки и полоски появляются и по периферии очага. При активном воспалении и травматизации возможно образование в центре очага эрозии или язвы. После их заживления могут оставаться атрофия и рубцы.

Поражение твердых тканей зубов проявляется изменением цвета, тусклостью, меловыми пятнами, частым некрозом эмали с пигментацией от бледно-желтого до черного цвета с локализацией в пришеечной области.

При внешнем осмотре типичным при СКВ является наличие «бабочки» на щеках и крыльях носа. Сыпь на скулах (фиксированная эритема на скуловых выступах, имеющая тенденцию к распространению по направлению к носогубной зоне) и язвы в полости рта (изъязвления СО полости рта или носоглотки, обычно безболезненные) относятся Американской ревматологической ассоциацией к диагностическим критериям СКВ. Нередко отмечается увеличение поднижнечелюстных лимфатических узлов.

Во время внешнего осмотра пациента с **системной склеродермией** наблюдается маскообразность лица, первоначально за счет плотного отека, а затем индурации и частичной атрофии тканей: отмечаются кисетобразные морщины вокруг рта, уплотнение и натяжение кожи, амимичность лица, симптом кисета за счет стягивания ротового отверстия уплотненной кожей, заострение черт лица, неполное смыкание век.

При хроническом течении системной склеродермии нередко телеангиэктазии, которые локализуются преимущественно на лице, СО губ, иногда языка и твердого неба, на груди, спине, конечностях.

У некоторых больных наблюдается одновременное поражение СО (хронический конъюнктивит, атрофический или субатрофический ринит, стоматит, фарингит) и желез. Возможно сочетание системной склеродермии с синдромом Шегрена.

При склеродермии особенности проведения стоматологических манипуляций связаны с ограничением открывания рта в результате уплотнения тканей. При проведении анестезии необходимо учитывать степень склерозирования СО и мышечной ткани и вводить препарат медленно, в небольших количествах – для предупреждения разрывов тканей и отслоения надкостницы.

Болезнь Бехчета проявляется рецидивирующими болезненными язвами на СО рта и половых органов, воспалительным поражением глаз (uveит). Первым и наиболее частым признаком является рецидивирующий афтозный стоматит. Крайне болезненные, обычно множественные афты локализуются на СО губ, щек, языка, глотки. Язва заживает в течение нескольких дней или недель без грубых рубцовых изменений.

При **ревматоидном артрите (РА)** изменения со стороны органов и тканей полости рта могут быть схожи с изменениями при ДЗСТ. Может меняться цвет зубов, сквозь истонченную эмаль просвечивается дентин желтовато-белыми пятнами. Режущие края зубов подвергаются разрушению и активному стиранию. В толще СО полости рта могут возникнуть васкулиты, подслизистые кровоизлияния с наличием прозрачной пленки (создается впечатление вскрывшегося пузыря), сквозь которую просвечивают петехии. Суставной синдром при РА может сопровождаться и поражением височно-нижнечелюстных суставов, которое сопровождается болью и неприятными ощущениями в области суставов, скованностью, ограничением открывания рта, припухлостью и покраснением кожи над суставом. Часто при РА развивается синдром Шегрена.

Развитию остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава могут способствовать **неправильное зубопротезирование, изменение состояния жевательной мускулатуры**. Ведущим патогенетическим фактором является несоответствие между нагрузкой и выносливостью хрящевой ткани сустава. Появление краевых костных разрастаний (остеофиты и экзостозы) на головке нижней челюсти может сопровождаться появлением боли, которая усиливается при движении нижней челюсти. Лечение поражений височно-нижнечелюстного сустава должно быть комплексным и неразрывным с лечением основного заболевания (РА, остеоартроз).

Для **дисплазии соединительной ткани** характерны дисморфии челюстной лицевой области: аномалии прикуса, готическое небо, асимметрия лица, гипотелоризм.

Влияние лекарственной терапии

Появление у пациента жалоб и изменений со стороны органов и тканей полости рта возможно и вследствие проводимой лекарственной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы и соединительной ткани.

В первую очередь это относится к **антигипертензивным препаратам**. Так, наиболее серьезным осложнением применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента является возможность развития ангионевротического отека лица, губ, языка. Среди других побочных эффектов у препаратов этой группы отмечаются сухость во рту, нарушение вкусовой чувствительности (периндоприл, моэксиприл, фозиноприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл, беназеприл, лизиноприл), стоматит (каптоприл, эналаприл, рамиприл, зофеноприл, спираприл), глоссит (эналаприл, моэксиприл, зофеноприл), гиперплазия десен (каптоприл), повышенная чувствительность или воспаление СО щек (рамиприл).

Сухость во рту и нарушения вкусовых ощущений относятся к нежелательным явлениям, не относящимся к серьезным. Однако при необходимости длительного приема препарата (например, антигипертензивного) и выраженности этих симптомов может потребоваться смена лекарственного средства.

Рис. 1. Гипертрофический гингивит у пациента с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца на фоне приема антагонистов кальция.



Рис. 2. Кровоточивость десен при длительном приеме НПВП.



Антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан, телмисартан, эпросартан, валсартан, кандесартан) и монооксидин также могут вызывать развитие ангионевротического отека лица, губ, языка. Прием диуретиков часто сопровождается сухостью во рту, а употребление гидрохлортиазида может усугубиться еще и развитием сиалоденита.

Прием β -адреноблокаторов может сопровождаться сухостью во рту и изменениями вкуса.

Наиболее значимыми побочными эффектами селективных блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин, лацидипин, нимодипин, верапамил, дилтиазем) являются гиперплазия десен (кровоточивость, болезненность, отечность) и гипертрофический гингивит (рис. 1). Также возможны сухость во рту, извращение вкуса или нарушение вкусовых ощущений (амлодипин, дилтиазем), стоматит (амлодипин).

К побочным эффектам селективных агонистов имидазолиновых рецепторов (монооксидин и рилменидин) относятся сухость во рту и кожная сыпь. Появление выраженной сухости во рту характерно для клонидина (клофелина).

Применение метилдопы может сопровождаться воспалением слюнных желез, сухостью во рту, изъязвлением или почернением языка, развитием аллергических реакций вплоть до развития синдрома Лайелла (токсический эпидермальный некролиз).

Коррекция дислипидемии также может сопровождаться развитием побочных эффектов со стороны органов и тканей полости рта. Чаще всего эти изменения могут наблюдаться при назначении аторвастатина, к ним относятся сухость во рту, потеря вкусовых ощущений, глоссит, хейлит, кровоточивость десен, эрозивно-язвенные поражения СО полости рта. При использовании других препаратов этой группы возможно появление сухости во рту (ловастатин), нарушение вкусовых

ощущений (симвастатин), развитие аллергических реакций (розувастатин) – ангионевротического отека и крапивницы.

Применение нитратов сублингвально или в виде дозированного спрея может сопровождаться сухостью во рту и ощущением жжения языка. Употребление нитратов внутрь также сопровождается сухостью во рту, возможны гиперемия лица и развитие кожных аллергических реакций.

Повышенная кровоточивость десен, удлинение времени кровотечения, а также развитие кровотечения после хирургического вмешательства отмечаются при использовании ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, тиклопидина, варфарина, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (надропарин кальция, далтепарин натрия, эноксапарин натрия, бемипарин натрия, репиварин натрия), фондапаринукса натрия, ривароксабана, дабигатрана этексилата, абциксимаба и эптифибатиды. Тромболитическая терапия (стрептокиназа, алтеплаза, тенектеплаза, проурокиназа) также может быть причиной развития десневых кровотечений.

Применение амиодарона может сопровождаться нарушением вкуса и металлическим привкусом во рту, при длительном приеме отмечается сероватая или голубоватая пигментация кожи, возможно развитие экзфолиативного дерматита, фотодерматита, сенсорных периферических нейропатий и аллергических реакций. При развитии в результате длительного приема амиодарона нарушений функции щитовидной железы изменения со стороны органов и тканей полости рта могут соответствовать клинической картине, наблюдаемой при гипотиреозе или тиреотоксикозе. При приеме пропафенона возможно изменение вкуса, сухость и горечь во рту.

Следует помнить и о возможных побочных эффектах лекарственных препаратов, применяемых для лечения ДЗСТ и заболеваний суставов. Для иммуносупрессоров (аминохинолиновые препараты, цитостатики) и глюкокортикостероидов характерно угнетение иммунитета, проявляющееся замедлением заживления ран и снижением устойчивости к инфекциям. Возможна повышенная кровоточивость при длительном приеме вследствие развития тромбоцитопении. Терапия цитостатиками (метотрексат, азатиоприн и др.) может сопровождаться развитием язвенного стоматита и гингивита.

При приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) отмечаются сухость во рту и стоматит, возможна повышенная кровоточивость (удлиненно время кровотечения); рис. 2. Необходимо помнить, что применение местных форм НПВП, содержащих кетопрофен и диклофенак, может вызвать развитие у пациента фотодерматита на открытых участках тела, к которым относится и область височно-нижнечелюстного сустава.

Знание кардиологами, ревматологами и стоматологами изменений со стороны органов и тканей полости рта при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и соединительной ткани, а также возможного влияния лекарственной терапии этих заболеваний на состояние полости рта позволит улучшить качество оказания медицинской помощи, а следовательно, и жизни пациентов.

Список использованной литературы

1. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. Ю.Н.Беленкова, Р.Г.Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Викторова И.А. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. Справ. поликлин. врача. 2011; 7: 8–14.
4. Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина, 2012.

