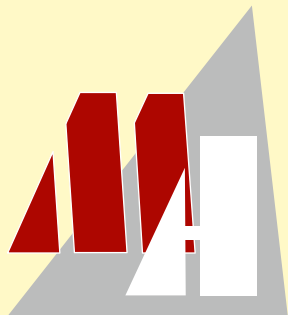


Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

32 (369) 2018



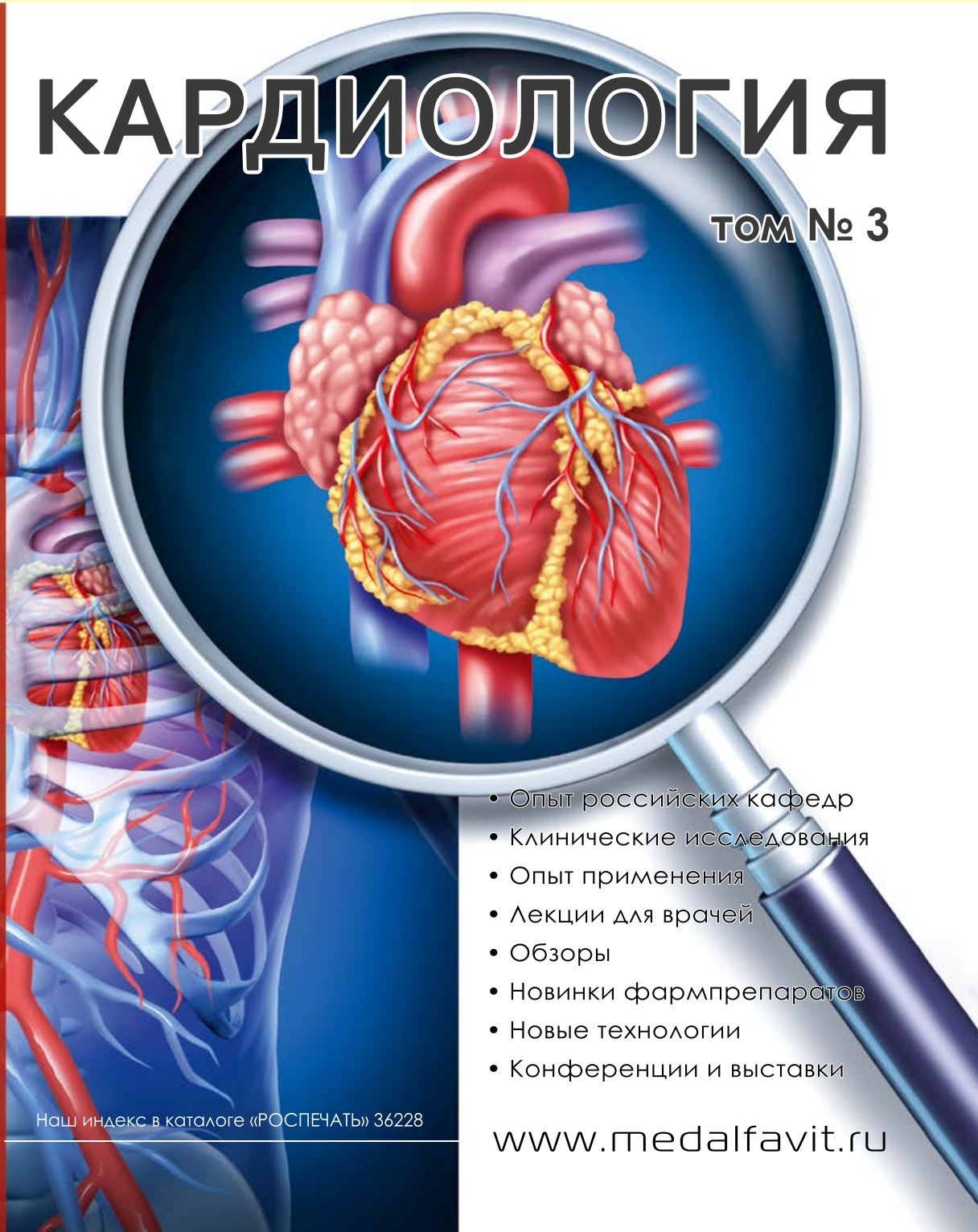
КАРДИОЛОГИЯ

ТОМ № 3

CARDIOLOGY

MEDICAL ALPHABET

Russian Professional Medical Journal



- Опыт российских кафедр
- Клинические исследования
- Опыт применения
- Лекции для врачей
- Обзоры
- Новинки фармпрепаратов
- Новые технологии
- Конференции и выставки

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

ДОСТИГАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ,
ОБХОДЯ ПРЕПЯТСТВИЯ



Ливазо¹⁻⁸:

- ✓ эффективное снижение ЛПНП-ХС и низкий риск межлекарственных взаимодействий
- ✓ хорошая переносимость и низкое число НЯ*

* НЯ - нежелательные явления

1. Budinski D et al. Clin Lipidol. 2009;4(3):291-302. 2. Stender S et al. Eur J Prev Cardiol. 2013;20(1):40-53. 3. Teramoto T et al. Jpn Pharmacol Ther. 2011;39(9):789-803. 4. Kishida K et al. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2012;12(1):28-34. 5. Maruyama T et al. Circ J. 2011;75(8):1951-9. 6. Borghi C, Cicero AFG. Clin Lipidol. 2012;7(suppl.1):11-16. 7. Morgan RE et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2012;60(2):158-164. 8. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ливазо, РУ ЛП-002855, от 09.02.2015

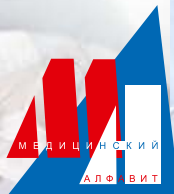
КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛИВАЗО

Торговое наименование: Ливазо, МНН: питавастатин. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: активное вещество: питавастатин кальция, эквивалентно питавастатину 1 мг, 2 мг или 4 мг. **Показания к применению:** первичная гиперхолестеринемия, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона) или смешанная гиперхолестеринемия (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к питавастатину, вспомогательным компонентам препарата и другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статинам); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или класс C по классификации Чайлд-Пью, заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности "печеночных" трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюко-галактозная мальабсорбция; миопатия; однократный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** при наличии риска развития миопатии/рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, чрезмерное употребление алкоголя, возраст старше 70 лет, заболевания печени в анамнезе. **Побочное действие:** бессонница; головная боль; миалгия; артралгия; запор; диарея; диспепсия, тошнота. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** Рекордати Ирландия Лтд. Рахлинс Ист, Рингаскидди, Ко. Корк, Ирландия. **Производитель:** Пьер Фабр Медикамент Продакшн, Плошадка Проджифарм, Рю дю Лисе, 45500, Гиен, Франция. Зарегистрировано в МЗ РФ, РУ ЛП-002855 от 09.02.2015. Более подробные сведения о препарате, особенностях применения, побочных действиях и др. - см. инструкцию по применению.

Информация для специалистов здравоохранения

Организация, принимающая претензии:

ООО "Русфик", Россия, 123610 г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12.
 Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com



Кардиология. Том 3

Медицинский алфавит №32 (369) 2018

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфавит»

Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48

E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства Т. В. Сеница

Почтовый адрес: 129515, а/я 94

Адрес редакции: 129515, Москва, ул. Академика Королева, д. 13, стр. 1, офис. 804 А

Главный редактор серии журналов «Медицинский алфавит» **А. С. Ермолов**

Научный редактор журнала «Медицинский алфавит» серии «Кардиология» **Р. Г. Оганов**

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.

Амхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.

Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.

Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.

Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.

Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.

Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.

Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.

Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.

Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.

Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.

Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.

Крихели Нателла Ильинична, д.м.н., проф.

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.

Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.

Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.

Мартынок Тамара Витальевна, д.м.н., проф.

Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.

Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.

Плавунко Николай Филиппович, д.м.н., проф.

Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.

Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д.м.н., проф.

Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.

Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.

Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.

Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.

Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.

Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.

Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.

Шербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.

Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель отдела маркетинга и рекламы журнала «Кардиология»
Т.Е. Чикмаева, medalfavit@bk.ru

Руководитель отдела продвижения, распространения и выставочной деятельности
Б.Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Уст. тираж 12 000. Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 25 ноября 2018 года.

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

По материалам научно-практической конференции
«Реабилитация в многопрофильной клинике».
Часть 1

Содержание

- 5 **Оптимальный выбор статина для пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и нарушениями углеводного обмена**
Е.Е. Аверин, А.Э. Никитин, И.Г. Никитин, Е.И. Дедов, А.В. Созыкин
- 12 **Гипокалиемия: обзор современного состояния проблемы**
Е.Е. Аверин, И.Г. Никитин, А.Э. Никитин
- 19 **Особенности фактического состояния липидного обмена у пациентов после перенесенных сердечно-сосудистых событий**
Д.Е. Рожков, Е.Е. Аверин, А.Э. Никитин, И.Г. Никитин, Е.И. Дедов
- 29 **Пути оптимизации терапии больных в многопрофильном стационаре: фокус на состояние липидного обмена**
А.Э. Никитин, И.Г. Никитин, Е.И. Дедов, Е.Е. Аверин, Д.Е. Рожков
- 40 **Современные подходы к разработке программ реабилитации когнитивных функций для людей пожилого возраста в условиях лечения в центре неврологии с восстановительным лечением**
Д.Н. Ефремова
- 42 **Показатели окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и шаперонной активности в зависимости от длительности ишемической болезни сердца**
Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашиков, Н.В. Страхова, О.Н. Красноуцкая
- 50 **Подписка**

Contents

- 5 **Choice of statin for patients with impaired carbohydrate metabolism**
E. E. Averin, A. E. Nikitin, I. G. Nikitin, E. I. Dedov, A. V. Sozykin
- 12 **Hypokalemia: review of current state of problem**
E. E. Averin, I. G. Nikitin, A. E. Nikitin
- 19 **Features of actual state of lipid metabolism in patients after suffering cardiovascular events**
D. E. Rozhkov, E. E. Averin, A. E. Nikitin, I. G. Nikitin, E. I. Dedov
- 29 **Ways to optimize treatment of patients in multidisciplinary hospital: focus on state of lipid metabolism**
A. E. Nikitin, I. G. Nikitin, E. I. Dedov, E. E. Averin, D. E. Rozhkov
- 40 **Modern approaches to development of programs for rehabilitation of cognitive functions for elderly in conditions of treatment in centre of neurology with rehabilitation treatment**
D. N. Efremova
- 42 **Indicators of oxidative stress, endothelial dysfunction and chaperone activity, depending on duration of coronary heart disease**
Yu. A. Kotova, A. A. Zuykova, A. N. Pashkov, N. V. Strakhova, O. N. Krasnorutskaya
- 50 **Subscription**

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Редакционная коллегия



Главный редактор серии «Кардиология»
Оганов Рафаэль Гегамович

Аверин Евгений Евгеньевич, д. м. н., член-корр. РАЕ, зам. начальника научно-образовательного центра ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук, г. Москва

Бубнова Марина Геннадьевна, д. м. н., проф., вице-президент РосОКР, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии ФГБУ «ГНИЦ ПМ», г. Москва

Верткин Аркадий Львович, д. м. н., проф., зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Воробьева Наталья Михайловна, д. м. н., с. н. с. лаборатории сердечно-сосудистого старения ОСП — Российский геронтологический научно-клинический центр ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Макаров Леонид Михайлович, д. м. н., проф., руководитель Центра синкопальных состояний и сердечных аритмий у детей и подростков ФМБА России, г. Москва

Михин Вадим Петрович, член-корр. РАЕН, д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней №2 ГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач высшей категории, член президиума и правления Российского научного медицинского общества терапевтов, г. Курск

Оганов Рафаэль Гегамович, академик РАН, д. м. н., проф., главный научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва

Разумов Александр Николаевич, академик РАН, д. м. н., проф., директор ГБУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины», г. Москва

Скворцов Всеволод Владимирович, д. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», г. Волгоград

Стрюк Раиса Ивановна, д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», г. Москва

Editorial Council

Editor-in-chief
Oganov R. G., RASci Corr. Member
MD, DMSci, professor

Averin E. E., MD, DMSci, professor

Bubnova M. G., MD, DMSci, professor

Vyorkin A. L., MD, DMSci, professor

Vorobyeva N. M., MD, PhD

Makarov L. M., MD, DMSci, professor

Mikhin V. P., RANS Corr. Member
MD, DMSci, professor

Oganov R. G., RASci Corr. Member
MD, DMSci, professor

Razumov A. N., RASci Corr. Member
MD, DMSci, professor

Skvortsov V. V., MD, DMSci, assistant professor,

Stryuk R. I., MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления использованной литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи. // Медицинский алфавит. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Лобанков В. М., Фомина М. Б. Острый инфаркт миокарда. // Медицинский алфавит. — 2014. — Том 2 (Кардиология), № 11. — С. 24–27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты medalfavit@mail.ru.

Оптимальный выбор статина для пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и нарушениями углеводного обмена

Е. Е. Аверин, д.м.н., член-корр. РАЕ, зам. начальника¹

А. Э. Никитин, д.м.н., проф., гл. врач¹, Заслуженный врач России

И. Г. Никитин, д.м.н., проф., директор², Заслуженный врач России

Е. И. Дедов, д.м.н., проф., начальник¹

А. В. Созыкин, д.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения

¹Научно-образовательный центр ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук, г. Москва

²ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр», г. Москва

Choice of statin for patients with impaired carbohydrate metabolism

E. E. Averin, A. E. Nikitin, I. G. Nikitin, E. I. Dedov, A. V. Sozykin

Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, The Treatment and Rehabilitation Centre Moscow, Russia

Статины в лечении дислипидемии являются краеугольным камнем в кардиоваскулярной профилактике [1, 2, 57, 58, 59, 60]. Для пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и сахарным диабетом второго типа статины показали даже более значимые преимущества по предотвращению осложнений, чем у пациентов с таким же риском, но без диабета [3]. Кроме снижения уровня ХС ЛПНП статины обладают важными плеотропными эффектами, такими как улучшение эндотелиальной функции, стабилизация атеросклеротической бляшки, противовоспалительный эффект [18, 19, 20]. Это позволяет статинам показывать значимые клинические эффекты для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Однако такой серьезный побочный эффект, как увеличение риска развития новых случаев сахарного диабета, заставляет искать баланс при применении статинов между их неоспоримой пользой и риском развития диабета.

Конкретизация выбора до отдельного лекарственного средства и даже до необходимой дозы представляется крайне актуальной, так как ряд исследований показали, что назначение статинов как класса в хаотичных дозах приводит к низкому значению достижений целевых уровней ХС ЛПНП и высокому остаточному риску возникновения сердечно-сосудистых катастроф [65, 66, 67, 68, 72, 73]. Важным аспектом является обучение врачей определению индивидуальных целевых значений, в том числе с учетом сопутствующих заболеваний [61, 62, 63, 64, 69, 71].

В реальной клинической практике врачи предпочитают использовать следующие дозировки статинов: аторвастатина — 10–20 мг, розувастатина — 5–10 мг, питевастатина — 2–4 мг. Это связано с тем, что врачи опасаются негативного влияния статинов на функцию печени, возникновения миопатии, миалгии, а особенно боятся увеличения риска развития новых случаев сахарного диабета. На основании данных Корейского

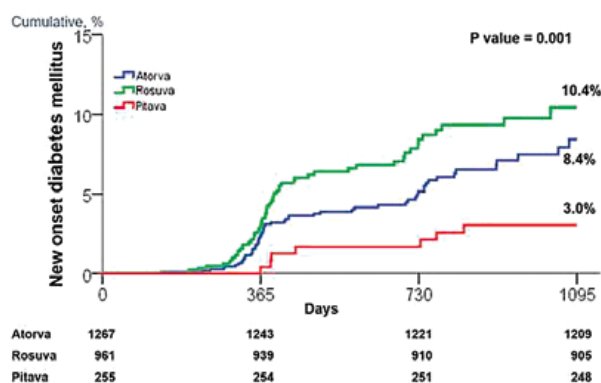


Рисунок 1 Частота развития новых случаев сахарного диабета в течение трех лет у больных, перенесших острый инфаркт миокарда.

регистра пациентов с острым инфарктом миокарда при длительности наблюдения три года и использовании этих доз статинов было выявлено, что питевастатин в 2,6 раза реже вызывает новые случаи сахарного диабета, чем аторвастатин ($p < 0,02$) и в 3,9 раза реже, чем розувастатин ($p < 0,0008$) [4] (рис. 1).

Следует отметить, что в этом исследовании повышенные риски развития новых случаев сахарного диабета имели пациенты с повышенными уровнями триглицеридов и глюкозы [4]. Питевастатин способен снижать не только уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), но и уровень триглицеридов (ТГ) [5]. В наших работах мы указывали на важность учета уровня триглицеридов, особенно у пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства [6, 7, 8]. Еще одним важным положительным свойством является способность питевастатина повышать уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП).

Дополнительными факторами, повышающими риск развития новых случаев сахарного диабета, являются

пожилой возраст, мужской пол, высокий исходный уровень глюкозы крови, наличие артериальной гипертензии и прием тиазидных диуретиков. Напротив, прием иАПФ или сартанов снижал риска развития новых случаев сахарного диабета [21]. Среди шести различных статинов аторвастатин имел самый высокий риск развития диабета, а питавастатин — самый низкий [21].

В ряде работ было показано эквивалентное снижение уровня ХС ЛПНП питавастатином и аторвастатином в сравнимых дозах. В отличие от аторвастатина питавастатин не влиял значимо на показатели углеводного обмена, что выгодно его отличает с точки зрения риска развития новых случаев сахарного диабета [9, 10].

Механизм воздействия статинов на углеводный обмен на сегодняшний день выяснен не до конца. Известно, что статины могут повышать уровень глюкозы крови и риски развития новых случаев сахарного диабета через повышение инсулинорезистентности и влияние на функцию бета-клеток [11]. Одним из возможных механизмов превосходства питавастатина над другими статинами по влиянию на обмен глюкозы может быть увеличение в плазме уровня адипонектина, который имеет обратную взаимосвязь с уровнем висцерального ожирения и инсулинорезистентностью [9, 12, 13, 14, 15]. Значительное повышение ХС ЛПВП и минимальное воздействие на коэнзим Q10 с помощью уникального фармакологического механизма могут благоприятно влиять на метаболизм глюкозы [26, 27, 28]. Длительное применение питавастатина не приводит к снижению его эффективности. Так, прием питавастатина на протяжении пяти лет приводил к увеличению концентрации ХС ЛПВП на 18 % [39].

Липофильные статины, такие как аторвастатин и симвастатин, могут снижать секрецию инсулина путем ингибирования каналов Ca^{2+} L-типа и экзоцитоза в бета-клетках поджелудочной железы [22]. Кроме того, они уменьшают экспрессию транспортера 4 глюкозы в адипоцитах и усугубляют чувствительность к инсулину [23, 24]. Снижение этими статинами концентрации коэнзима Q10 приводит к снижению притока Ca^{2+} , который влияет на секрецию инсулина, что в свою очередь приводит к аномальному метаболизму глюкозы [25].

Важным положительным эффектом питавастатина следует считать его возможность ингибировать адгезию и воспаление моноцитов, а также улучшать сердечную функцию и ремоделирование путем активации eNOS и снижения окислительного стресса [29, 30, 31, 32]. Активированная эндотелиальная NO-синтаза увеличивает (нормализует) выработку оксида азота, который обладает мощным сосудорасширяющим эффектом. Более того, он подавляет активацию тромбоцитов, ограничивает воспаление за счет снижения адгезии лейкоцитов к эндотелию и их миграцию в сосудистую стенку, уменьшает пролиферацию и миграцию сосудистых гладкомышечных клеток [43, 44, 45]. Можно заключить, что оксид азота препятствует атерогенезу.

При развитии СД у пациентов ухудшается эндотелийзависимая вазодилатация [46, 47]. При гипергликемии блокируется активация эндотелиальной NO-синтазы

(eNOS) и значимо повышается продукция активных форм кислорода как эндотелия, так и в гладкомышечных клетках. В результате этого происходит снижение синтеза оксида азота [48].

Инсулинорезистентность может также приводить к снижению выработки оксида азота, а также к чрезмерному высвобождению свободных жирных кислот из жировой ткани [49]. Это в свою очередь через каскад реакций приводит к повышению выработки активных форм кислорода и снижению продукции оксида азота.

В современной клинической практике пациенты старше 45 лет имеют несколько заболеваний одновременно, что значительно увеличивает количество принимаемых лекарственных средств. По нашему опыту, пациент с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом получает от 7 до 10 лекарственных средств. Если есть ревматологические, неврологические, гастроэнтерологические и другие заболевания, то список препаратов возрастает до 12–15. В связи с этим возникает острая необходимость учета риска межлекарственных взаимодействий.

Аторвастатин и симвастатин должны пройти метаболизм в цитохроме P450 CYP3A4 для оказания терапевтического эффекта. Через этот изофермент метаболизируется большое количество не только сердечно-сосудистых препаратов, но и антибиотики, противовирусные и многие другие препараты.

В отличие от аторвастатина и симвастатина питавастатин не метаболизируется через цитохром P450 CYP3A4, а в небольшой степени метаболизируется через CYP2C9, который не имеет большого клинического значения. Фармакологическими преимуществами питавастатина являются высокая биодоступность, более длительный период действия и низкие риски межлекарственных взаимодействий [16, 17] по сравнению с вышеперечисленными статинами.

В экспериментальной работе Iqbal R. с соавт. [33] было показано, что у питавастатина присутствует дозозависимый эффект снижения гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Чем больше была применяемая доза питавастатина, тем значительнее был эффект, что заметно помогает в улучшении кардиогемодинамики. Ишемия и некроз миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС) являются основной причиной развития сердечной недостаточности, а активные формы кислорода (АФК) могут играть ключевую роль в инициации и прогрессировании ИБС [34, 35, 70]. Более того, АФК в стенке сосуда способствует образованию окисленного ХС ЛПНП, что является важным звеном патогенеза атеросклероза [36].

В организме человека глутатион является сильным антиоксидантным ферментом. В работе Iqbal R. с соавт. [33], как и в работах других авторов, было показано, что на фоне приема питавастатина происходит достоверное увеличение уровней супероксиддисмутазы, каталазы и глутатиона, которые усиливают антиоксидантный потенциал организма, особенно в тканях сердца [37, 38]. Таким образом, питавастатин прерывает каскад генерации свободных радикалов и перекисного окисления липидов, что предотвращает необратимое

повреждение мембран кардиомиоцитов [38]. Более того, питавастатин снижал уровень МВ фракции КФК при острых коронарных событиях [33], что говорит о сохранении целостности клеточной структуры кардиомиоцита и возможном уменьшении зоны некроза при коронарных катастрофах.

По сравнению с другими используемыми в настоящее время статинами питавастатин обладает наиболее высокой биодоступностью, равной более 60% по сравнению с розувастатином (20%) и аторвастатином (12%). Можно констатировать тот факт, что питавастатин является одним из самых быстрых статинов. Так, достижение максимальной концентрации в крови человека происходит уже через час после приема внутрь [39, 40].

Важной особенностью является то, что питавастатин можно принимать как утром, так и вечером, а также вне зависимости от приема пищи [41].

Через почки выводится только 2–3% питавастатина [40, 41]. Проведенные клинические исследования у пациентов с тяжелым нарушением функции почек на питавастатин не показали клинически значимых изменений как максимальной концентрации препарата в крови, так и площади под кривой «концентрация — время» [42]. Таким образом, применение питавастатина возможно у пациентов с нарушенной функцией почек. Из соображений безопасности у пациентов при тяжелом нарушении функции почек рекомендуемая доза питавастатина составляет 2 мг.

В июле 2018 года опубликована важная работа по сравнительному анализу воздействия 4 и 1 мг питавастатина в течение года на пациентов с СД 2 и инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и установленными покрытыми стентами [50]. Первичной конечной точкой была нормализация неоинтимального объема. Прием 4 мг питавастатина пациентами в течение года привел к достоверно большему улучшению результата, чем прием 1 мг. Также наблюдалось достоверное улучшение потокзависимой вазодилатации при применении 4 мг питавастатина. В дополнение, 4 мг питавастатина достоверно улучшало показатели провоспалительных цитокинов и липидного профиля. Следует отметить отличную переносимость терапии в обеих дозах. Из этого можно сделать вывод о том, что применение максимальной дозы питавастатина у пациентов с СД 2 и подвергнутых эндоваскулярным вмешательствам является не только безопасным, но и высокоэффективным средством для терапии этой категории больных.

Результаты проспективного мультицентрового рандомизированного с конечными точками исследования REAL-CAD [51], в котором приняли участие 13 054 пациента со стабильной ИБС, открыли новую эпоху применения питавастатина у пациентов высокого риска. Так как на данном этапе развития медицины неэтично оставлять пациентов с ИБС без лечения статинами, тем самым повышая у них риск неблагоприятных исходов и сосудистых катастроф, было принято решение сравнить конечные точки не с плацебо, а наименьшую дозу (1 мг) питавастатина и максимальную разрешенную к применению дозу (4 мг). Наблюдали за пациентами около пяти лет.

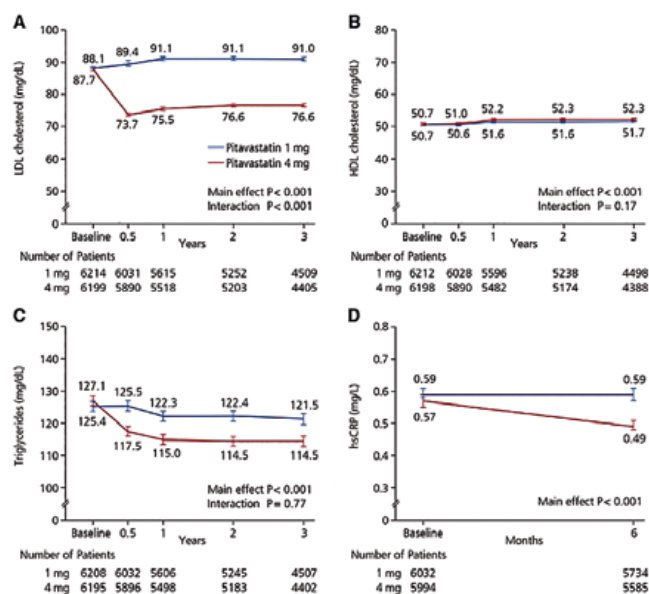


Рисунок 2 Дозозависимые изменения липидного спектра и провоспалительных цитокинов при приеме 1 или 4 мг питавастатина.

Первичной конечной точкой было количество кардиоваскулярных смертей, нефатальных инфарктов миокарда и ишемических инсультов или развитие нестабильной стенокардии, требующей экстренной госпитализации. Изменения липидного спектра и провоспалительных цитокинов приведены на рис. 2.

Как видно на рис. 3, и первичная, и вторичная конечные точки достоверно отличались. Достоверно реже у пациентов на 4 мг питавастатина отмечались случаи смерти от всех причин, реже развивались инфаркты миокарда, реже требовалась процедура реваскуляризации в течение пяти лет. При этом количество серьезных побочных эффектов и количество новых случаев сахарного диабета в группах не различалось. Таким образом, можно заключить, что применение питавастатина в дозе 4 мг достоверно снижает риски смерти от всех причин и кардиоваскулярных событий, при этом безопасно и не приводит к увеличению риска новых случаев сахарного диабета. Это значимо отличает питавастатин от других статинов.

Не до конца выясненным был вопрос влияния статинов на гликемический контроль у пациентов с уже имеющимся СД 2. Обычно контролируются гликированный гемоглобин и (или) уровень тощачковой глюкозы. Вышедший летом 2018 года мета-анализ Cui J. Y. с соавт. [52] сформировал рейтинг статинов не только по влиянию на углеводный обмен у пациентов с СД 2, но и распределил их по интенсивности терапии. Оценка влияния на углеводный обмен основывалась на изменениях как гликированного гемоглобина, так и тощачковой глюкозы. Питавастатин, относящийся к умеренно интенсивной терапии, оказался на первом месте, т. е. он положительно влиял на углеводный обмен. На втором месте оказался розувастатин средней и высокой интенсивности, и на последнем месте — аторвастатин средней и высокой интенсивности. Таким образом, самое негативное влияние на углеводный обмен у пациентов с СД 2 оказывает аторвастатин.

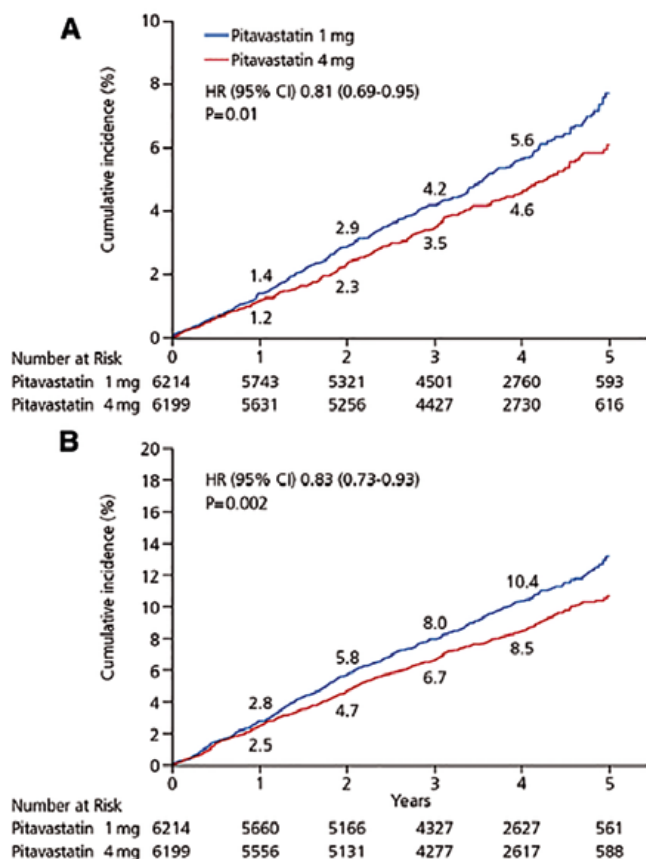


Рисунок 3. Кривые Каплана-Мейера для первичной (А) и вторичной (первичная + реваскуляризация) (В) конечных точек.

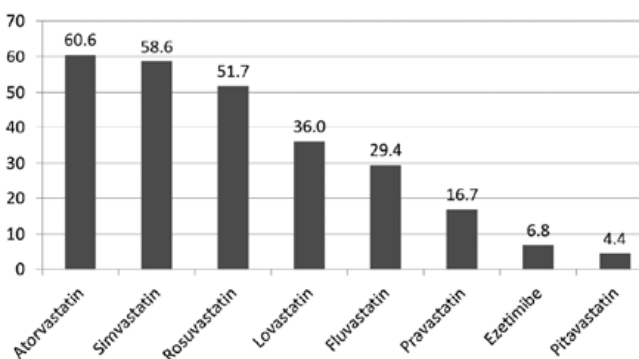


Рисунок 4. Консенсус по степени диабетогенности гипOLIпидемических средств.

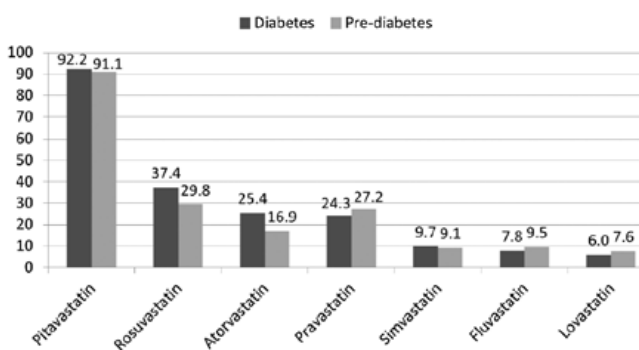


Рисунок 5. Консенсус ведущих европейских экспертов по выбору гипOLIпидемического средства у пациентов с преддиабетом или диабетом.

Если выразить эти данные в цифрах гликированного гемоглобина, то по сравнению с питавастатином аторва- статин средней интенсивности (10–40 мг) ухудшает углеводный обмен на 16 %, аторва- статин высокой интен- сивности (80 мг) — на 77 %. Если опираться на то- щаковую глюкозу, то по сравнению с питавастатином аторва- статин (10–40 мг) и розува- статин (10–20 мг) сред- ней интенсивности ухудшают углеводный обмен на 65 %, аторва- статин высокой интен- сивности (80 мг) — на 125 %. Более того, применение питава- статина по сравнению с плацебо улучшало показатели тощаковой глюкозы на 55 % [52].

Очень интересный опыт проведения междисциплинар- ного экспертного исследования по ведению дислипидемий у пациентов с отклонениями в метаболизме глюкозы был опубликован в 2016 году [53]. Были привлечены 497 ведущих европейских экспертов: 58,4 % врачей общей практики, 13,9 % терапевтов, 13,7 % эндокринологов, 7,0 % кардиологов и 7,0 % нефрологов. Специалисты этих специальностей наиболее часто принимают решение о проведении гиполипидемической терапии больных с нарушением обмена углеводов.

Из рис. 4 видно, что, по мнению подавляющего большинства междисциплинарной панели экспертов, аторва- статин может чаще всего вызывать нарушение углеводного обмена. В свою очередь, питава- статин является наиболее безопасным из всех наиболее часто используемых на данный момент гиполипидемических средств, включая эзетимиб, по риску развития нарушений углеводного обмена.

Более 90 % экспертов назвали питава- статин препара- том выбора у пациентов с преддиабетом или уже диа- гностированным диабетом (рис. 5). Такое единодушие европейских экспертов различных специальностей про- диктовано не только их личным опытом, но и значимой доказательной базой.

В заключение своей работы авторы пишут о том, что выбор конкретного препарата должен опираться не толь- ко на возможности по снижению уровня холестерина липо- протеинов низкой плотности, но и по его влиянию на снижение уровня триглицеридов и увеличение уровня ХС ЛПВП (остаточный сосудистый риск), характеристики пациента: возраст, расчет сердечно-сосудистого риска, множественные болезни и сопутствующие заболева- ния, множественные симптомы и риск взаимодействия лекарственных средств между собой, функцию почек и нарушение метаболизма глюкозы и потенциальную диабетогенность [53].

С появлением новейших методов визуализации, таких как оптическая когерентная томография (ОКТ) и внутри- сосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), стало возможным увидеть и объективизировать происходящие процессы в сосудах в реальном времени. Опубликован- ное летом 2018 года исследование ESCORT [54] вклю- чило 53 пациентов с острым коронарным синдромом, не получавших ранее статины. Всем пациентам была выполнена ОКТ при поступлении и через 3 и 36 недель от исходного. 25 пациентов получили питава- статин 4 мг

в сутки сразу после проведения процедуры ОКТ (группа раннего назначения питавастатина), а 28 пациентов получили эту же дозу статина, но только через три недели после проведенной ОКТ (группа позднего назначения питавастатина).

При рассмотрении уровней ХС ЛПНП было выявлено достоверное снижение этого показателя через три недели от ОКС в группе раннего назначения питавастатина со 117 до 63 мг/дл ($p < 0,001$) с последующим сохранением уровня до следующей точки в 36 недель. В группе позднего назначения питавастатина не было изменения уровня ХС ЛПНП в первые три недели, а к 36-й неделе произошло снижение со 118 до 76 мг/дл ($p < 0,001$).

По данным ОКТ минимальная толщина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки в группе раннего назначения питавастатина увеличилась со 140 до 160 мкм ($p = 0,017$) к третьей неделе с последующим утолщением до 230 мкм к 36-й неделе ($p < 0,001$). В группе позднего назначения питавастатина толщина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки снизилась со 135 до 130 мкм ($p = 0,02$) к третьей неделе и достоверно увеличилась до 200 мкм к 36-й неделе ($p < 0,001$).

На рис. 6 мы можем видеть увеличение минимальной толщины покрышки атеросклеротической бляшки у пациента со 130 до 160 мкм к третьей неделе и до 370 мкм к 36-й неделе после ОКС.

При позднем назначении статинов (рис. 7) произошел бессимптомный разрыв покрышки бляшки, обнаруженный при контрольной визуализации через три недели.

По результатам этого исследования можно сделать следующие выводы: 1) назначение питавастатина в любое время от сердечно-сосудистой катастрофы значительно снижает уровень ХС ЛПНП; 2) отсутствие раннего назначения питавастатина после ОКС увеличивает уязвимость атеросклеротической бляшки за счет снижения толщины ее фиброзной покрышки; 3) отсрочка в назначении питавастатина у пациентов с ОКС может увеличивать риски повторных сердечно-сосудистых катастроф; 4) питавастатин является эффективным средством для пациентов с ОКС для снижения ХС ЛПНП и стабилизации покрышки атеросклеротической бляшки.

Продолжая тему ведения пациентов, подвергнутых чрезкожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), интересной представляется работа по прямому сравнению эффектов питавастатина и аторвастатина. Так, в работе

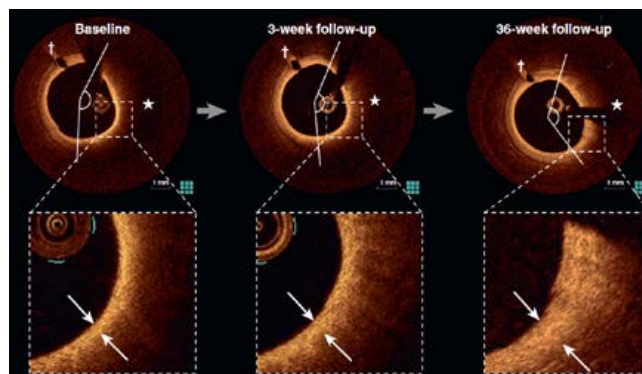


Рисунок 6. Показательный пример результатов ОКТ покрышки атеросклеротической бляшки при раннем назначении питавастатина.

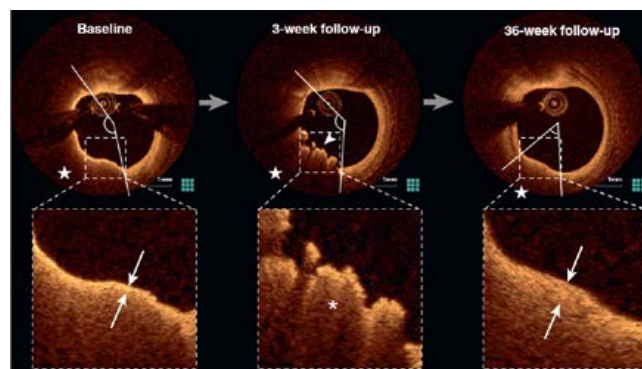


Рисунок 7. Показательный пример результатов ОКТ покрышки атеросклеротической бляшки при позднем назначении питавастатина.

Wang Y. В. с соавт. [55] было показано, что у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в течение полугода после выполнения ЧКВ на дозе питавастатина 4 мг и аторвастатина 20 мг было схожее достоверное снижение ХС ЛПНП. Разницы в группах питавастатина и аторвастатина по серьезным сердечно-сосудистым событиям, таким как возврат стенокардии, повторные реваскуляризации, внезапная смерть и сердечная недостаточность, не было обнаружено.

Значительная разница была обнаружена по влиянию на метаболизм глюкозы в группе пациентов на аторвастатине и питавастатине (табл. 1) [55]. Так, по всем четырем маркерам улучшение метаболизма глюкозы через шесть месяцев после ЧКВ было зарегистрировано только в группе пациентов на питавастатине, что обусловило достоверно лучшие показатели всех маркеров по сравнению с группой на аторвастатине.

Таблица
Изменение в крови маркеров метаболизма глюкозы через шесть месяцев после ЧКВ

	Pitavastatin group (n = 65)		Atorvastatin group (n = 67)	
	Before PCI	6 months	Before PCI	6 months
FPG (mmol/L)	6,02 ± 0,84	5,78 ± 0,72 [#]	5,99 ± 0,78	6,23 ± 0,92
IRI (pU/mL)	8,70 ± 5,32	7,56 ± 4,86 [#]	8,68 ± 5,41	9,67 ± 6,15
HOMA-IR	2,30 ± 1,40	1,90 ± 0,80 ^{&.#}	2,20 ± 1,20	2,50 ± 1,60
HbA _{1c} (%)	5,80 ± 0,70	5,80 ± 0,50 ^{&.#}	5,80 ± 0,60	6,10 ± 0,90

Примечание: FPG — уровень глюкозы в плазме крови натощак; IRI — индекс инсулинорезистентности; HOMA-IR — HOMA-инсулинорезистентность; [&] — по сравнению с исходным $P < 0,05$; [#] — по сравнению с аторвастатином $P < 0,05$.

Важной с практической точки зрения была работа Huang С. Н. с соавт. [56], в которой было показано, что чем больше отклонение гликированного гемоглобина от целевых значений у пациентов с сахарным диабетом, тем сильнее питаваостатин при приеме не менее шести месяцев способствует снижению уровня этого показателя. Более того, при переходе с аторвастатина на питаваостатин у этих пациентов отмечено снижение уровня гликированного гемоглобина. Следует заметить, что во всех этих группах пациентов не было изменения противодиабетической терапии во время исследования.

Выводы

1. Питаваостатин снижает уровень ХС ЛПНП так же, как аторвастатин в эквивалентных дозах.
2. Питаваостатин значительно снижает уровень ТГ и повышает ХС ЛПВП.
3. Питаваостатин значительно не влияет на углеводный обмен.
4. Питаваостатин имеет в разы меньше риски развития новых случаев сахарного диабета по сравнению с аторва- и розувастатином.
5. Питаваостатин можно принимать вне зависимости от приема пищи в любое время суток.
6. Питаваостатин имеет наибольшую биодоступность и скорость наступления эффекта.
7. Применение питаваостатина в дозе 4 мг снижает риски смерти от всех причин и кардиоваскулярных событий и при этом лечение безопасно и не приводит к увеличению риска новых случаев сахарного диабета.
8. Питаваостатин является эффективным средством для пациентов с ОКС для снижения ХС ЛПНП и стабилизации покрышки атеросклеротической бляшки.
9. Питаваостатин по сравнению с аторвастатином достоверно улучшает показатели метаболизма глюкозы у пациентов после ОКС без подъема сегмента ST.
10. Добавление к терапии питаваостатина или замена аторвастатина на питаваостатин у пациентов с сахарным диабетом, не достигающих целевого уровня гликированного гемоглобина, приводит к снижению уровня гликированного гемоглобина.

Список литературы

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670–81.
2. O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015; 385: 1397–405.
3. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart J, Haffner S, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: The Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1220–6.
4. Choi JY, Choi CU, Hwang SY et al. Effect of Pitavastatin Compared with Atorvastatin and Rosuvastatin on New-Onset Diabetes Mellitus in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2018 Jun 27. pii: S0002-9149(18)31257-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.06.017.
5. Sone H, Takahashi A, Shimano H, Ishibashi S, Yoshino G, Morisaki N, Saito Y, Kawazu S, Teramoto T, Fujita T, Shiba T, Iwamoto Y, Kuzuya N, Akanuma Y, Yamada N. HMG-CoA reductase inhibitor decreases small dense low-density lipoprotein and remnant-like particle cholesterol in patients with type-2 diabetes. *Life sciences* 2002; 71: 2403–2412.

6. Аверин Е.Е. Опыт применения таурина на этапе реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств. *Журнал сердечная недостаточность*. 2014. Т. 15. № 4 (85). С. 224–231.
7. Averin E. Use of taurine during rehabilitation after cardiac surgery. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015. Т. 803. С. 637–649.
8. Аверин Е.Е., Лопатин Ю.М., Деларю В.В. Реабилитация кардиохирургических больных в России: медицинские, социальные, психологические и правовые аспекты. *Журнал сердечная недостаточность*. 2012. Т. 13. № 1. С. 40–45.
9. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 817–828.
10. Yamakawa T, Takano T, Tanaka S, Kadonosono K, Terauchi Y. Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2008; 15: 269–275.
11. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins — mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 99–110.
12. Arnaboldi L, Corsini A. Could changes in adiponectin drive the effect of statins on the risk of new-onset diabetes? The case of pitavastatin. *Atheroscler Suppl* 2015; 16: 1–27.
13. Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K, Tayama S, Nakamura S, Biwa T, Matsui K, Ogawa H, Investigators C–C. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: the COMPACT-CAD study. *J Cardiol* 2013; 62: 87–94.
14. Matsubara T, Naruse K, Arakawa T, Nakao M, Yokoi K, Oguri M, Marui N, Amano T, Ichimiya S, Ohashi T, Imai K, Sakai S, Sugiyama S, Ishii H, Murohara T. Impact of pitavastatin on high-sensitivity C-reactive protein and adiponectin in hypercholesterolemic patients with the metabolic syndrome: the PREMIUM Study. *J Cardiol* 2012; 60: 389–394.
15. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116: 1784–1792.
16. Saito Y. Pitavastatin: An overview. *Atherosclerosis Supplements* 2011; 12: 271–276.
17. Fujino H, Yamada I, Shimada S, Nagao T, Yoneda M. Metabolic fate of pitavastatin (NK-104), a new inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase. Effects on drug-metabolizing systems in rats and humans. 2002; 745–753.
18. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
19. Mihos CG, Pineda AM, Santana O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. *Pharmacol Res* 2014; 88: 12–9.
20. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 31: CD004816.
21. Yoon D, Sheen S.S., Lee S., Choi Y.J., Park R.W., Lim H.S., Statins and risk for new-onset diabetes mellitus A real-world cohort study using a clinical research database *Medicine* 2016; 95: 46
22. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, et al. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1205–13.
23. Ganesan S, Ito MK. Coenzyme Q10 ameliorates the reduction in GLUT4 transporter expression induced by simvastatin in 3T3-L1 adipocytes. *Metab Syndr Relat Disord* 2013; 11: 251–5.
24. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, et al. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia* 2006; 49: 1881–92.
25. Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, et al. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients. *J Atheroscler Thromb* 2005; 12: 111–9.
26. Kawashiri MA, Nohara A, Tada H, et al. Comparison of effects of pitavastatin and atorvastatin on plasma coenzyme Q10 in heterozygous familial hypercholesterolemia: results from a crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 731–9.
27. Braut M, Ray J, Gomez YH, et al. Statin treatment and new-onset diabetes: a review of proposed mechanisms. *Metabolism* 2014; 63: 735–45.
28. Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K, et al. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: the COMPACTCAD study. *J Cardiol* 2013; 62: 87–94.
29. Morikawa S, Takabe W, Mataka C, Kanke T, Itoh T, Wada Y, Izumi A, Saito Y, Hamakubo T, Kodama T. The effect of statins on mRNA levels of genes related to inflammation, coagulation, and vascular constriction in HUVEC. Human umbilical vein endothelial cells. *J Atheroscler Thromb*. 2002; 9: 178–83.
30. Markle RA, Han J, Summers BD, Yokoyama T, Hajjar KA, Hajjar DP, Gotto AM Jr, Nicholson AC. Pitavastatin alters the expression of thrombotic and fibrinolytic proteins in human vascular cells. *J Cell Biochem*. 2003; 90: 23–32.
31. Tomoyuki O, Naohiko K, Takeaki H, Kohtaro Y, Shigefumi N, Schihiro M, Yusuke T, Hideoaki M. Pitavastatin improves cardiac function and remodeling via activation of e-NOS and reduction of oxidative stress in failing rat hearts. *J Card Fail*. 2004; 10: 148–49.

32. Malik S, Sharma AK, Bharti S, Bhatia J, Nag TC, Narang R, Arya DS. In vivo cardioprotection by pitavastatin from ischemic-reperfusion injury through suppression of IKK/NF- κ B and upregulation of pAkt-e-NOS. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011; 58: 199–206.
33. Iqbal R, Akhtar MS, Hassan MQ, Jairopuri Z, Akhtar M, Najmi AK. Pitavastatin ameliorates myocardial damage by preventing inflammation and collagen deposition via reduced free radical generation in isoproterenol-induced cardiomyopathy. *Clin Exp Hypertens*. 2018 Sep 7: 1–10. doi: 10.1080/10641963.2018.1501059.
34. Pennathur S, Wagner JD, Leeuwenburgh C, Litwa KN, Heinecke JW. A hydroxyl radical-like species oxidizes cynomolgus monkey artery wall proteins in early diabetic vascular disease. *J Clin Invest*. 2001; 107: 853–60.
35. Khatiri JJ, Johnson C, Magid R, Lessner SM, Laude KM, Dikalov SI, Harrison DG, Sung HJ, Rong Y, Galis ZS. Vascular oxidant stress enhances progression and angiogenesis of experimental atheroma. *Circulation*. 2004; 109: 520–25.
36. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest*. 1991; 88: 1785–92.
37. Mohanty IR, Arya DS, Gupta SK. Dietary Curcuma longa protects myocardium against isoproterenol induced hemodynamic, biochemical and histopathological alterations in rats. *J App Res Nat Prod*. 2008; 1: 19–28.
38. Kobayashi N, Takeshima H, Fukushima H, Koguchi W, Mamada Y, Hirata H, Machida Y, Shinoda M, Suzuki N, Yokotsuka F, et al. Cardioprotective effects of pitavastatin on cardiac performance and remodeling in failing rat hearts. *Am J Hypertens*. 2008; 22: 176–82.
39. Baker WL, Datta R. Pitavastatin: a New 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Co-enzyme A Reductase Inhibitor for the Treatment of Hyperlipidemia. *Adv Ther*. 2011; 28: 13–27.
40. Alagona P. Pitavastatin: evidence for its place in treatment of hypercholesterolemia. *Core Evid*. 2010; 5: 91–105.
41. Livalor (pitavastatin). Montgomery, AL: Kowa Pharmaceuticals America, Inc. 2013.
42. Morgan RE, Campbell SE, Yu CY et al. Comparison of the safety, tolerability, and pharmacokinetic profile of a single oral dose of pitavastatin 4 mg in adult subjects with severe renal impairment not on hemodialysis versus healthy adult subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012; 60: 42–48.
43. Verma S, Anderson T. J. The ten most commonly asked questions about endothelial function in cardiology // *Cardiol. Rev*. 2001. Vol. 9. No 5. P. 250–252.
44. Sarkar R, Meinberg E. G., Stanley J. C. et al. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells // *Circ. Res*. 1996. Vol. 78. No 2. P. 225–230.
45. Kubes P., Suzuki M., Granger D. N. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1991. Vol. 88. No 11. P. 4651–4655.
46. Williams S. B., Cusco J. A., Roddy M. A. et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1996. Vol. 27. No 3. P. 567–574.
47. Johnstone M. T., Creager S. J., Scales K. M. et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *Circulation*. 1993. Vol. 88. No 6. P. 2510–2516.
48. De Vries A. S., Verbeuren T. J., van de Voorde J. et al. Endothelial dysfunction in diabetes // *Br. J. Pharmacol*. 2000. Vol. 130. No 5. P. 963–974.
49. Hennes M. M., O'Shaughnessy I. M., Kelly T. M. et al. Insulin-resistant lipolysis in abdominally obese hypertensive individuals. Role of the renin-angiotensin system // *Hypertension*. 1996. Vol. 28. No 1. P. 120–126.
50. Lim JW, Jeong HS, Hong SJ, Kim HJ, Kim YC, Kang BG, Jeon SM, Cho JY, Lee SH, Joo HJ, Park JH, Yu CW. Effects of lowest-dose vs. highest-dose pitavastatin on coronary neointimal hyperplasia at 12-month follow-up in type 2 diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography analysis. *Heart Vessels*. 2018 Jul 25. doi: 10.1007/s00380-018-1227-0.
51. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, Ogawa T, Ozaki Y, Sakuma I, Nakagawa Y, Hibi K, Hiro T, Fukumoto Y, Hokimoto S, Miyauchi K, Yamazaki T, Ito H, Otsuji Y, Kimura K, Takahashi J, Hirayama A, Yokoi H, Kitagawa K, Urabe T, Okada Y, Terayama Y, Toyoda K, Nagao T, Matsumoto M, Ohashi Y, Kaneko T, Fujita R, Ohtsu H, Ogawa H, Daida H, Shimokawa H, Saito Y, Kimura T, Inoue T, Matsuzaki M, Nagai R. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. *Circulation*. 2018 May 8; 137(19): 1997–2009. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615.
52. Cui JY, Zhou RR, Han S, Wang TS, Wang LQ, Xie XH. Statin therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients: A network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2018 Aug; 43(4): 556–570. doi: 10.1111/jcpt.12690.
53. Millán Núñez-Cortés J, Cases Amenós A, Ascaso Gimilío JF, Barrios Alonso V, Pascual Fuster V, Pedro-Boté Montoya JC, Pintó Sala X, Serrano Cumpido A. Consensus on the Statin of Choice in Patients with Impaired Glucose Metabolism: Results of the DIANA Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017 Apr; 17(2): 135–142. doi: 10.1007/s40256-016-0197-9.
54. Nishiguchi T, Kubo T, Tanimoto T, Ino Y, Matsuo Y, Yamano T, Terada K, Emori H, Katayama Y, Taruya A, Ozaki Y, Shiono Y, Shimamura K, Kamemaya T, Kitabata H, Yamaguchi T, Tanaka A, Hozumi T, Akasaka T. Effect of Early Pitavastatin Therapy on Coronary Fibrous-Cap Thickness Assessed by Optical Coherence Tomography in Patients With Acute Coronary Syndrome: The ESCORT Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun; 11(6): 829–838. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.07.011.
55. Wang YB, Fu XH, Gu XS, Fan WZ, Jiang YF, Hao GZ, Miao Q, Cao J, Fu B, Li Y. Effects of intensive pitavastatin therapy on glucose control in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiovasc Dis*. 2017; 7(4): 89–96.
56. Huang CH, Huang YY, Hsu BR. Pitavastatin improves glycated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2016 Sep; 7(5): 769–76. doi: 10.1111/jdi.12483.
57. Аверин Е. Е. Социально-правовые аспекты реабилитации кардиологических пациентов. *Врач*. 2010. № 7. С. 19–22.
58. Аверин Е. Е., Апухтин А. Ф., Деларю В. В. Реабилитация пациентов кардиохирургического профиля: критическая оценка социально-правовой базы. *Юрист — Правовед*. 2010. № 4. С. 42–44.
59. Аверин Е. Е. Социальные возможности реабилитации. В мире научных открытий. 2010. № 3–4. С. 130.
60. Аверин Е. Е. Социально значимые различия реабилитации кардиохирургических центров. В мире научных открытий. 2010. № 3–4. С. 131.
61. Никитин И. Г. Преподаватель и медицинское образование. Медицинское образование и профессиональное развитие. 2012. № 4, стр. 27–51.
62. Никитин И. Г. Система организации здравоохранения в Российской Федерации: необходима реализация новой идеологии. *Здравоохранение*. 2015. № 7, стр. 7–16.
63. Ойроткинова О. Ш., Дедов Е. И. Дислипидемия и ассоциированные метаболические заболевания. *Архив внутренней медицины*. 2011. № 1. С. 67–73.
64. Ойроткинова О. Ш., Баранов А. П., Дедов Е. И., Корниенко Е. А., Кушнарева Ю. Б. Гемореологические показатели крови у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика; Специальный выпуск». 2015. С. 27b
65. Руда М. Я., Кузьмин А. И., Меркулова И. Н., Самко А. Н., Меркулов Е. В., Созыкин А. В., Акашева Д. У. Спонтанная реперфузия артерии, ответственной за развитие инфаркта, у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Терапевтический архив*. 2009. Т. 81. № 5. С. 20–29.
66. Самко А. Н., Беленков Ю. Н., Батыралиев Т. А., Першуков И. В., Ниязова-Карбен З. А., Серчелик А., Каленич О., Караус А., Гюлер Н., Эрэнучу Б., Кадайфчи С., Телмамогуллари А., Озгуль С., Акгуль Ф., Левицкий И. В., Беснили Ф., Созыкин А. В., Арфуль Ф., Жамгырчиев Ш. Т., Тиряки Б. Эффективность и безопасность использования коронарного стента fais: результаты 9-месячного многоцентрового исследования. *Терапевтический архив*. 2003. Т. 75. № 8. С. 12–17.
67. Самко А. Н., Першуков И. В., Батыралиев Т. А., Ниязова-Карбен З. А., Каленич О., Караус А., Гюлер Н., Эрэнучу Б., Кадайфчи С., Телмамогуллари А., Озгуль С., Акгуль Ф., Левицкий И. В., Созыкин А. В., Беснили Ф., Арфуль Ф., Жамгырчиев Ш. Т., Серчелик А., Шенгул Х., Данияров Б. С. Ближайшие и отдаленные исходы после имплантации коронарного стента EPHEOS у больных стабильной или нестабильной стенокардией. *Терапевтический архив*. 2003. Т. 75. № 4. С. 47–51.
68. Кичин В. В., Созыкин А. В., Юрищев А. Ю., Бадиков Э. Ф., Лобода А. А. Отдаленные результаты стентирования пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа стентами с лекарственным покрытием (ЗОТАРО-ЛИМУС). *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2015. Т. 9. № 1. С. 46–52.
69. Созыкин А. В., Широков Р. О., Меркулов Е. В., Жамгырчиев Ш. Т., Самко А. Н. Проспективный регистр первичных чрескожных коронарных вмешательств у больных острым инфарктом миокарда. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2007. № 3. С. 5.
70. Гордиенко А. В., Никитин А. Э., Яковлев В. В. Особенности нарушений липидно-холестеринового обмена у мужчин молодого и среднего возраста с первичным и повторным инфарктом миокарда. *Вестник Российской военной-медицинской академии*. 2009. № 3(27). С. 7–10.
71. Никитин А. Э., Тыренко В. В., Мазур А. Ф., Самцов А. В., Гриневич В. Б., Гордиенко А. В., Блохин М. П., Кунаков Ю. И., Беляев Н. В., Шербино Н. Н., Божченко А. А. Совершенствование образовательных технологий и методик обучения в системе послеузовского и дополнительного образования в военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. *Вестник Российской военной-медицинской академии*. 2010. № 4(32). С. 222–230.
72. Долгушев Д. А., Свистов А. С., Никитин А. Э., Рыжман Н. Н., Сухов В. Ю., Воронин С. В., Алферов П. К., Алферов С. П. Выбор антиишемической терапии с учетом взаимосвязи между показателями перфузии миокарда, динамикой течения хсн и стенокардии напряжения у больных со стабильными формами ИБС. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2010. Т. 3. № 2. С. 25–28.
73. Белевитин А. Б., Шелепов А. М., Савченко И. Ф., Никитин А. Э. Основные направления в развитии специализированной медицинской помощи в вооруженных силах Российской Федерации. *Военно-медицинский журнал*. 2009. Т. 330. № 12. С. 15–23.



Гипокалиемия: обзор современного состояния проблемы

Е. Е. Аверин, д.м.н., член-корр. РАЕ, зам. начальника¹

И. Г. Никитин, д.м.н., проф., директор², заслуженный врач России

А. Э. Никитин, д.м.н., проф., гл. врач¹, заслуженный врач России

¹Научно-образовательный центр ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук, г. Москва

²ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, г. Москва

Hypokalemia: review of current state of problem

E. E. Averin, I. G. Nikitin, A. E. Nikitin, E. I. Dedov

Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, the Treatment and Rehabilitation Centre; Moscow, Russia

Резюме

Определение электролитов крови является важной задачей не только на этапе реанимационной помощи, но и в амбулаторной рутинной практике специалистов вне зависимости от специальности. В данной статье рассмотрены некоторые аспекты снижения уровня калия в плазме крови. Понимание механизмов и условий, приводящих к отклонениям концентрации калия в крови, важно для принятия решения о своевременной коррекции. На современном этапе развития медицинской науки при уровне калия в сыворотке крови ниже 4 ммоль/л может возрастать риск смерти и сердечно-сосудистых катастроф. В связи с этим значения калия ниже 4 ммоль/л рассматриваются как тот уровень, с которого рационально принять решение о начале применения препаратов калия. Также этот уровень является целевым при коррекции калия у пациентов с исходно низким уровнем калия. Коррекция уровня калия выше 4 ммоль/л помогает дополнительно снизить уровень систолического и диастолического артериального давления при артериальной гипертензии. Прием блокаторов РААС, бета-блокаторов, калийсберегающих диуретиков, принимающих инсулин, преднизолон, амфотерицин В, может способствовать повышению уровня калия. Однако в реальной клинической практике риски развития гиперкалиемии в 13,5 раз ниже, чем риск возникновения гипокалиемии, так как эволюционно организм человека лучше приспособлен к борьбе с гиперкалиемией. Выведение калия почками существенно не изменяется вплоть до снижения скорости клубочковой фильтрации ниже 15–20 мл/мин. У пациентов с терминальной ХПН происходит адаптация к сниженной секреции калия почками посредством усиления секреции калия в толстой кишке. Выписка пациента из стационара не гарантирует у него нормальный уровень калия. В связи с этим он также должен подвергаться оценке уровня электролитов. Прием препаратов калия должен быть длительным, не менее 1–3 месяцев с повторной оценкой через 6–12 месяцев после нормализации уровня калия.

Ключевые слова: гипокалиемия, препараты калия, целевые уровни калия, смертность, артериальное давление, сахарный диабет.

Summary

The determination of blood electrolytes is an important task not only at the stage of intensive care, but also in the outpatient routine practice of specialists, regardless of their specialty. This article discusses some aspects of reducing the level of potassium in blood plasma. Understanding the mechanisms and conditions that lead to deviations in the concentration of potassium in the blood is important for making decisions about timely correction. At the present stage of development of medical science, when the level of potassium in the blood serum is below 4 mmol/l, the risk of death and cardiovascular catastrophes may increase. In this regard, the values of potassium below 4 mmol/l are considered as the level from which it is rational to decide on the start of the use of potassium preparations. Also, this level is the target level for the correction of potassium in patients with initially low levels of potassium. Correction of the level of potassium above 4 mmol/l helps to further reduce the level of systolic and diastolic arterial pressure in hypertension. Reception of RAAS blockers, beta-blockers, potassium-saving diuretics, taking insulin, prednisolone, amphotericin B can contribute to an increase in the level of potassium. However, in real clinical practice, the risks of developing hyperkalemia are 13.5 times lower than the risk of hypokalemia, since evolutionarily the human body is better adapted to combat hyperkalemia. The excretion of potassium by the kidneys does not change significantly until the rate of club-like filtration decreases below 15–20 ml/min. In patients with terminal CKD, adaptation to reduced potassium secretion by the kidneys occurs through increased potassium secretion in the colon. Discharging a patient from a hospital does not guarantee his normal levels of potassium. In this regard, it should also be subject to an assessment of the level of electrolytes. Intake of potassium should be long, at least 1–3 months with a reassessment after 6–12 months after normalization of the level of potassium.

Key word: hypokalemia, potassium drugs, target potassium levels, mortality, blood pressure, diabetes.

Нарушения электролитного гомеостаза распространены и часто сложны с точки зрения дифференциальной диагностики и соответствующего лечения. Для облегчения выявления и коррекции данных состояний практическими врачами мы объединили передовой национальный и зарубежный опыт в этой сфере.

Наиболее распространенным катионом в организме человека является калий. От общего его количества 90% со-

держится внутри клеток (4000 ммоль), около 10% — во внеклеточной жидкости (60 ммоль). Следует отметить, что только менее 1% из внеклеточного калия находится в плазме крови. В связи с этим логично предположить, что при коррекции гипокалиемических состояний в первую очередь будет восстанавливаться внутриклеточная потребность калия и только потом внеклеточная. Это определяет необходимость длительного лечения препаратами калия.

Уровень калия в плазме колеблется в узком диапазоне от 3,5 до 5,5 ммоль/л, при этом его суточная потребность крайне вариабельна: от 40 до 100 ммоль в сутки [1, 2]. Гомеостаз поддерживается двумя системами: первая регулирует выделение калия во внешнюю среду через почки и кишечник, вторая поддерживает изменения концентрации калия между внутри- и внеклеточным пространством. Внутренний баланс управляется инсулином и катехоламинами.

Уровень калия, определяемого в сыворотке крови, может быть выше, чем уровень в плазме крови из-за задержки в обработке образцов и (или) эффекта свертывания.

Принято считать, что при снижении сывороточной концентрации калия на 0,3 ммоль/л дефицит калия во всем организме составляет около 100 ммоль; уровень калия в сыворотке менее 3 или 2 ммоль/л обычно указывает на его дефицит по меньшей мере на 200 или 500 ммоль соответственно.

В мире преобладает низкое потребление калия с пищей, что может подтверждаться более частой встречаемостью гипокалиемических состояний, чем гиперкалиемических. Исследования, проведенные по влиянию добавления калия у гипертензивных пациентов с разностью почти в 25 лет, показали, что добавление калия способствует дополнительному снижению АД. Это свидетельствует о том, что за 25 лет не произошло увеличения ежедневного потребления калия с пищей. Значительное ограничение приема калия только с пищей крайне редко приводит к гипокалиемии, так как при этом существенно снижается экскреция калия почками до менее 15 ммоль в сутки. Поэтому даже если потребление калия было сведено к нулю, потребуется 2–3 недели для снижения калия сыворотки до 3 ммоль/л. Такое может происходить только в период голодания или тяжелых пищевых расстройств (например, нервной анорексии). Даже в этих ситуациях дефицит калия возникает почти всегда в результате дополнительных потерь с помощью почек, желудочно-кишечного тракта или кожи.

У человека баланс калия в сыворотке крови должен поддерживаться в довольно узком диапазоне: 3,5–5,5 ммоль/л. Этот коридор необходим для нормальной клеточной функции, особенно для возбудимых клеток. Механизмы поддержания гомеостаза калия в организме сформировались в древности у наших предков. Они были охотниками-собирающими. В их рацион входили ягоды и орехи, которые имеют относительно высокую концентрацию калия, а также периодическое потребление мяса, тоже богатого калием. Хронические нагрузки избытком пищевого калия сопро-

вождались пиком калия от потребления мяса. Это позволило сформировать защитные механизмы внутренней адаптации со способностью быстрой экстренной и долгосрочной повышенной экскреции калия. Экстренный механизм — это так называемый калиевый клеточный сдвиг, который заключается в резком увеличении тока калия внутрь клетки при повышении уровня калия в сыворотке крови.

Выведение калия почками существенно не изменяется вплоть до снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 15–20 мл/мин. [23]. У пациентов с терминальной ХПН происходит адаптация к сниженной секреции калия почками посредством усиления секреции калия в толстой кишке [26, 27].

В когорте японских пациентов с сахарным диабетом второго типа и СКФ более 60 мл/мин./1,73 м² выявлено, что чем больше было выделение калия с мочой, тем медленнее происходило ухудшение почечной функции [24]. Таким образом, высокое потребление и выделение калия может оказывать защитное действие от ухудшения почечной функции.

У здоровых людей с нормальной функцией почек высокий уровень приема калия с пищей (например, выше 120 ммоль в сутки) безопасен, поскольку избыток калия легко выводится почками. У пациентов со сниженной функцией почек прием калия рекомендован в дозе не более 4,7 г в сутки (до 120 ммоль/л), чтобы избежать развития гиперкалиемии и ее неблагоприятных последствий. Инициатива NKF по повышению качества исходов при заболеваниях почек (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF-KDOQI) рекомендует такой же уровень приема калия, что и в общей популяции (более 4 г в сутки [более 102 ммоль в сутки]) у пациентов с I и II стадиями ХПН и снижение приема до 2–4 г в сутки (51–102 ммоль в сутки) у пациентов с III–IV стадиями ХПН [25].

Гипокалиемия

Гипокалиемия — одно из наиболее распространенных электролитных нарушений, встречаемых в клинической практике.

По данным Paltiel O. с соавт. [54], 2,6 % больных, находившихся в клинике, имели уровень калия в плазме крови менее 3 ммоль/л. В данном исследовании именно уровень 3 ммоль/л был взят как показатель гипокалиемии. Только 28,1 % имели гипокалиемию при поступлении. У остальных 71,9 % больных гипокалиемия развилась в период пребывания на стационарном лечении, причем только у 1,7 % больных с гипокалиемией это состояние было отмечено в истории болезни. Большинство пациентов с гипокалиемией были госпитализированы по поводу онкологических и гематологических заболеваний, для пересадки костного мозга и в педиатрическое отделение.

В другом исследовании Стор М. J. [55] с соавт. установили, что 12 % всех поступающих к ним в стационар больных имели уровень калия ниже 3,5 ммоль/л. Следует отметить, что при поступлении гипокалиемия регистрировалась у 29 % больных, а у остальных 71 % развилась во время пребывания в стационаре. У 16 % больных во время терапии в стационаре развилась гиперкалиемия.

Гипокалиемия чаще развивается у женщин [56], чем у мужчин, особенно когда они принимают тиазидные диуретики [57]. Повышенную восприимчивость женщин к гипокалиемии можно связать с более низкой мышечной массой и меньшим объемом обменного калия.

Гипокалиемией считается уровень калия в плазме крови ниже 3,5 ммоль/л, а серьезной гипокалиемией — менее 3,0 ммоль/л [3]. По данным Zull D. N. с соавт., более 20 % госпитализированных пациентов имеют ту или иную степень гипокалиемии [48].

Гиперкалиемией считают состояние, когда уровень калия в плазме крови выше 5,5 ммоль/л, а серьезной гиперкалиемией — более 6,0 ммоль/л [3].

Наличие артериальной гипертензии у пациентов увеличивало количество гипокалиемии в 2,73 раза по сравнению с пациентами клиники без артериальной гипертензии [3]. Тиазидные диуретики ассоциировались с гипокалиемией, гипонатриемией

Алгоритм действий при гипокалиемии



и гипомagneмией, петлевые диуретики — с гипокалиемией и гипонатриемией. Электролитные расстройства были зафиксированы у 18,7% больных с сахарным диабетом второго типа, у 25,7% лиц, принимающих диуретики, и у 36,3% больных с сахарным диабетом, принимающих диуретики [3]. Большинство пациентов с гипокалиемией принимали диуретики (59,7%). Распространенность гипокалиемии была выше у пациентов, принимающих тиазидные диуретики (6,5%).

Проведенные в разные годы мета-анализы показывают наличие достоверной обратной связи между потреблением калия и уровнем АД у лиц с артериальной гипертензией (АГ) [6, 7, 17]. В мета-анализе Уэлтона с соавт. [6] повышение экскреции калия с мочой до 2 г в сутки (50 ммоль в сутки) было ассоциировано со снижением среднего систолического и диастолического АД (САД и ДАД) соответственно на 4,4 и 2,5 мм рт. ст. у пациентов с артериальной гипертензией, у лиц с нормальным АД соответствующее снижение систолического и диастолического АД составило 1,8 и 1,0 мм рт. ст. Повышенный прием калия снижает АД у лиц с низким потреблением калия (например, 1,3–1,4 г в сутки) (35–40 ммоль в сутки), а также у лиц со значительно более высоким уровнем приема (например, 3,3 г в сутки) (84 ммоль в сутки) [19].

В канадских рекомендациях 2016 года по ведению пациентов с АГ появилась фраза, что все пациенты

с АГ без гиперкалиемии должны увеличить потребление калия [66]. Так как с пищей это сделать не всегда возможно, то предлагаем этой категории начинать фармакологическую коррекцию (прием препаратов калия), если уровень калия в сыворотке крови ниже 4 ммоль/л.

В конце 2017 года уже в американских рекомендациях по управлению высоким АД у взрослых появилось указание с наивысшим классом и уровнем доказательности о необходимости добавить калий, предпочтительно с пищей, для взрослых с повышенным АД или гипертонией, если не противопоказано в связи с хронической болезнью почек (ХБП) или использованием препаратов, снижающих выделение калия [67]. Из этого следует, что уже при АД выше 120/80 мм рт. ст. необходимо рассмотреть увеличение потребления калия, в том числе и профилактический прием препаратов калия.

Можно ожидать, что повышенное употребление калия будет способствовать профилактике неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Это связано не только с эффектом по влиянию повышенного приема калия на снижение АД и, возможно, других эффектов, не связанных с влиянием на АД. Ряд исследований показали наличие связи между повышенным приемом калия и снижением риска инсульта [20]. В обсервационном анализе данных из исследования женского здоровья повышенный прием

калия был ассоциирован со сниженным риском ишемического инсульта и общей смертности [21]. В кластер-рандомизированном исследовании замена обычной соли на соль со сниженным содержанием натрия и повышенным содержанием калия снижало смертность от ССЗ у пожилых мужчин на Тайване (отношение опасности летального исхода: 0,59; 95%-й доверительный интервал: 0,35–0,95; $p < 0,01$) [22].

Гипокалиемия может являться побочным эффектом длительного приема петлевых и тиазидных диуретиков из-за развития вторичного гиперальдостеронизма и поток-опосредованного калийуреза [4, 5]. Важно помнить, что петлевой диуретик торасемид и антиальдостероновый препарат спиронолактон могут приводить к задержке калия в организме, тем самым снижая его потерю от действия других препаратов. Это нашло свое отражение в использовании этих препаратов у пациентов, подвергшихся кардиохирургическим вмешательствам [68, 69], а также у пациентов при лечении АГ [70, 71, 72] и ХСН [73, 74].

Следует отметить тот факт, что гипокалиемия была связана с артериальной гипертензией независимо от приема диуретиков. Существуют два вероятных механизма данного факта: первый — пациенты могли иметь первичный гиперальдостеронизм, который стал причиной гипокалиемической гипертензии, и второй — гипокалиемия как отражение низкого содержания калия в организме в целом. Несколько исследований показали, что истощение калия является фактором риска для развития гипертензии [8, 9].

У пациентов с острым коронарным синдромом в 34% случаев была выявлена гипокалиемия ниже 4 ммоль/л. У них в 26% случаев развивались жизнеугрожающие желудочковые аритмии, что было достоверно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем калия (11,9% случаев); $p < 0,001$ [51].

В исследовании Eliacik E. с соавт. число пациентов, поступающих в стационар с гипокалиемией, составило 6,7%. Уровень калия 3,0–3,49 ммоль/л был у 87,4% больных, 2,5–2,99 ммоль/л — у 11,3%, ниже

2,5 ммоль/л — у 1,3% больных. 59,2% больных с гипокалиемией были женщины, тогда как с гиперкалиемией большинство составили мужчины (68,2%). Средний возраст пациентов с гипокалиемией составил $54,4 \pm 16,3$ года, 61,4% лиц с гипокалиемией поступали с хирургической патологией. В 41,7% случаев причиной низкого уровня калия в плазме крови был прием диуретических препаратов без перорального прикрытия препаратами калия и магния [53].

Важно отметить, что после проведенной коррекции гипокалиемии во время пребывания в стационаре 52,8% больных были выписаны с нормокалиемией, у 8,6% больных развивалась гиперкалиемия, у 38,6% сохранялась гипокалиемия, что потребовало продолжения коррекции уровня калия после выписки из стационара [53].

Если в анализе крови обнаружен уровень калия ниже 4,0 ммоль/л, то необходимо повторить анализ, снять и оценить ЭКГ, симптоматику и постараться выявить причину гипокалиемии. Если есть значимая кардиальная симптоматика или нарушения центральной нервной системы, то следует рассмотреть вопрос о госпитализации. Важно исключить острые заболевания почек, гастроэнтериты и диабетический кетоацидоз. Частыми причинами гипокалиемических состояний могут быть острая или хроническая почечная недостаточность, синдром Кушинга. Необходимо провести тщательный анализ истории болезни, так как часто причиной гипокалиемии может быть прием диуретиков и кортикостероидов.

Правила забора крови

Необходимо помнить, что уровень калия, определяемый в сыворотке крови, обычно на 0,1–0,3 ммоль/л выше, чем в плазме крови.

Неправильная техника забора крови на определение концентрации калия может приводить к искажению результатов, например, к выявлению псевдогиперкалиемии. Так, длительное пережатие жгутом выше места венепункции или работа кулаком (сжатие-разжимание) приводит к гипоксии тканей и способствует выходу калия из клеток в плазму. Су-

Причины гипокалиемии при сахарном диабете



ществуют суточные колебания уровня калия в плазме крови, которые могут составлять до 0,6 ммоль/л. Самые низкие значения определяются в ночное время. Более того, уровень калия в сыворотке крови быстро снижается после приема пищи в результате стимуляции инсулином потока калия внутрь клетки.

Лабораторные измерения концентрации калия в плазме не стандартизованы. Диапазоны нормальных концентраций калия отличаются в различных лабораториях: нижняя граница варьирует от 3,5 до 3,8 ммоль/л, а верхняя — от 5,0 до 5,5 ммоль/л. Интерпретация измерений уровня калия требует учета факторов, действующих еще до проведения анализа. Например, сывороточная концентрация калия, определенная в пробирке со свернувшейся кровью (с красным сгустком в верхней части), может быть на 0,1–0,4 ммоль/л выше, чем измеренная в образце плазмы с антикоагулянтом, и это отличие может быть клинически значимым при наличии тромбоцитоза. Образцы венозной крови, отобранные при флеботомии с техническими нарушениями, также могут демонстрировать наличие псевдогиперкалиемии, вызванной гемолизом.

Препараты, снижающие уровень калия в крови

Диуретики — как петлевые, так и тиазидные, особенно в высоких дозах, могут вызывать (как правило, умеренную) гипокалиемию. Гипокалиемия у пациентов, принимающих мочегонные лекарства, является резуль-

татом увеличенных почечных потерь калия. Гипокалиемия, индуцированная приемом мочегонных препаратов, обычно проявляется в течение первых двух недель лечения диуретиками.

Инсулин — высокие дозы инсулина увеличивают внутриклеточное содержание калия и, следовательно, снижают уровень калия в сыворотке крови.

Атипичные антипсихотические препараты, такие как рисперидон и кветиапин, потенцируют увеличение внутриклеточного содержания калия и, следовательно, снижают уровень калия в сыворотке крови.

Симпатомиметические препараты, такие как бета-адренергические агонисты и теофиллин, приводят к увеличению внутриклеточного калия и, соответственно, к уменьшению калия в сыворотке крови.

Кортикостероиды приводят к увеличению почечной экскреции калия.

Чрезмерное использование слабительных средств способствует повышению потери калия через желудочно-кишечный тракт.

Диабет и электролитные расстройства

У пациентов с сахарным диабетом чаще развиваются электролитные нарушения, чем у пациентов без диабета. Это связано с развитием у этой категории пациентов почечной недостаточности, синдрома мальабсорбции, кислотно-щелочных расстройств и приемом большого количества лекарственных препаратов [11].

Причинами гипокалиемии при сахарном диабете являются [12]:

- перераспределение калия из внеклеточной во внутриклеточную жидкость (сдвиг в сторону гипокалиемии из-за введения инсулина);
- потеря калия в желудочно-кишечном тракте из-за синдрома мальабсорбции (диабетически индуцированное расстройство моторики, избыточный бактериальный рост, хроническое диарейное состояние);
- потеря калия через почки (из-за осмотического диуреза и (или)
- гипомагниемии. Гипомагниемия может быть в связи с низким внутриклеточным уровнем магния, который активирует почечный внешний медуллярный калиевый канал, что приводит к большему выделению калия.

Гиперинсулинемия может вызвать умеренную гипокалиемию, потому что она способствует проникновению калия в скелетные мышцы и клетки печени путем увеличения активности Na^+/K^+ -насоса [13]. Гипокалиемия также развивается из-за того, что повышается секреция адреналина в связи с инсулиновой гипогликемией [14]. Потеря калия может быть у пациентов с диабетическим кетоацидозом. Средний дефицит калия у таких пациентов может составлять 3–5 мг-экв/кг, но в некоторых случаях он может превысить и 10 мг-экв/кг [15, 16]. Истощение калия при диабетическом кетоацидозе происходит за счет рвоты, повышения выведения калия почками из-за осмотического диуреза и кетоиксического аниона, а также потери калия из клеток в связи с гликогенолизом и протеолизом [15, 18].

Очевидно, что риск развития гипокалиемии особенно высок у пациентов с диабетом, которые имеют сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, инфаркт или ишемия миокарда, сердечная недостаточность; риски гипокалиемии возрастают у тех диабетиков, которые принимают диуретические препараты [10]. Мочегонные средства часто ассоциируются не только с гипокалиемией, но и с гипомагниемией и гипопаратиремией. Гипокалиемия

нарушает секрецию инсулина и снижает периферическую утилизацию глюкозы, что в результате приводит к гипергликемии, тем самым замыкается порочный круг (низкая концентрация калия в сыворотке крови приводит к плохому контролю сахарного диабета и наоборот) [18].

Гипокалиемия и смертность

Риск смерти у больных с низким уровнем калия в плазме крови изучался в исследовании Ahmed A. и соавт. [30]. В исследование были включены 6845 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), находившихся более 36 месяцев под наблюдением. Низкий уровень калия в плазме крови считался с уровня ниже 4 ммоль/л. Было установлено, что в группе с низким уровнем калия в плазме крови смертность от всех причин, от ССЗ и сердечной недостаточности была выше на 25 % ($p = 0,006$), 27 % ($p = 0,009$) и на 36 % ($p = 0,02$) соответственно, чем в группе с нормальным уровнем калия. Возрастают риски смерти у больных с низким уровнем калия в плазме крови у мужчин, у пациентов с фракцией выброса менее 45 %, у больных с ХСН ишемической этиологии, у пациентов с хроническими заболеваниями почек. У пациентов с низким уровнем калия в плазме крови, не принимающих препараты калия для его восполнения, риски смерти были на 28 % выше ($p = 0,01$), чем у пациентов с низким уровнем калия, принимающих препараты калия.

Аналогичные данные были получены в более позднем исследовании Alper A. B. с соавт. [31], в котором дополнительно указывалось на рост риска смерти на 36 % ($p = 0,014$) у больных с сахарным диабетом и низким уровнем калия в плазме крови (менее 4 ммоль/л) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем калия (более 4 ммоль/л). Рост смертности при отсутствии выраженного роста госпитализаций у пациентов с низким уровнем калия в плазме крови может быть за счет внезапной смерти [31]. Механизмом внезапной смерти у данных больных может быть низкий уровень калий в плазме крови, который увеличивает возбудимость мембран, что приводит к увеличению

сердечного автоматизма и задержке желудочковой реполяризации, ведущим к фатальным аритмиям [32, 33].

Низкий уровень калия плазмы крови может привести к диастолической дисфункции, эндотелиальной дисфункции и увеличению частоты тромбозов и агрегации тромбоцитов [34, 35, 36, 37, 38]. Гипокалиемия приводит к активации высвобождения ангиотензина II, альдостерона и норадреналина [39, 40, 41, 42]. При использовании ингибиторов этих нейромодуляторов, таких как иАПФ, β -блокаторы, спиронолактон или эплеренон, может происходить повышение уровня калия в плазме крови [43, 44, 45, 46, 47]. Большинство исследований показывают повышение риска смерти, развитие значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений и увеличение частоты госпитализаций при уровнях калия менее 4 ммоль/л или более 5 ммоль/л [28, 29, 49, 50]. Связь между концентрациями калия и неблагоприятными исходами представляется устойчивой при различных условиях, поскольку U-образная зависимость летальности от уровней калия была показана в общей популяции и у пациентов с острым инфарктом миокарда, острой сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, ХПН и у пациентов с терминальной ХПН, получающих перитонеальный диализ или гемодиализ [28, 49, 52].

Поскольку отклонения уровней калия ассоциированы с риском неблагоприятных исходов, различные руководства обычно рекомендуют проведение лабораторного мониторинга у пациентов, принимающих лекарственные средства, влияющие на концентрацию калия. Руководство NKF-KDOQI по ведению пациентов с ХПН рекомендует измерение уровня калия в течение 4 недель после начала приема или повышения дозы ингибитора АПФ или сартанов у пациентов с систолическим АД ниже 120 мм рт. ст., рСКФ менее 60 мл/мин./1,73 м² или с исходной концентрацией калия выше 4,5 ммоль/л (всем остальным пациентам рекомендуется проведение измерения в течение 12 недель) [25]. Руководство по клинической практике KDIGO (2012) (Kidney Disease: Improving Global Outcomes — забо-

левания почек: улучшение исходов в мировом масштабе) предлагает измерять уровень калия сыворотки в течение недели после начала приема или повышения дозы антагонистов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [58]. Лабораторный мониторинг сывороточных уровней калия в клинической практике часто является недостаточным [59, 60, 61].

Чем выше доза и длительнее используется диуретик, тем больше вероятность развития гипокалиемии [63]. Пациенты, подверженные риску развития гипокалиемии, обусловленной диуретиками, должны принимать предельно низкие дозы мочегонных средств, снизить потребление натрия и соблюдать диету, принимая в пищу продукты, богатые калием [62, 64]. Если такая стратегия не эффективна, то назначают пероральную пищевую добавку хлорида калия или калийсберегающие лекарственные препараты [65]. Применение пищевой добавки хлорида калия может быть начато с обычной дозы, составляющей 20–60 ммоль/день.

Группы риска по гипокалиемии:

1. женщины;
2. принимающие диуретики;
3. больные с сахарным диабетом;
4. пациенты, поступающие в отделение реанимации;
5. злоупотребляющие алкоголем;
6. пациенты с инфарктом миокарда;
7. пациенты с нарушениями ритма сердца;
8. пациенты с АГ/ХСН;
9. люди с «быстрым» или нерациональным питанием.

Выводы

1. Гипокалиемия встречается в 13,5 раза чаще, чем гиперкалиемия. Более высокий риск гипокалиемии имеют женщины по сравнению с мужчинами.
2. Эволюционно сформировавшиеся защитные механизмы поддержания гомеостаза не дают возможности объективно оценить уровень дефицита калия в организме при однократном его измерении в сыворотке крови. В связи с этим требуется динамическое наблюдение за уровнем калия не реже раза в 6 месяцев.

3. Целевым уровнем калия в сыворотке крови следует считать 4 ммоль/л. Фармакологическая коррекция начинается при уровне калия в сыворотке крови менее 4 ммоль/л при стабильно подобранной терапии основных заболеваний человека. Терапия препаратами калия должна быть длительной, не менее 1–3 месяцев. Коррекцию гипокалиемии можно начинать с калия хлорида;
4. Коррекцию калия необходимо осуществлять до уровня выше целевого 4,0 ммоль/л, а не до 3,5 ммоль/л.
5. Выписка пациента из стационара не гарантирует у него нормальные уровни калия. В связи с этим он также должен подвергаться оценке уровня электролитов.
6. Риски гиперкалиемии не возрастают до снижения скорости клубочковой фильтрации ниже 20 мл/мин./1,73м².
7. Всем пациентам с АГ необходимо определять уровень калия и начинать фармакологическую коррекцию (прием препаратов калия) при уровне калия в сыворотке крови ниже 4 ммоль/л.
8. В группах риска раз в год следует проверять уровень калия в крови.

У лиц с ранее выявленной гипокалиемией или у больных, принимающих инсулин, преднизолон, амфотерицин В, мониторинг уровня калия следует проводить раз в 3–6 месяцев.

У пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, сартаны, диуретики, бета-блокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, дигоксин, антиаритмические средства, необходимо проводить мониторинг исходного уровня калия через 2 недели после изменения дозы или окончания титрации препаратов и каждые 3–6 месяцев при стабильном течении заболевания и подобранной терапии.

Список литературы

1. Gennari FJ: Disorders of potassium homeostasis. Hypokalemia and hyperkalemia. *Crit Care Clin* 2002; 18: 273–288.
2. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM: New guidelines for potassium replacement in clinical practice: A contemporary review

by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2429–2436.

3. Liamis G., Rodenburger E.M., Hofman A., Zietse R., Stricker B.H., Hoorn E.J. Electrolyte Disorders in Community Subjects: Prevalence and Risk Factors. *The American Journal of Medicine*. 2013; 126: 256–263.
4. Ellison DH, Hoorn EJ, Wilcox CS. Diuretics. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu SL, eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011.
5. Satlin LM, Carattino MD, Liu W, Kleyman TR. Regulation of cation transport in the distal nephron by mechanical forces. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006; 291: F923–F931.
6. Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277 (20): 1624–32.
7. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a meta-regression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens* 2003; 17 (7): 471–80.
8. Krishna GG, Kapoor SC. Potassium depletion exacerbates essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991; 115: 77–83.
9. Krishna GG, Miller E, Kapoor S. Increased blood pressure during potassium depletion in normotensive men. *N Engl J Med*. 1989; 320: 1177–1182.
10. Liamis G.I., Liberopoulos E.I., Barkas F.I., Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases*. 2014; 16: 2 (10): 488–96.
11. Elisaf MS, Tsatsoulis AA, Katopodis KP, Siamopoulos KC. Acid-base and electrolyte disturbances in patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 34: 23–27.
12. Yang L, Frindt G, Palmer LG. Magnesium modulates ROMK channel-mediated potassium secretion. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 2109–2116.
13. Minaker KL, Rowe JW. Potassium homeostasis during hyperinsulinemia: effect of insulin level, beta-blockade, and age. *Am J Physiol* 1982; 242: E373–E377.
14. Petersen KG, Schlüter KJ, Kerp L. Regulation of serum potassium during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 1982; 31: 615–617.
15. Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: new concepts and trends in pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 1978; 88: 681–695.
16. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29: 2739–2748.
17. Aburto NJ, Zolotovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013; 346: f1326.
18. Wilcox CS. Metabolic and adverse effects of diuretics. *Semin Nephrol* 1999; 19: 557–568.
19. Naismith DJ, Braschi A. The effect of low-dose potassium supplementation on blood pressure in apparently healthy volunteers. *Br J Nutr* 2003; 90 (1): 53–60.
20. Hunt BD, Cappuccio FP. Potassium intake and stroke risk: a review of the evidence and practical considerations for achieving a minimum target. *Stroke* 2014; 45 (5): 1519–22.
21. Seth A, Mossavar-Rahmani Y, Kamensky V, et al. Potassium intake and risk of stroke in women with hypertension and nonhypertension in the Women's Health Initiative. *Stroke* 2014; 45 (10): 2874–80.
22. Chang HY, Hu YW, Yue CS, et al. Effect of potassium-enriched salt on cardiovascular mortality and medical expenses of elderly men. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (6): 1289–96.

23. Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 (6): 1050–60.
24. Araki S, Haneda M, Koya D, et al. Urinary potassium excretion and renal and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes and normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10 (12): 2152–8.
25. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (5 suppl 1): S1–290.
26. Hayes CP Jr, McLeod ME, Robinson RR. An extrarenal mechanism for the maintenance of potassium balance in severe chronic renal failure. *Trans Assoc Am Physicians* 1967; 80: 207–16.
27. Mathialahan T, MacLennan KA, Sandle LN, Verbeke C, Sandle GI. Enhanced large intestinal potassium permeability in end-stage renal disease. *J Pathol* 2005; 206 (1): 46–51.
28. Hayes J, Kalantar-Zadeh K, Lu JL, Turban S, Anderson JE, Kovesdy CP. Association of hypo- and hyperkalemia with disease progression and mortality in males with chronic kidney disease: the role of race. *Nephron Clin Pract* 2012; 120 (1): c8–16.
29. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009; 169 (12): 1156–62.
30. Ahmed A, Zannad F, Love TE, Tallaj J, Gheorghide M, Ekundayo OJ, Pitt B. A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2007 Jun; 28 (11): 1334–43.
31. Alper A.B., Campbell R.C., Anker S.D., Bakris G., Wahle C., Love T.E., Hamm L.L., Mujib M., Ahmed A. A propensity-matched study of low serum potassium and mortality in older adults with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2009 Sep 11; 137 (1): 1–8.
32. Coca SG, Perazella MA, Buller GK. The cardiovascular implications of hypokalemia. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 233–47.
33. Schulman M, Narins RG. Hypokalemia and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 4E–9E.
34. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998; 98: 1198–204.
35. Lin H, Young DB. Interaction between plasma potassium and epinephrine in coronary thrombosis in dogs. *Circulation* 1994; 89: 331–8.
36. McCabe RD, Bakarich MA, Srivastava K, Young DB. Potassium inhibits free radical formation. *Hypertension* 1994; 24: 77–82.
37. McCabe RD, Young DB. Potassium inhibits cultured vascular smooth muscle cell proliferation. *Am J Hypertens* 1994; 7: 346–50.
38. Srivastava TN, Young DB. Impairment of cardiac function by moderate potassium depletion. *J Card Fail* 1995; 1: 195–200.
39. Brilla CG, Rupp H, Funck R, Maisch B. The renin-angiotensin-aldosterone system and myocardial collagen matrix remodelling in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl O): 107–9.
40. Ramirez FJ, Mansur A, Coelho O, et al. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1207–11.
41. Zannad F, Dousset B, Alla F. Treatment of congestive heart failure: interfering the aldosterone–cardiac extracellular matrix relationship. *Hypertension* 2001; 38: 1227–32.
42. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from beta2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 1983; 309: 1414–9.
43. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
44. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
45. Petch MC, McKay R, Bethune DW. The effect of beta₂ adrenergic blockade on serum potassium and glucose levels during open heart surgery. *Eur Heart J* 1981; 2: 123–6.
46. Rosa RM, Silva P, Young JB, et al. Adrenergic modulation of extrarenal potassium disposal. *N Engl J Med* 1980; 302: 431–4.
47. Frost L, Bottcher M, Botker HE, Kristensen SD, Norgaard A. Enalapril and exercise-induced hyperkalemia. A study of patients randomized to double-blind treatment with enalapril or placebo after acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1992; 37: 401–5.
48. Zull DN. Disorders of potassium metabolism. *Emerg Med Clin North Am* 1989; 7: 771–794.
49. Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11 (1): 90–100.
50. Nordrehaug JE. Hypokalemia, arrhythmias and early prognosis in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1985; 217 (3): 299–306.
51. Maciejewski P, Bednarski B, Chamiec T, Górecki A, Łukaszewicz R, Ceremuzynski L. Acute coronary syndrome: potassium, magnesium and cardiac arrhythmia. *Kardiologia Pol.* 2003 Nov; 59 (11): 402–7.
52. Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 (5): 999–1007.
53. Eliacik E., Yildirim T., Sahin U., Kizilarslanoglu C., Tapan U., Aybal-Kutlugun A., Hascelik G., Arici M. Potassium Abnormalities in Current Clinical Practice: Frequency, Causes, Severity and Management *Med Princ Pract* 2015; 24: 271–275.
54. Palfi O., Salakhov E., Ronen I., Berg D., Israeli A. Management of severe hypokalemia in hospitalized patients: a study of quality of care based on computerized databases. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 1089–1095.
55. Crop M.J., Hoorn E.J., Lindemans J., Zietse R. Hypokalaemia and subsequent hyperkalaemia in hospitalized patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 3471–3477.
56. Hawkins R.C. Gender and age as risk factors for hypokalemia and hyperkalemia in a multiethnic Asian population. *Clin. Chim. Acta* 2003; 331: 171–172.
57. Toner J.M., Ramsay L.E. Thiazide-induced hypokalaemia: prevalence higher in women. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984; 18: 449–452.
58. KDIGO Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3 (1): 1–150.
59. Raebel MA, McClure DL, Chan KA, et al. Laboratory evaluation of potassium and creatinine among ambulatory patients prescribed spironolactone: are we monitoring for hyperkalemia? *Ann Pharmacother* 2007; 41 (2): 193–200.
60. Raebel MA, McClure DL, Simon SR, et al. Laboratory monitoring of potassium and creatinine in ambulatory patients receiving angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Pharmacoevid Drug Saf* 2007; 16 (1): 55–64.
61. Shah KB, Rao K, Sawyer R, Gottlieb SS. The adequacy of laboratory monitoring in patients treated with spironolactone for congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (5): 845–9.
62. Palmer BF. Metabolic complications associated with use of diuretics. *Semin Nephrol* 2011; 31 (6): 542–52.
63. Roush GC, Sica DA. Diuretics for hypertension: a review and update. *Am J Hypertens* 2016; 29 (10): 1130–7.
64. Ram CV, Garrett BN, Kaplan NM. Moderate sodium restriction and various diuretics in the treatment of hypertension. *Arch Intern Med* 1981; 141 (8): 1015–9.
65. Kaplan NM, Carnegie A, Raskin P, Heller JA, Simmons M. Potassium supplementation in hypertensive patients with diuretic-induced hypokalemia. *N Engl J Med* 1985; 312 (12): 746–9.
66. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Can J Cardiol*. 2016 May; 32 (5): 569–88.
67. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: e127–e248.
68. Аверин Е.Е. Влияние торасемида на гипертрофию миокарда левого желудочка. *Журнал сердечная недостаточность*. 2012. Т. 13. № 3. С. 158–161.
69. Аверин Е.Е., Лопатин Ю.М., Деларю В.В. Реабилитация кардиохирургических больных в России: медицинские, социальные, психологические и правовые аспекты. *Журнал сердечная недостаточность*. 2012. Т. 13. № 1. С. 40–45.
70. Компаниец О.Г., Аверин Е.Е. Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. *Системные гипертензии*. 2013. Т. 10. № 1. С. 62–65.
71. Барышникова Г.А., Аверин Е.Е. Альдостерон при артериальной гипертензии: новые терапевтические возможности. *Consilium Medicum*. 2013. Т. 15. № 10. С. 18–23.
72. Барышникова Г.А., Аверин Е.Е. Применение диуретиков при артериальной гипертензии: преимущества торасемида. *Эффективная фармакотерапия*. 2013. № 33. С. 24–32.
73. Аверин Е.Е. Безопасность торасемида в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного перекрестного исследования. *Медицинский совет*. 2016. № 13. С. 81–84.
74. Аверин Е.Е. Безопасность комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного, перекрестного исследования бастиона. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016. Т. 4. № 11. С. 40–46.



Особенности фактического состояния липидного обмена у пациентов после перенесенных сердечно-сосудистых событий

Д. Е. Рожков, врач-кардиолог¹

Е. Е. Аверин, д.м.н., член-корр. РАЕ, зам. начальника¹

А. Э. Никитин, д.м.н., проф., гл. врач¹, Заслуженный врач России

И. Г. Никитин, д.м.н., проф., директор², Заслуженный врач России

Е. И. Дедов, д.м.н., проф., начальник¹

¹ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук, г. Москва

²ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр», г. Москва

Features of actual state of lipid metabolism in patients after suffering cardiovascular events

D. E. Rozhkov, E. E. Averin, A. E. Nikitin, E. I. Dedov, I. G. Nikitin

Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, The Treatment and Rehabilitation Centre; Moscow, Russia

Введение

Общий холестерин (ОХ) и холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) — одни из самых значимых показателей липидного обмена, которые являются признанными ведущими профессиональными сообществами факторами риска развития болезней системы кровообращения как в рамках первичной, так и при вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 3].

Оценка концентраций ОХ и (или) ХС-ЛПНП входят в основные модели оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Наиболее востребованной системой оценки сердечно-сосудистого риска является шкала Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE), базирующаяся на большом количестве наблюдений и которая рекомендуется Европейским обществом кардиологов с 2003 года [5]. Шкала SCORE учитывает многие факторы риска, в том числе пол, возраст, уровень систолического артериального давления, курение и концентрацию ОХ. Концентрация ОХ в рамках шкалы SCORE является одним из важных модифицируемых компонентов данной системы оценки. Медикаментозная коррекция показателей липидного обмена в целях уменьшения сердечно-сосудистого риска, как правило, нацелена на снижение наиболее зна-

чимой в контексте развития атеросклероза фракции липидов плазмы крови — ХС-ЛПНП. В связи с необходимостью иметь ориентиры для адекватного применения лекарственной коррекции липидов Европейским обществом кардиологов (ESC) были предложены целевые уровни ХС-ЛПНП, дифференцированные по различным уровням относительного сердечно-сосудистого риска. Так, например, для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний был установлен целевой уровень ХС-ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л, а для пациентов с очень высоким риском — ниже 1,8 ммоль/л [6].

Достижение целевых уровней ОХ и ХС-ЛПНП является важной составляющей в комплексе мер вторичной профилактики, направленных на реабилитацию пациентов после перенесенных сердечно-сосудистых событий.

В качестве медикаментозных средств для достижения целевых уровней ХС-ЛПНП ведущими профессиональными сообществами рекомендуется использовать широко применяемые ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (статины) и ингибиторы всасывания холестерина в кишечнике (эзетимиб), а также новый класс веществ — моноклональные антитела, являющиеся ин-

гибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK-9) [2, 3, 9]. Значительное количество проведенных клинических исследований показали высокую эффективность относящихся к данному классу препаратов алирокумаб (ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY COMBO II, ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH II) и эволокумаб (DESCARTES, RUTHERFORD-2, TESLA, OSLER, MENDEL-2, LA PLACE-2, FOURIER) [10].

Несмотря на известные и регулярно пересматриваемые ведущими профессиональными сообществами рекомендованные цели медикаментозной коррекции обмена липидов у пациентов с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, существует значительная часть пациентов, которые таких целей не достигают [2, 3]. Так, например, по данным исследования EUROASPIRE III, 53,2% обследованных из Российской Федерации имели повышенный уровень ОХ [11], а по данным исследования EURIKA, среди европейцев с дислипидемией только 74,4% получали лечение, при этом только 41,2% пациентов достигали целевых уровней ОХ и ХС-ЛПНП [12].

Учитывая высокое социальное значение, а также закрепленное указом президента Российской Федерации в национальных целях и страте-

гических задачах развития страны снижение смертности от болезней системы кровообращения, проблема эффективной вторичной профилактики установленных факторов риска в рамках комплексной реабилитации пациентов после перенесенных сердечно-сосудистых событий является крайне актуально.

Материалы и методы

С целью изучения встречаемых в реальной клинической практике значений липидов плазмы и приверженности к лекарственной терапии статинами у пациентов с ранее перенесенными сердечно-сосудистыми событиями был проведен ретроспективный анализ стационарных карт всех мужчин, поступавших в отделение терапевтического профиля стационара ЦКБ РАН по различным поводам за 2017 год в возрасте от 40 до 65 лет, с известным уровнем триглицеридов (ТГ), ОХ и его фракций. У отобранных пациентов изучался анамнез, в том числе с целью выявления предшествующих сердечно-сосудистых событий, оценивался статус курения, включая тех, кто прекратил курение в течение последних 10–15 лет [2, 13], рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) с определением степени ожирения в соответствии с рекомендациями ВОЗ [14] и рассчитывался относительный сердечно-сосудистый риск по рекомендованной методике [2, 3, 6]. В исследование были включены пациенты с анамнезом сердечно-сосудистых событий, а также очень высоким риском сердечно-сосудистых событий без таковых в качестве контрольной группы. Анализ были подвергнуты 178 мужчин, из которых 108 нуждались в проведении вторичной профилактики.

У всех пациентов определялись параметры обмена липидов. Уровень ХС-ЛПНП у части пациентов определялся прямым методом (в том числе у пациентов с концентрацией ТГ более 4,5 ммоль/л), у другой части рассчитывался с использованием формулы Фридвальда [6]. В качестве целевого уровня ХС-ЛПНП использовались рекомендованные Европейским обществом кардиологов

в 2016 году значения: для пациентов низкого и умеренного риска — ниже 3,0 ммоль/л, для пациентов высокого риска — ниже 2,6 ммоль/л, для пациентов очень высокого риска — ниже 1,8 ммоль/л [2, 6].

Критериями исключения являлись наличие указаний на: заболевания печени, протекающие с синдромом холестаза; патологию щитовидной железы, сопровождающуюся гипотиреозом; наличие нефротического синдрома. Также исключались из анализа пациенты с имеющимися анамнестическими данными о злоупотреблении алкоголем и имеющимися тяжелыми соматическими заболеваниями (в том числе онкологическими и ВИЧ-инфекцией).

Количественные показатели представлены в виде сравнения средних величин $\pm$ стандартная ошибка среднего с использованием t-критерия. Качественные параметры сопоставлялись с использованием критерия χ^2 . Тесноту взаимосвязи отдельных показателей оценивали с помощью коэффициента парной корреляции (Пирсона).

Результаты

В анализ были включены 178 мужчин, 108 (60,67%) из которых имели анамнестические данные о перенесенном одном или нескольких сердечно-сосудистых событиях. Другая группа, имеющая показания для проведения первичной профилактики, состояла из 70 пациентов (39,33%), имеющих очень высокий сердечно-сосудистый риск, и использовалась как группа сравнения.

Среди группы пациентов вторичной профилактики ОИМ имели в анамнезе 19,4% (n = 21) мужчин, операции шунтирования — 13% (n = 14), операции стентирования — 55,6% (n = 60), оперативное лечение атеросклероза брахиоцефальных артерий — 4,6% (n = 5), ОНМК — 20,37% (n = 22), транзиторную ишемическую атаку — 4,6% (n = 5) обследуемых.

Средний возраст мужчин в группах первичной и вторичной профилактики различался достоверно, но был очень близким и составил $55,44 \pm 0,78$ и $57,60 \pm 0,49$ года соответственно; $p = 0,014$. В нашем ис-

следовании обнаружена умеренная достоверная корреляция возраста с выделенной группой профилактики ($r = 0,184$; $p = 0,014$).

Учитывая возможное влияние ожирения на развитие сердечно-сосудистой патологии, проводили расчет ИМТ и оценку однородности распределения пациентов с избытком массы тела и различной степенью ожирения по исследуемым группам.

Индекс массы тела пациентов из группы первичной профилактики достоверно не отличался от пациентов группы вторичной профилактики и составил $30,77 \pm 0,80$ и $29,25 \pm 0,51$ кг/м² соответственно; $p = 0,095$.

Анализ частоты встречаемости избыточной массы тела и ожирения, определяемые на основании ИМТ, показал следующие результаты.

У пациентов, у которых проводилась первичная профилактика, в 9,7% (n = 6) случаев регистрировалась нормальная масса тела, 45,2% (n = 28) имели избыток массы, 27,4% (n = 17) человек были с ожирением I степени, ожирением II и III степени страдали 6,5% (n = 4) и 11,3% (n = 7) соответственно (рис. 1). Доля пациентов с нормальной массой тела в группе вторичной профилактики составила 15,7% (n = 16). Избыток массы тела регистрировался у 49% (n = 50) человек. 24,5% (n = 25) мужчин имели ожирение I степени, 7,8% (n = 8) — ожирение II степени, а у 2,9% (n = 3) было выявлено ожирение III степени (рис. 1). Разница в частоте наблюдений избыточной массы тела и различных степеней ожирения у пациентов между указанными группами не была статистически значимой ($\chi^2 = 0,215$). Таким образом, полученные данные о распространенности ожирения свидетельствуют об однородности изучаемых групп по данному параметру.

Также в исследовании оценивался фактор курения. К некурящим пациентам относились 31,6% (n = 55) мужчин. 42,0% (n = 73) пациентов были курильщиками. 26,4% (n = 46) прекратили курение.

Среди пациентов, имеющих показания для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, 40,3% (n = 27) не курили. 47,8% (n =

32) были курильщиками. Перестали курить 11,9% (n = 8) мужчин (рис. 2). Доля некурящих среди пациентов из группы вторичной профилактики составила 26,2% (n = 28), курили 38,3% (n = 41), к ранее курившим относились 35,5% (n = 38) пациентов (рис. 2). Обнаруженные различия оказались статистически достоверными ($\chi^2 = 0,002$).

Анализ показателей липидного обмена свидетельствует, что концентрация ОХ в группе первичной профилактики была достоверно выше по сравнению с группой вторичной профилактики и составляла $5,82 \pm 0,13$ и $4,73 \pm 0,13$ ммоль/л соответственно; $p < 0,001$ (рис. 3). Корреляционный анализ показал, что концентрация ОХ имела достоверную обратную корреляцию с группой профилактики ($r = -0,386$; $p < 0,001$).

Сравнение средних концентраций ХС-ЛПНП также продемонстрировало преобладание данного параметра у пациентов первичной профилактики по сравнению с группой вторичной профилактики и составило $3,64 \pm 0,11$ и $2,98 \pm 0,11$ ммоль/л соответственно; $p < 0,001$ (рис. 3). Анализ взаимосвязей показал, так же, как и для ОХ, достоверную обратную корреляцию концентрации Хс-ЛПНП с группой профилактики ($r = -0,287$; $p < 0,001$).

Данные анализа средних концентраций и корреляционных взаимосвязей в исследуемых группах показали наименьшие значения ОХ и ХС-ЛПНП в группе вторичной профилактики, что, по-видимому, объясняется большим охватом липидснижающей терапии у этих пациентов. Данный тезис подтверждается выявленной умеренной прямой достоверной корреляцией факта приема статинов с группой профилактики ($r = 0,534$; $p < 0,001$).

Среди лекарственных препаратов, принимаемых пациентами с целью коррекции липидного обмена, согласно анамнестическим данным были использованы только статины. Так, среди всех мужчин принимали статины на догоспитальном этапе 58,4% (n = 104), при этом симваостатин принимали 5,1% (n = 9), аторваостатин — 39,3% (n = 70), розуваостатин — 12,9%

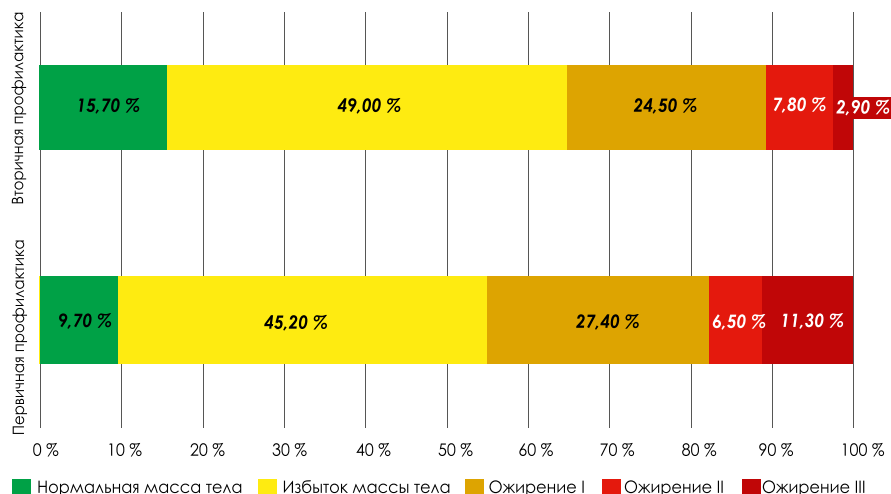


Рисунок 1. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в исследуемых группах первичной и вторичной профилактики среди мужчин очень высокого сердечно-сосудистого риска.

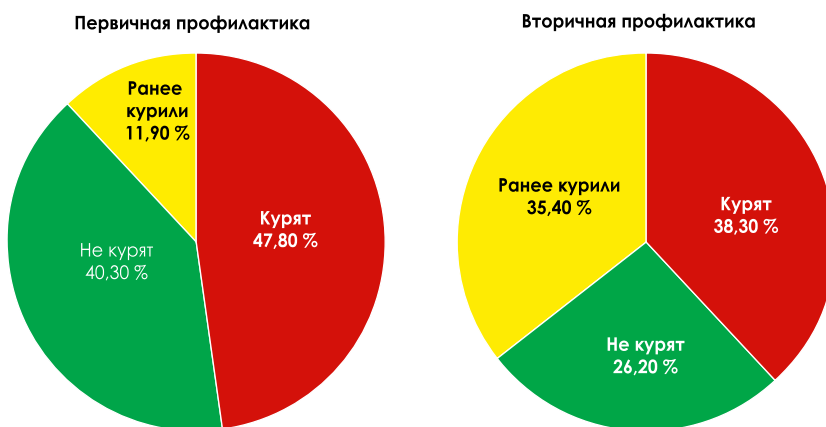


Рисунок 2. Распространенность курения в исследуемых группах первичной и вторичной профилактики среди мужчин очень высокого сердечно-сосудистого риска.

(n = 23), питаваостатин — 1,1% (n = 2). Средние дозы принимаемых статинов составили: симваостатин — $25,56 \pm 3,77$ мг, аторваостатин — $23,5 \pm 1,47$ мг, розуваостатин — $16,74 \pm 1,07$ мг, питаваостатин — $2,0 \pm 0,0$ мг.

Так, например, 25,7% (n = 18) мужчин из группы первичной профилактики с очень высоким сердечно-сосудистым риском получали терапию статинами, 74,3% (n = 52) не получали никакой липидснижающей терапии до момента проведения обследования. Среди пациентов с вторичной профилактикой 79,6% (n = 86) принимали лекарственные препараты, а 20,4% (n = 22) медикаменты не принимали. Отмеченное отличие в частоте приема статинов у мужчин очень высокого сердечно-сосудистого риска, которым показана первичная и вторичная профилактика, статистически достоверно ($\chi^2 < 0,001$) (рис. 4).

При этом пациентов с первичной профилактикой, которые на терапии статинами достигли целевых значений ХС-ЛПНП в соответствии с рекомендациями ESC 2016 года, в нашем исследовании не зафиксировано (n = 0), соответственно 100% (n = 18) представителей данной группы не имели целевого уровня. Показательны результаты анализа, полученные в группе, для которой достижение целевого уровня имеет наибольшую актуальность среди мужчин с вторичной профилактикой. Концентрация ХС-ЛПНП у них находилась в пределах целевого уровня у 18,6% (n = 16), и в 81,4% (n = 70) случаев она находилась вне таких пределов (рис. 5). Полученные результаты были статистически значимы ($\chi^2 < 0,036$).

Сравнение средних доз статинов в группах различной профилактики показало следующие результаты.

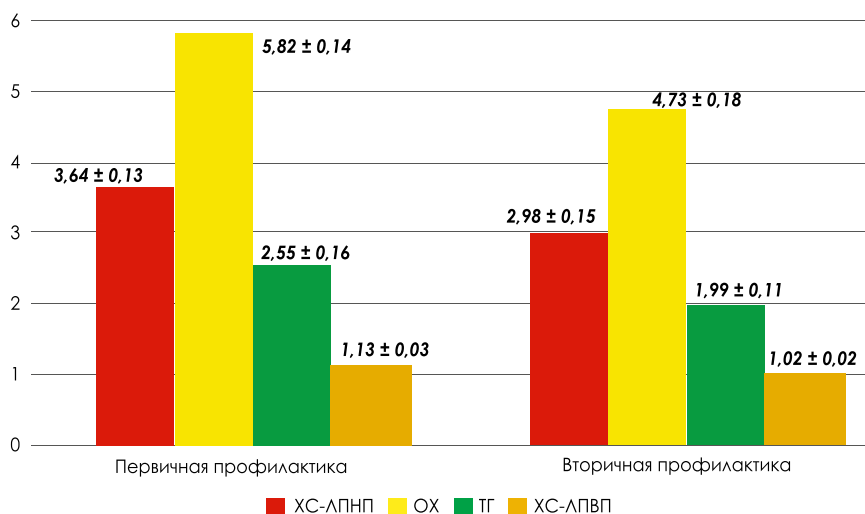


Рисунок 3. Сравнение концентраций ОХ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП, ТГ у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, которым проводится первичная и вторичная профилактика.

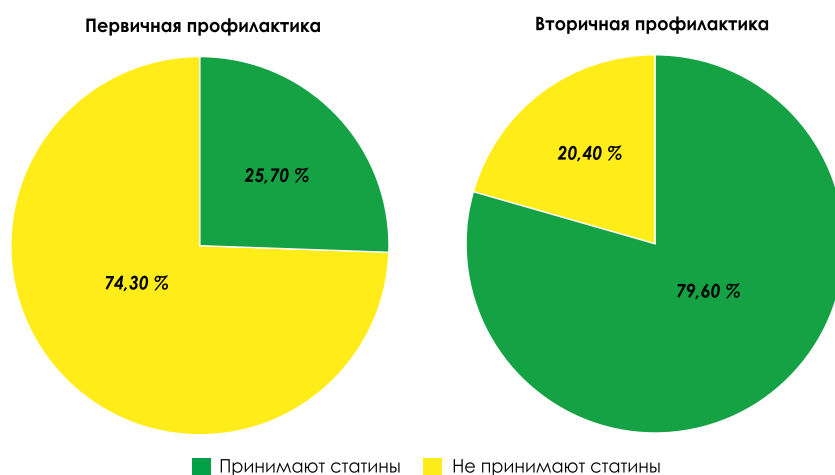


Рисунок 4. Количество пациентов, принимающих и не принимающих статины из групп первичной и вторичной профилактики, выделенных среди мужчин очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Средняя доза atorvastatina в группе первичной профилактики — $20,0 \pm 2,87$ мг, в группе вторичной профилактики — $24,02 \pm 1,62$ мг; $p = 0,246$.

Сравнение средних доз розувастатина в указанных группах показало следующие результаты: $15,00 \pm 3,16$ мг для первичной и $17,22 \pm 1,09$ мг для мужчин с вторичной профилактикой; $p = 0,536$.

Средняя доза simvastatina в группе пациентов первичной профилактики составила $16,67 \pm 3,33$ мг, а в группе вторичной — $30,00 \pm 4,47$ мг, при этом отличия оказались статистически значимыми; $p = 0,049$.

В исследовании зарегистрировано по одному случаю приема питавастатина в дозе 2 мг в каждой из исследуемых групп.

Дальнейшая оценка состояния липидного обмена показывает, что среднее значение превышения ХС-ЛПНП целевого уровня в группе первичной профилактики составляет $1,87 \pm 0,11$ ммоль/л, в группе вторичной профилактики — $1,45 \pm 0,11$ ммоль/л, при этом разница является статистически значимой; $p = 0,007$. Относительные значения превышения в группе первичной профилактики также были достоверно выше по сравнению с группой вторичной — $104,05 \pm 6,04$ и $79,7 \pm 6,06$ % соответственно; $p = 0,005$. Анализ корреляционной взаимосвязи выявил прямую корреляцию соответствия целевому уровню концентрации ХС-ЛПНП с группой профилактики ($r = 0,232$; $p = 0,002$).

Анализ пациентов, принимавших статины, показывает, что средняя концентрация ХС-ЛПНП в группе первичной профилактики составляет $3,37 \pm 0,27$ ммоль/л, а в группе вторичной достоверно меньше — $2,77 \pm 0,12$ ммоль/л; $p = 0,040$. Среднее превышение в группе первичной профилактики составляет $1,57 \pm 0,27$ ммоль/л, для пациентов вторичной профилактики — $1,25 \pm 0,12$ ммоль/л, при этом разница не является статистически достоверной; $p = 0,282$. У пациентов из группы первичной профилактики, принимающих статины, в среднем концентрация ХС-ЛПНП превышала целевой уровень на $87,18 \pm 14,80$ % по сравнению с пациентами вторичной профилактики, у которых превышение в среднем составило $68,5 \pm 5,5$ %; $p = 0,261$. Проанализированные данные, характеризующие фактические значения ХС-ЛПНП, указывают на явно недостаточную степень коррекции данного фактора у большинства пациентов. При этом продемонстрировано, что наихудший контроль ХС-ЛПНП наблюдается в группе пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, которым показана первичная профилактика.

Стоит отметить, что для ряда наиболее частых состояний в анамнезе, определяющих факт вторичной профилактики, имеется достоверная корреляция: ОИМ — с фактом лечения статинами ($r = 0,167$; $p = 0,026$); операций коронарного шунтирования — обратная с концентрацией ОХ ($r = -0,211$; $p = 0,005$), средним превышением ХС-ЛПНП ($r = -0,163$; $p = 0,039$) и концентрацией ХС-ЛПНП ($r = -0,177$; $p = 0,018$) и слабая прямая корреляция с фактом лечения статинами ($r = 0,246$; $p = 0,001$); наличие в анамнезе операций стентирования достоверно обратно коррелировало с концентрацией ОХ ($r = -0,191$, $p = 0,011$), концентрацией ХС-ЛПНП ($r = -0,170$, $p = 0,023$), прямая достоверная корреляция была отмечена с соответствием уровней ХС-ЛПНП целевым ($r = 0,234$; $p = 0,002$), а также с фактом лечения статинами ($r = 0,336$; $p < 0,001$).

Детальный анамнестический анализ заболеваний сердечно-сосудистой системы выявил следующие особенности. Так, для пациентов, перенесших ОИМ, 80,95 % (n = 17) получали терапию статинами, а 19,05 % (n = 4) такой терапии не получали. Пациенты, перенесшие операцию стентирования, получали необходимое лечение в 81,67 % (n = 49), а 18,33 % (n = 11) случаев такого лечения не получали. Пациенты с ранее проведенным оперативным лечением атеросклероза брахиоцефальных артерий принимали статины в 100 % (n = 5) случаев. Пациенты после операций коронарного шунтирования принимали липидснижающую терапию в 100 % (n = 14) случаев. Мужчины после ОНМК принимали терапию в 68,18 % (n = 15), а в 31,82 % (n = 7) случаев лечения не получали. После ТИА 80 % (n = 4) получали лечения статинами, а 20 % (n = 1) не получали. При этом на фоне лечения статинами пациенты в достаточно небольшом проценте случаев достигали целевых уровней ХС-ЛПНП. Так, пациенты с анамнезом ОИМ в 11,76 % (n = 2) случаев имели рекомендованную концентрацию ХС-ЛПНП, а в 88,24 % (n = 15) не имели. После операций стентирования 24,49 % (n = 12) имели рекомендованные значения ХС-ЛПНП, а 75,51 % (n = 37) — не имели. Мужчины с перенесенным оперативным лечением атеросклероза брахиоцефальных артерий в 40 % (n = 2) случаев достигали целевых параметров липидов, а в 60 % (n = 3) нет. Обследуемые, кому ранее выполнялись операции коронарного шунтирования, рекомендованные значения имели в 21,43 % (n = 3) случаев, а в 78,57 % (n = 11) не имели. После перенесенного ОНМК мужчины имели рекомендованные параметра ХС-ЛПНП только в 26,67 % (n = 4) случаев, а в 73,33 % (n = 11) не имели. После ТИА обследованные пациенты на фоне лечения имели целевые уровни 25 % (n = 1), а в 75 % (n = 3) не имели.

Сравнение средних значений концентрации ХС-ЛПВП в группах первичной и вторичной профилактики выявило статистически значимое



Рисунок 5. Количество пациентов, достигших целевых значений ХС-ЛПНП (рекомендованных ESC) на фоне приема липидснижающей терапии.

снижение в последней: $1,13 \pm 0,03$ и $1,02 \pm 0,02$ ммоль/л соответственно; $p = 0,005$ (рис. 3). Среди пациентов первичной профилактики 67,1 % (n = 47) имели оптимальную концентрацию ХС-ЛПВП, а среди мужчин с вторичной профилактикой — только у 50,9 % (n = 55) уровень был ниже 1,0 ммоль/л [6]. Более низкая частота встречаемости оптимальных значений в группе пациентов с ранее перенесенными сердечно-сосудистыми событиями оказалась достоверной, $\chi^2 = 0,043$.

Оценка средних значений ТГ в изучаемых группах также продемонстрировала статистически значимые различия: концентрация в группе первичной профилактики составила $2,55 \pm 0,16$ и $1,99 \pm 0,11$ ммоль/л соответственно; $p = 0,006$ (рис. 3). Стоит отметить, что 28,6 % (n = 20) пациентов первичной профилактики имели нормальную концентрацию ТГ, а у 56,5 % (n = 61) мужчин вторичной профилактики она не превышала рекомендованный целевой уровень 1,7 ммоль/л [6]. Отмеченная тенденция большей доли пациентов, достигших рекомендованных концентраций ТГ, в группе вторичной профилактики по сравнению с первичной профилактикой была статистически значимой, $\chi^2 < 0,001$.

В связи с отсутствием рекомендаций по коррекции концентрации ХС-ЛПВП и ТГ в качестве первичных целей воздействия на липидный обмен в рамках первичной и вторичной профилактики сердеч-

но-сосудистых заболеваний более детальный анализ данных липидов не осуществлялся.

Обсуждение результатов (заключение)

Исзуемые группы мужчин с очень высоким сердечно-сосудистым риском были близки по возрасту, но были отмечены немного более высокие средние значения возраста в группе вторичной профилактики.

Средние показатели ИМТ были сопоставимы, а анализ частоты встречаемости ожирения не выявил достоверных различий по изучаемым группам, поэтому изучаемые группы можно считать достаточно однородными по данному параметру.

Более высокая частота приема статинов в группе вторичной профилактики была связана с большим распространением в ней состояний, требующих эпизодических обращений за квалифицированной медицинской помощью, что, возможно, сыграло важную роль в назначении и подборе адекватных доз препаратов, несмотря на то, что в исследованиях показано, что прием статинов оказывает приблизительно равнозначное снижение относительного риска в группах как первичной, так и вторичной профилактики [6].

Однако, кроме группы пациентов вторичной профилактики, для которой прослеживается тенденция достижения отдельных целей профилактики, можно констатировать, что пациенты первичной профилактики

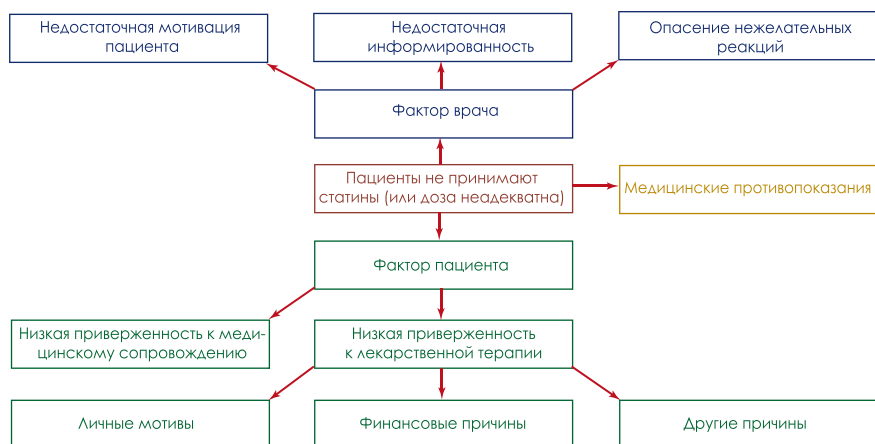


Рисунок 7. Возможные причины недостаточной эффективности липидснижающей терапии.

меньше охвачены эффективными профилактическими мероприятиями — для них характерны меньшая частота приема липидснижающей терапии; меньшая частота соответствия ХС-ЛПНП целевым значениям; меньшие дозы назначенных статинов. Так, например, среди пациентов первичной профилактики подавляющее большинство не имели целевых уровней ХС-ЛПНП, около одной четверти получали липидснижающие лекарственные препараты, при этом среднее превышение целевых уровней на фоне лечения было самым высоким у этой категории: $1,57 \pm 0,27$ ммоль/л или $87,18 \pm 14,8\%$.

Для пациентов, которым показана вторичная профилактика, были продемонстрированы чуть более эффективные профилактические мероприятия: так, для них показано большее количество прекративших курение, более высокие средние дозы статинов, средняя величина превышения ХС-ЛПНП целевых значений была чуть ниже, чем для мужчин с первичной профилактикой. Тем не менее среднее превышение целевого уровня ХС-ЛПНП составляло значительные $1,25 \pm 0,12$ ммоль/л или на $68,5 \pm 5,5\%$, а анализ использования терапии статинами и достижения рекомендованных параметров по отдельным нозологиям у тех, кто их принимает, является крайне неудовлетворительным. Необходимо иметь в виду, что текущие рекомендации Европейского общества кардиологов формулируют одинаковые цели достижения ХС-ЛПНП для пациентов

с очень высоким сердечно-сосудистым риском независимо от ранее перенесенных сердечно-сосудистых событий, поэтому подходы к профилактике должны быть одинаково интенсивными.

Очевидно, что группы пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском как первичной, так и вторичной профилактики нуждаются в более активных подходах к профилактике.

К возможным причинам недостаточной эффективности мероприятий, направленных на достижение рекомендованных значений ХС-ЛПНП, которые проявляются в значительном количестве пациентов, не имеющих целевых уровней и в значительном превышении средних концентрации ХС-ЛПНП над ними, по-видимому, относятся неполный охват липидснижающей терапией и прием недостаточных доз лекарственных препаратов.

К возможным элементам, влияющим на проведение эффективной липидснижающей терапии, могут относиться различные факторы (рис. 7). На наш взгляд, вероятными препятствиями могут быть медицинские противопоказания, а также факторы, связанные как с врачебной деятельностью, так и поведением пациентов. Влияние медицинского компонента, возможно, заключается в недостаточной мотивации пациента врачом на длительный прием липидснижающей терапии, в опасении медицинским работником развития нежелательных реакций или в недостаточной информированности о показаниях к назначению такой

терапии и (или) рекомендованных целевых уровней. При этом стоит отметить, что в нашем анализе не зафиксированы случаи наличия указаний в первичной медицинской документации на непереносимость или плохую переносимость статинов. Согласно литературным данным, статины обычно хорошо переносятся [6]. К наиболее частым и клинически значимым нежелательным реакциям относятся симптомы, связанные с мышцами [16], частота возникновения которых составляет приблизительно 5% [17]. Повреждение печени характеризуется повышением аланиновой аминотрансферазы (АЛТ), умеренное повышение которой регистрируется у 0,5–2,0% пациентов, при этом клинически значимым считается повышение, более чем в три раза превышающее верхнюю границу нормы. В связи с крайне редким развитием на этом фоне печеночной недостаточности обычное мониторирование АЛТ в процессе лечения более не рекомендуется [6, 18]. Существуют данные об увеличении риска развития сахарного диабета у пациентов, принимающих статины, однако абсолютный риск увеличивается всего лишь на 0,2% [6]. Негативные эффекты статинов на функцию почек к настоящему времени не нашли подтверждения [19]. Выявлена взаимосвязь между приемом статинов и увеличением частоты выявления протеинурии, которая связана с канальцевой реабсорбцией и не затрагивает клубочковую фильтрацию [20].

Со стороны пациентов возможны причинами являются низкая приверженность к медицинскому сопровождению — то есть неявка на прием для получения рекомендаций или несоблюдение ранее полученных рекомендаций как проявление низкой приверженности к лекарственной терапии. Вероятно, пациенты могут не придерживаются врачебных назначений в связи с отсутствием возможности приобретения лекарственных препаратов, из-за личных убеждений в отношении приема конкретных медикаментов или по другим причинам.

На основании полученных данных можно с уверенностью конста-

тировать, что и в настоящее время, в условиях более высокой доступности медицинской помощи и лекарственного обеспечения, продолжает отмечаться тенденция неполного охвата лечением и недостаточной эффективности проводимой профилактической липидснижающей терапии. Выявленный в нашей работе тренд имеет глобальный характер, который продемонстрирован в ряде крупных исследований, в том числе EUROASPIRE III, EURIKA, однако результаты проведенного анализа свидетельствуют о крайне низкой достигаемости главной цели — нахождении ХС-ЛПНП в рекомендованных рамках, в том числе у популяции пациентов, крайне в этом нуждающихся — нуждающихся во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Начать стоит с того, что важно предусмотреть тренды развития специализированной медицинской помощи как важного этапа развития медицины. Над этим вопросом почти 10 лет назад рассуждали Белевитин А. Б. с соавт. [24], моделируя ситуацию на примере развития этого вида помощи в Вооруженных Силах РФ. На основании этих тенденций происходят реструктуризации в клинике. Так, было создано самостоятельное образовательное подразделение — научно-образовательный центр, который призван помогать практикующим врачам поддерживать свои знания и навыки на высоком современном уровне. Важные аспекты изменения идеологии управления многопрофильной клиникой и медицинскими услугами рассмотрены в работе Никитина И. Г. с соавт. [50, 51]. Эти аспекты последовательно реализуются в московских ЛПУ.

Не следует забывать, что зачастую, несмотря на проводимую консервативную терапию, случаются коронарные катастрофы. Для общества в целом и для пациентов, особенно в трудоспособном возрасте, это является значительной медико-социальной проблемой. Повторные коронарные события при наличии консервативной терапии могут свидетельствовать о недостаточности такой терапии. Важным этапом раз-

вития кардиологической науки было исследование особенностей нарушений липидно-холестеринового обмена у мужчин молодого и среднего возраста с первичным и повторным инфарктом миокарда [21]. Для снижения риска повторных событий важно использовать все возможности по вторичной профилактике. Часто резидуальный риск остается высоким не только из-за несоблюдения пациентами рекомендаций врача, но и боязни врачей интенсифицировать терапию или неполного соблюдения клинических рекомендаций по ведению пациентов с различными нозологиями. Для улучшения данной ситуации необходимо постоянно развивать и совершенствовать знания и навыки практикующих врачей. В работе Никитина А. Э. с соавт. [22] указывается на стратегическую необходимость развития образовательных технологий и методик обучения в системе послевузовского и дополнительного образования. Эта животрепещущая тема поднимается и в других современных работах [49].

При обучении и в практической деятельности особое внимание должно уделяться подбору терапии пациентов с учетом коморбидных состояний, на что обращается внимание в работе Долгушева Д. А. с соавт. [23]. Частой и значимой коморбидностью являются различные нарушения ритма [57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64], особенно при коронарной недостаточности [28], сердечная недостаточность [52, 53, 54]. Дислипидемии часто сочетаются дисметаболическими расстройствами [65, 81]. Эти сочетания ухудшают прогноз пациента.

Важно ответить на вопрос: «Почему больные поздно обращаются за медицинской помощью к врачам и зачастую после того, как случилась сердечно-сосудистая катастрофа?» Факторов множество, но безболевые варианты течения ИБС хотелось бы отметить отдельно. Если нет болей, то и пациент не идет на прием к врачу. В связи с этим большую актуальность приобретает использование неинвазивных методик исследования, таких как суточное мониторирование ЭКГ и нагрузочные пробы [27, 80]. Эти методики относительно просты

и могут быть активно использованы на скрининга и оценки эффективности проводимой терапии.

Консервативная медикаментозная терапия может значимо влиять на снижение рисков. В рамках терапии, соответствующей современным клиническим рекомендациям, мы можем выбирать оптимальные схемы или отдельные средства. Так, препараты, влияющие на ремоделирование миокарда, могут потенциально давать дополнительный положительный эффект. Как пример, в работе Аверина Е. Е. [30, 34] показано, что использование торасемида у больных, требующих проведения диуретической терапии с ГЛЖ, может иметь преимущества по сравнению с другими диуретиками. На современном этапе развития медицины все чаще стали обращать внимание на дополнительные свойства уже давно применяемых препаратов. Так, стали пристальнее приглядываться к антиальдостероновому эффекту торасемида при лечении больных с АГ [43, 44] или ХСН [47, 48].

Психологическая реабилитация может быть не менее важна для пациентов, чем проведенные вмешательства. Учет депрессивных состояний и эмоциональных нарушений [32, 33, 35, 39, 41] позволяет не только ускорить возвращение пациента к трудовой деятельности, но и более полному восстановлению социальных функций человека. В работе Черновой С. И. с соавт. была показана взаимосвязь воспалительных медиаторов и тяжести депрессии с атеросклеротическими поражениями при артериальной гипертензии [36].

Особой категорией очень высокого риска являются пациенты, перенесшие эндоваскулярные вмешательства на сердце со стентированием и без, а также операции мамаро- и аортокоронарного шунтирования. Значительные успехи медицинской науки в кардиохирургии вдохновляют на новые поиски перспективных методик инвазивной терапии [68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79]. Нарушение ритма после кардиохирургических вмешательств может значимо затягивать восстановительный процесс. В связи с этим считает-

ся перспективным проводить оценку аритмической активности до и после выполненного вмешательства (29), гемореологических показателей крови [66, 67]. Возможность снижения послеоперационных осложнений и ведение маломобильных пациентов подробно рассмотрены в работах Никитина И. Г. с соавт. [55, 56].

Не стоит забывать, что проведение тромболизиса может быть методом выбора для значительного количества пациентов с коронарными событиями. Необходимо оценивать функциональное состояние миокарда после данной процедуры, на что обращается пристальное внимание в работе Арутюнян Е. Г. с соавт. [25]. Также считается перспективной оценка перфузии миокарда с учетом течения ХСН у пациентов после ОКС [26].

Возвращение пациента к работе, к своим социальным ролям в обществе и семье после кардиохирургических вмешательств зависит не только от успешности выполненной операции, но и в большой степени от последующей реабилитации. Важно учитывать, что реабилитация должна затрагивать все аспекты жизни пациента: медицинские, социальные, психологические и правовые [31, 40, 42, 45, 46]. Проводится постоянный поиск фармакологических средств для улучшения результатов реабилитации. Среди таких средств выделяются препараты на основе таурина, которые показали хорошие результаты в реабилитации пациентов после кардиохирургических вмешательств и сердечной недостаточности [37, 38].

Выводы

Результаты анализа параметров исследуемой популяции свидетельствуют о недостаточно эффективных мероприятиях по реабилитации пациентов после перенесенных сердечно-сосудистых событий в части, касающейся достижения целевых параметров липидов в рамках вторичной профилактики.

Очевидно, что существующая стратегия воздействия на липидный обмен требует корректив с целью более эффективного снижения ХС-ЛПНП, в том числе и в популяции

пациентов после перенесенных сердечно-сосудистых событий. Рациональными способами оптимизации сердечно-сосудистого риска могли бы стать мероприятия, влияющие на возможные причины недостаточно полного охвата и недостаточной эффективности липидснижающей терапии как на фактор врача, так и на фактор пациента. По сравнению с низким охватом лечения, низкой эффективностью проводимой терапии подвержено большее количество пациентов вторичной профилактики, и она имеет значительно меньше причин. Наиболее явной из них является недостаточная информированность врачей о целевых концентрациях ХС-ЛПНП. Учитывая большой абсолютный и относительный разрыв между рекомендованным целевым уровнем ХС-ЛПНП и его фактическими значениями в группах пациентов, принимающих статины, можно констатировать, что назначаемые дозы препаратов оказываются недостаточно эффективными. Также, принимая во внимание хорошую переносимость и низкую вероятность нежелательных реакций при приеме статинов, можно сделать вывод о необходимости инициирования терапии в группах высокого и очень высокого рисков сердечно-сосудистых заболеваний сразу с максимальных или субмаксимальных доз (кроме пациентов, которым необходима титрация дозы в случае ранее зафиксированной непереносимости, миопатии, сниженной функции почек, печени или другого известного ограничения к применению). Возможно, что будущие перспективы применения в качестве монотерапии новых, более удобных форм лекарственных препаратов с частотой применения один раз в 2 или 4 недели (ингибиторы PCSK9) могут способствовать повышению приверженности к лекарственной терапии, поскольку известно, что удобство применения лекарства улучшает комплаенс.

Дополнительно также целесообразно обсудить изменения правил формулировки клинического диагноза с целью указания в нем целевого уровня ХС-ЛПНП. Данное изменение, вероятно, значительно улучшит при-

верженность к лечению со стороны пациентов, а также будет дополнительно обращать внимание врачей на необходимость достижения оптимальных концентраций.

Список литературы

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PWF. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889–934.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016 Aug 1; 37 (29): 2315–2381.
3. С. А. Бойцов, Н. В. Порогова, М. Г. Бубнова, О. М. Драпкина, Н. Е. Гаврилова, Р. А. Егнян, А. М. Калинина, Н. С. Карамнова, Ж. Д. Кобалава, А. В. Концевая, В. В. Кухарчук, М. М. Лукьянов, Г. Я. Масленикова, С. Ю. Марцевич, В. А. Метельская, А. Н. Мешков, Р. Г. Оганов, М. В. Попович, О. Ю. Соколова, О. Ю. Сухарева, О. Н. Ткачева, С. А. Шальнова, М. В. Шестакова, Ю. М. Юферева, И. С. Явелов. Кардиоваскулярная профилактика. 2017.
4. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1209–1227.
5. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun; 24 (11): 987–1003.
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT. 2016 ESC /EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14; 37 (39): 2999–3058.
7. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, et al. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg /dl with rosuvastatin the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57 (16): 1666–75.
8. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (5): 485–94.
9. Д. М. Аронов, Г. Г. Арабидзе, Н. М. Ахмеджанов, Т. В. Балахонова, О. А. Барбараш, С. А. Бойцов, М. Г. Бубнова, М. И. Воевода,

- А. С. Галявич, В. С. Гуревич, А. Д. Денисенко, О. М. Драпкина, Д. В. Дупляков, М. В. Ежов, С. Я. Ерегин, Р. С. Карпов, Ю. А. Карпов, Н. А. Козилова, Г. А. Коновалов, В. О. Константинов, Е. Д. Каосмачева, В. В. Кухарчук, А. И. Мартынов, Д. В. Небиеридзе, С. Н. Покровский, Ю. И. Рагино, И. В. Сергиенко, В. В. Скибицкий, О. Г. Смоленская, И. Е. Чазова, С. В. Шалаев, С. А. Шальнова, И. И. Шапошник. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения Атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. 2017.
10. Thomas F. Whyne Jr. Defining the Role of PCSK9 Inhibitors in the Treatment of Hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016 Apr; 16 (2): 83–92.
11. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Backer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Apr; 16 (2): 121–37.
12. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Massó-González EL, Jiménez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodríguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *Eur Heart J*. 2011 Sep; 32 (17): 2143–52.
13. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010 Feb 16; 121 (6): 750–8.
14. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000; 894: i–xii, 1–253.
15. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345–1361.
16. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2015; 36: 2446–2453.
17. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, Chipkin S, Pescatello LS, Simpson K, White CM, Thompson PD. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013; 127: 96–103.
18. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10: 264–271.
19. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Strippoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD005019.
20. Vidi DG. Statins and proteinuria. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 351–357.
21. Гордиенко А. В., Никитин А. Э., Яковлев В. В. особенности нарушений липидно-холестеринового обмена у мужчин молодого и среднего возраста с первичным и вторичным инфарктом миокарда. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2009. № 3 (27). С. 7–10.
22. Никитин А. Э., Тыренко В. В., Мазур А. Ф., Самцов А. В., Гриневич В. Б., Гордиенко А. В., Блохин М. П., Кунаков Ю. И., Беляев Н. В., Щербина Н. Н., Божченко А. А. Совершенствование образовательных технологий и методик обучения в системе послевузовского и дополнительного образования в военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2010. № 4 (32). С. 222–230.
23. Долгушев Д. А., Свистов А. С., Никитин А. Э., Рыжман Н. Н., Сухов В. Ю., Воронин С. В., Алферов П. К., Алферов С. П. Выбор антиишемической терапии с учетом взаимосвязи между показателями перфузии миокарда, динамикой течения хсн и стенокардии напряжения у больных со стабильными формами ИБС. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010. Т. 3. № 2. С. 25–28.
24. Белевитин А. Б., Шелепов А. М., Савченко И. Ф., Никитин А. Э. Основные направления в развитии специализированной медицинской помощи в вооруженных силах Российской Федерации. *Военно-медицинский журнал*. 2009. Т. 330. № 12. С. 15–23.
25. Арутюнян Е. Г., Макиев Р. Г., Никитин А. Э., Рыжман А. С. Оценка функционального состояния миокарда у больных с острым крупноочаговым инфарктом миокарда после проведенного тромболизиса. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2009. № 3 (27). С. 110–113.
26. Алферов С. П., Свистов А. С., Никитин А. Э., Рыжман Н. Н., Резван В. В., Воронин С. В., Долгушев Д. А. Взаимосвязь между показателями перфузии миокарда, течением хсн и функциональным классом стенокардии у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2009. № 1 (25). С. 14–18.
27. Филиппов В. Ю., Никитин А. Э., Тыренко В. В., Филиппов А. Е., Свистов А. С. Суточное мониторирование ЭКГ и нагрузочные пробы в диагностике безболевой ишемии миокарда и больных ИБС. *Вестник аритмологии*. 2002. № 27. С. 83.
28. Яловец А. А., Никифоров В. С., Филиппов В. Ю., Никитин А. Э., Свистов А. С. Нарушения ритма сердца при коронарной недостаточности и их связь с ишемией миокарда. *Вестник аритмологии*. 2004. № 35. § 1. С. 105.
29. Филиппов В. Ю., Никитин А. Э., Свистов А. С., Белевитин А. Б., Тыренко В. В., Коханский М. Е., Морозов С. Л. Сравнительная характеристика аритмической активности у больных ИБС до и после реваскуляризации миокарда. *Вестник аритмологии*. 2002. № 28. С. 29–32.
30. Аверин Е. Е. Влияние торасемида на гипертрофию миокарда левого желудочка. *Журнал сердечной недостаточности*. 2012. Т. 13. № 3. С. 158–161.
31. Аверин Е. Е., Лопатин Ю. М., Деларю В. В. Реабилитация кардиохирургических больных в России: медицинские, социальные, психологические и правовые аспекты. *Журнал сердечной недостаточности*. 2012. Т. 13. № 1. С. 40–45.
32. Чернова С. И., Аверин Е. Е. Прогностическая значимость повышения уровней цитокинов и эмоциональных нарушений у больных ишемической болезнью сердца. *Фарматека*. 2010. № 13. С. 109–111.
33. Аверин Е. Е., Чернова С. И., Зборовская И. А. Сердечно-сосудистое ремоделирование, повышение уровней провоспалительных цитокинов и иммунные реакции на коллаген у больных хронической сердечной недостаточностью и депрессией. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010. Т. 17. № 2. С. 96–98.
34. Компаниец О. Г., Аверин Е. Е. Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. *Системные гипертензии*. 2013. Т. 10. № 1. С. 62–65.
35. Чернова С. И., Аверин Е. Е. Депрессия и цитокиновая активация у больных ишемической болезнью сердца с многососудистым поражением коронарного русла. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2010. № 6. С. 4–8.
36. Чернова С., Аверин Е., Зборовская И. А. Взаимосвязь воспалительных медиаторов и тяжести депрессии с атеросклеротическими поражениями при артериальной гипертензии. *Врач*. 2010. № 5. С. 75–76.
37. Аверин Е. Е. Опыт применения таурина на этапе реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств. *Журнал сердечной недостаточности*. 2014. Т. 15. № 4 (85). С. 224–231.
38. Aверин Е. Use of taurine during rehabilitation after cardiac surgery. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015. Т. 803. С. 637–649.
39. Плохов В. Н., Чернова С. И., Аверин Е. Е., Зборовская И. А. Активация цитокиновой системы и изменение показателей самочувствия — активность — настроение, как факторы, влияющие на развитие сердечно-сосудистых осложнений у работников железнодорожного транспорта. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010. Т. 17. № 2. С. 136–138.
40. Аверин Е. Е. Социально-правовые аспекты реабилитации кардиологических пациентов. *Врач*. 2010. № 7. С. 19–22.
41. Чернова С. И., Аверин Е. Е. Изменения морфофункциональных параметров сердца, иммунологические и эмоциональные нарушения у больных сердечной недостаточностью. *Журнал сердечной недостаточности*. 2010. Т. 11. № 4. С. 216–217.
42. Аверин Е. Е., Апухтин А. Ф., Деларю В. В. Реабилитация пациентов кардиохирургического профиля: критическая оценка социально-правовой базы. *Юристы — Правовед*. 2010. № 4. С. 42–44.
43. Барышникова Г. А., Аверин Е. Е. Альдостерон при артериальной гипертензии: новые терапевтические возможности. *Consilium Medicum*. 2013. Т. 15. № 10. С. 18–23.
44. Барышникова Г. А., Аверин Е. Е. Применение диуретиков при артериальной гипертензии: преимущества торасемида. *Эффективная фармакотерапия*. 2013. № 33. С. 24–32.
45. Аверин Е. Е. Социальные возможности реабилитации. В мире научных открытий. 2010. № 3–4. С. 130.
46. Аверин Е. Е. Социально значимые различия реабилитации кардиохирургических центров. В мире научных открытий. 2010. № 3–4. С. 131.
47. Аверин Е. Е. Безопасность торасемида в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты

- рандомизированного перекрестного исследования. Медицинский совет. 2016. № 13. С. 81–84.
48. Аверин Е. Е. Безопасность комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного, перекрестного исследования бастион. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2016. Т. 4. № 11. С. 40–46.
 49. Никитин И. Г. Преподаватель и медицинское образование. Медицинское образование и профессиональное развитие. 2012. № 4, стр. 27–51.
 50. Никитин И. Г. Система организации здравоохранения в Российской Федерации: необходима реализация новой идеологии. Здравоохранение. 2015. № 7, стр. 7–16.
 51. Никитин И. Г., Вялков А. И., Каракулина Е. В., Гурова А. А., Воробьев П. А., Тюрина И. В., Комлева Г. Л., Нерсисян М. Ю., Максимова Л. В. Аудит номенклатуры медицинских услуг. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2015. № 3, стр. 16–24.
 52. Никитин И. Г., Алиева А. М., Стародубова А. В., Гогова Л. М., Громова О. И., Байкова И. Е., Ахмедова М. Ф., Кисляков В. А., Лукьянчук А. Е., Ковтюх И. Е. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных. Лечебное дело. 2016. № 3, стр. 78–84.
 53. Никитин И. Г., Резник Е. В., Лазарев В. А., Перснова Е. Д., Комиссарова М. С., Саликов А. В. Кардиоренальный синдром у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. VI Евразийский конгресс кардиологов, Тезисы докладов. 2018. С. 106–107.
 54. Никитин И. Г., Резник Е. В., Гаврилов Ю. В. Алгоритм ведения пациентов с острой сердечной недостаточностью. Архив внутренней медицины. 2018. № 4, том 8, стр. 247–260.
 55. Никитин И. Г., Джиева О. Н., Орлов Д. О., Резник Е. В., Родоман Г. В. Современные принципы снижения периоперационных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. РМЖ (Кардиология). 2018. № 6 (1), стр. 33–42.
 56. Никитин И. Г., Резник Е. В. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений у маломобильных пациентов. Справочник поликлинического врача. 2018. № 3, стр. 6–16.
 57. Никитин И. Г., Баймуканов А. М., Хамнагадаев И. А., Гендлин Г. Е. Нарушение диастолической функции сердца при фибрилляции предсердий. Российский медицинский журнал. 2017. 23 (2), стр. 101–106.
 58. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Алексеева Е. М., Дадашова Э. Ф., Захарова И. И., Варенцов С. И. Практика ведения больных с фибрилляцией предсердий: реальная ситуация на примере Московского регистра в период 2009–2015 гг. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2017. 16 (1), стр. 73–80.
 59. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Дадашова Э. Ф., Алексеева Е. М., Заиграев И. А. Профилактика тромбозмболических событий у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторных и стационарных условиях: изменения в реальной практике г. Москвы в 2009–2015 гг. Всероссийская научно-практическая конференция «Боткинские чтения» Сборник научных статей конференции. 2017. 23: 178–179.
 60. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Дадашова Э. Ф., Алексеева Е. М., Заиграев И. А. Динамика применения антитромботических препаратов у больных с фибрилляцией предсердий: собственные данные и обзор отечественных регистров. Российский медицинский журнал. 2017. Том XXIII, № 3, стр. 116–126.
 61. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Алексеева Е. М., Дадашова Э. Ф., Анисимова А. В. Частота перенесенных нарушений мозгового кровообращения у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2017. Том 117, Выпуск 2. Инсульт, № 3: стр. 3–10.
 62. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Дадашова Э. Ф., Алексеева Е. М., Заиграев И. А. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: коррекция лечения. Терапия. 2017. № 2 (12), том 3, стр. 3–14.
 63. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Дадашова Э. Ф., Мацокин И. С. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий: желаемое и действительное. Уральский медицинский журнал. 2017. № 9, том 153, стр. 30–36.
 64. Никитин И. Г., Баймуканов А. М., Гендлин Г. Е., Хамнагадаев И. А., Термосев С. А., Ильич И. А. Диастолическая дисфункция левого желудочка при эндоваскулярном лечении фибрилляции предсердий у больных с сохраненной фракцией изгнания. Кардиология. 2017. № 57 (S2), стр. 331–336.
 65. Ойроткинова О. Ш., Дедов Е. И. Дислипидемия и ассоциированные метаболические заболевания. Архив внутренней медицины. 2011. № 1. С. 67–73.
 66. Ойроткинова О. Ш., Баранов А. П., Дедов Е. И., Корниенко Е. А., Кушнарева Ю. Б. Гемореологические показатели крови у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Специальный выпуск». 2015. С. 27б.
 67. Ойроткинова О. Ш., Дедов Е. И., Никулин А. И., Шкловский Б. Л., Ворсин О. Э., Серебренников В. Н. Роль гемореологических нарушений в развитии острого коронарного синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8. № 4 S2. С. 9а-9.
 68. Руда М. Я., Кузьмин А. И., Меркулова И. Н., Самко А. Н., Меркулов Е. В., Созыкин А. В., Акашева Д. У. Спонтанная реперфузия артерии, ответственной за развитие инфаркта, у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Терапевтический архив. 2009. Т. 81. № 5. С. 20–29.
 69. Самко А. Н., Беленков Ю. Н., Батыралиев Т. А., Першуков И. В., Ниязова-Карбен З. А., Серчелик А., Каленич О., Караус А., Гюлер Н., Эрэнучу Б., Кадайфчи С., Темамогулари А., Озгуль С., Акгуль Ф., Левицкий И. В., Беснили Ф., Созыкин А. В., Арфуль Ф., Жамгырчиев Ш. Т., Тиряки Б. Эффективность и безопасность использования коронарного стента таис: результаты 9-месячного многоцентрового исследования. Терапевтический архив. 2003. Т. 75. № 8. С. 12–17.
 70. Самко А. Н., Першуков И. В., Батыралиев Т. А., Ниязова-Карбен З. А., Каленич О., Караус А., Гюлер Н., Эрэнучу Б., Кадайфчи С., Темамогулари А., Озгуль С., Акгуль Ф., Левицкий И. В., Созыкин А. В., Беснили Ф., Арфуль Ф., Жамгырчиев Ш. Т., Серчелик А., Шенгул Х., Данияров Б. С. Ближайшие и отдаленные исходы после имплантации коронарного стента EPHEOS у больных стабильной или нестабильной стенокардией. Терапевтический архив. 2003. Т. 75. № 4. С. 47–51.
 71. Кичин В. В., Созыкин А. В., Юрищев А. Ю., Бадиков Э. Ф., Лобода А. А. Отдаленные результаты стентирования пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и сопутствующим сахарным диабетом II типа стентами с лекарственным покрытием «ЗОТАРОЛИМУС». Диагностическая и интервенционная радиология. 2015. Т. 9. № 1. С. 46–52.
 72. Созыкин А. В., Широков Р. О., Меркулов Е. В., Жамгырчиев Ш. Т., Самко А. Н. Проспективный регистр первичных чрескожных коронарных вмешательств у больных острым инфарктом миокарда. Вестник рентгенологии и радиологии. 2007. № 3. С. 5.
 73. Меркулов Е. В., Самко А. Н., Ширяев А. А., Левицкий И. В., Созыкин А. В. Многососудистая ангиопластика и коронарное шунтирование: сравнение непосредственных и отдельных результатов. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2005. № 7. С. 69–70.
 74. Буза В. В., Карпов Ю. А., Самко А. Н., Левицкий И. В., Созыкин А. В., Лопухова В. В., Булкина О. С. Отдаленные клинические результаты стентирования: сравнение голометаллических стентов и стента сайфер. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2008. № 14. С. 21–21а.
 75. Созыкин А. В., Кичин В. В., Юрищев А. Ю., Лобода А. А. Применение метода эндоваскулярной эмболизации сосудистым окклюдером артерии, питающей ювенальную ангиофиброму, и его влияние на уровень операционной кровопотери при проведении эндоскопической резекции опухоли. Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2014. № 39. С. 20–24.
 76. Созыкин А. В., Рябыкина Г. В., Смирнова Я. С., Самко А. Н. Динамика электрокардиографии у больных с острым коронарным синдромом после первичной ангиопластики в зависимости от времени ее проведения. Кардиологический вестник. 2008. Т. 3. № 1 (15). С. 28–34.
 77. Созыкин А. В., Самко А. Н., Широков Р. О., Меркулов Е. В., Жамгырчиев Ш. Т., Руда М. Я. Возможности чрескожных коронарных вмешательств, облегченных фармакологической реперфузией у больных острым инфарктом миокарда. Диагностическая и интервенционная радиология. 2007. Т. 1. № 4. С. 39–50.
 78. Свистов А. С., Филиппов А. Е., Никифоров В. С., Никитин А. Э. Ишемическая болезнь сердца: диагностика и лечение жизнеспособного миокарда. Санкт-Петербург, 2004.
 79. Никитин А. Э., Гришаев С. Л., Свистов А. С., Никифоров В. С. Электрическая нестабильность миокарда: причины, диагностика, лечение. Санкт-Петербург, 2010.
 80. Бовтюшко П. В., Шморгун Т. С., Филиппов А. Е., Никитин А. Э., Зубенко А. И. Влияние профилактических мероприятий на функцию эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2009. № 4 (28). С. 148–151.



Пути оптимизации терапии больных в многопрофильном стационаре: фокус на состояние липидного обмена

А. Э. Никитин, д.м.н., проф., гл. врач¹, Заслуженный врач России
И. Г. Никитин, д.м.н., проф., директор², Заслуженный врач России
Е. И. Дедов, д.м.н., проф., начальник¹
Е. Е. Аверин, д.м.н., член-корр. РАЕ, зам. начальника¹
Д. Е. Рожков, врач-кардиолог¹

¹Научно-образовательный центр ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук, г. Москва

²ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр», г. Москва

Ways to optimize treatment of patients in multidisciplinary hospital: focus on state of lipid metabolism

A. E. Nikitin, I. G. Nikitin, E. I. Dedov, E. E. Averin, D. E. Rozhkov

Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, The Treatment and Rehabilitation Centre; Moscow, Russia

Введение

Многопрофильная клиника — это сложный организм. Близость специалистов различных специальностей обеспечивает быстрый и квалифицированный консультативный процесс внутри клиники и должна не только уменьшать количество дней пребывания в стационаре пациента, но и увеличивать качество оказываемой медицинской помощи в такой клинике. Управление такой мощной разноплановой организацией требует от ее руководства знания всех аспектов оказания медицинской помощи. Большинство пациентов Центральной клинической больницы (ЦКБ) РАН имеют большое количество коморбидностей. В связи с этим актуальным является командное ведение таких пациентов с интеграцией знаний из различных областей медицинской науки. В данной статье мы начнем освещать наиболее интересные аспекты ведения кардиологических пациентов, за счет которых можно улучшить качество оказываемой медицинской помощи.

Начать стоит с того, что важно предусмотреть тренды развития специализированной медицинской помощи как важного этапа развития медицины. Над этим вопросом почти 10 лет назад рассуждали Белевитин А. Б. с соавт. [24], моделируя ситуации на примере развития этого вида помощи в Вооружен-

ных Силах РФ. На основании этих тенденций происходят реструктуризации в клинике. Так, было создано самостоятельное образовательное подразделение — научно-образовательный центр, которое призвано помогать практикующим врачам поддерживать знания и навыки на высоком современном уровне. Важные аспекты изменения идеологии управления многопрофильной клиникой и управления медицинскими услугами рассмотрены в работе Никитина И. Г. с соавт. [50, 51]. Эти аспекты последовательно реализуются в московских ЛПУ.

Не следует забывать, что зачастую, несмотря на проводимую консервативную терапию, случаются коронарные катастрофы. Для общества в целом и для пациентов, особенно в трудоспособном возрасте, это является значительной медико-социальной проблемой. Повторные коронарные события при наличии консервативной терапии могут свидетельствовать о недостаточности такой терапии. Важным этапом развития кардиологической науки было исследование особенностей нарушений липидно-холестеринового обмена у мужчин молодого и среднего возраста с первичным и повторным инфарктом миокарда [21]. Для снижения риска повторных событий важно использовать все возможности по вторичной профилактике. Часто резидуальный риск остается высоким не только из-за несоблюдения пациентами рекомендаций врача, но из-за боязни

врачей интенсифицировать терапию или неполного соблюдения клинических рекомендаций по ведению пациентов с различными нозологиями. Для улучшения данной ситуации необходимо постоянно развивать и совершенствовать знания и навыки практикующих врачей. В работе Никитина А. Э. с соавт. [22] указывается на стратегическую необходимость развития образовательных технологий и методик обучения в системе послевузовского и дополнительного образования. Эта животрепещущая тема поднимается и в других современных работах [4].

При обучении и в практической деятельности особое внимание должно уделяться подбору терапии пациентов с учетом коморбидных состояний, на что обращается внимание в работе Долгушева Д. А. с соавт. [23]. Частой и значимой коморбидностью являются различные нарушения ритма [57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64], особенно при коронарной недостаточности (28), сердечная недостаточность [52, 53, 54]. Дислипидемии часто сочетаются дисметаболическими расстройствами [65, 81]. Эти сочетания ухудшают прогноз пациента.

Важно ответить на вопрос: «Почему больные поздно обращаются за медицинской помощью к врачам и зачастую после того, как случилась сердечно-сосудистая катастрофа?» Факторов множество, но безболевые варианты течения

ИБС хотелось бы отметить отдельно. Если нет болей, то и пациент не идет на прием к врачу. В связи с этим большую актуальность приобретает использование неинвазивных методик исследования, таких как суточное мониторирование ЭКГ и нагрузочные пробы [27, 80]. Эти методики относительно просты и могут быть активно использованы для скрининга и оценки эффективности проводимой терапии.

Консервативная медикаментозная терапия может значимо влиять на снижение рисков. В рамках терапии, соответствующей современным клиническим рекомендациям, мы можем выбирать оптимальные схемы или отдельные средства. Так, препараты, влияющие на ремоделирование миокарда, могут потенциально дополнительно давать положительный эффект. Как пример, в работе Аверина Е. Е. [30, 34] показано, что использование торасемида у больных, требующих проведения диуретической терапии с ГЛЖ, может иметь преимущества по сравнению с другими диуретиками. На современном этапе развития медицины все чаще стали обращать внимание на дополнительные свойства уже давно применяемых препаратов. Так, стали пристальнее приглядываться к антиальдостероновому эффекту торасемида при лечении больных с АГ [43, 44] или ХСН [47, 48].

Психологическая реабилитация может быть не менее важна для пациентов, чем проведенные вмешательства. Учет депрессивных состояний и эмоциональных нарушений [32, 33, 35, 39, 41] позволяет не только ускорить возвращение пациента к трудовой деятельности, но и более полному восстановлению социальных функций человека. В работе Черновой С. И. с соавт. была показана взаимосвязь воспалительных медиаторов и тяжести депрессии с атеросклеротическими поражениями при артериальной гипертензии [36].

Особой категорией очень высокого риска являются пациенты, перенесшие эндоваскулярные вмешательства на сердце со стентированием и без, а также операции мамаро- и аортокоронарного шунтирования. Значительные успехи медицинской науки в кардиохирургии вдохновляют на новые поиски перспективных методик инвазивной терапии [68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75,

76, 77, 78, 79]. Нарушение ритма после кардиохирургических вмешательств может значимо затягивать восстановительный процесс. В связи с этим считается перспективным проводить оценку аритмической активности до и после выполненного вмешательства [29], гемореологических показателей крови [66, 67]. Возможность снижения послеоперационных осложнений и ведение маломобильных пациентов подробно рассмотрены в работах Никитина И. Г. с соавт. [55, 56].

Не стоит забывать, что проведение тромболизиса может быть методом выбора для значительного количества пациентов с коронарными событиями. Необходимо оценивать функциональное состояние миокарда после данной процедуры, на что обращается пристальное внимание в работе Арутюнян Е. Г. с соавт. [25]. Также считается перспективным проведение оценки перфузии миокарда с учетом течения ХСН у пациентов после ОКС [26].

Возвращение пациента к работе, своим социальным ролям в обществе и семье после кардиохирургических вмешательств зависит не только от успешности выполненной операции, но и в большой степени от последующей реабилитации. Важно учитывать, что реабилитация должна затрагивать все аспекты жизни пациента: медицинские, социальные, психологические и правовые [31, 40, 42, 45, 46]. Проводится постоянный поиск фармакологических средств для улучшения результатов реабилитации. Среди таких средств выделяются препараты на основе таурина, которые показали хорошие результаты в реабилитации пациентов после кардиохирургических вмешательств и сердечной недостаточности [37, 38].

По данным международных и российских исследований, врачебная инертность и несоблюдение пациентами назначений врача значимо снижают эффективность терапии. Последние изменения рекомендаций по различным кардиологическим и смежным (диабет) нозологиям подчеркивают важность интенсификации липидснижающей терапии и снижают целевые значения липопротеинов низкой плотности у кардиологических пациентов. В связи с этим мы решили проанализировать

состояния липидного профиля и назначения гиполипидемической терапии у пациентов нашей клиники.

Общий холестерин (ОХ) и холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) — самые значимые показатели липидного обмена, которые являются общепризнанными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 3]. Оценка концентраций ОХ и (или) ХС-ЛПНП входит во все основные системы оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Наиболее востребованной системой оценки сердечно-сосудистого риска является шкала Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE), базирующаяся на большом количестве наблюдений и которая рекомендуется Европейским обществом кардиологов с 2003 года [5]. Шкала SCORE учитывает многие факторы риска, в том числе пол, возраст, уровень систолического артериального давления, курение и концентрацию ОХ. Концентрация ОХ в рамках шкалы SCORE является одним из важных модифицируемых компонентов данной системы оценки. Медикаментозная коррекция показателей липидного обмена в целях уменьшения сердечно-сосудистого риска, как правило, нацелена на снижение наиболее значимой в контексте развития атеросклероза фракции липидов плазмы крови — ХС-ЛПНП. В связи с необходимостью иметь ориентиры для адекватного применения лекарственной коррекции липидов Европейским обществом кардиологов (ESC) были предложены целевые уровни ХС-ЛПНП, дифференцированные по различным уровням относительного сердечно-сосудистого риска. Так, например, для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний был установлен целевой уровень ХС-ЛПНП ниже 2,6 ммоль/л, а для пациентов с очень высоким риском — ниже 1,8 ммоль/л [6].

В настоящее время имеются большое количество наблюдений, свидетельствующих о преимуществах достижения и более низких значений ХС-ЛПНП с целью усиления положительного влияния на развитие сердечно-сосудистых заболеваний [7, 8]. В 2017 году Российское национальное общество по изучению атеросклероза одним из первых предложило в качестве рекомендации

более строгие значения для пациентов с высоким и очень высоким рисками сердечно-сосудистых заболеваний. Так, целевой уровень ХС-ЛПНП для пациентов высокого риска был рекомендован на уровне ниже 2,5 ммоль/л, а для пациентов с очень высоким риском — ниже 1,5 ммоль/л [9].

Препаратами первой линии терапии для достижения целевых уровней ХС-ЛПНП ведущими профессиональными сообществами рекомендуется использовать широко применяемые ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы (статины) и ингибиторы всасывания холестерина в кишечнике (эзетимиб), а также новый класс веществ — моноклональные антитела, являющиеся ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинавого типа 9 (PCSK-9) [2, 3, 9]. Значительное количество проведенных клинических исследований показали высокую эффективность относящихся к данному классу препаратов алирокумаб (ODYSSEY LONG TERM, ODYSSEY COMBO II, ODYSSEY FH I, ODYSSEY FH I) и эволокумаб (DESCARTES, RUTHERFORD-2, TESLA, OSLER, MENDEL-2, LA PLACE-2, FOURIER) [10].

Несмотря на известные и регулярно пересматриваемые ведущими профессиональными сообществами рекомендованные цели медикаментозной коррекции обмена липидов у пациентов с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, существует значительная часть пациентов, которые таких целей не достигают [2, 3]. Так, например, по данным исследования EUROASPIRE III, 53,2% обследованных из Российской Федерации имели повышенный уровень ОХ [11], а по данным исследования EURICA, среди европейцев с дислипидемией только 74,4% получали лечение, при этом только 41,2% пациентов достигали целевых уровней ОХ и ХС-ЛПНП [12].

Учитывая высокое социально-экономическое значение сердечно-сосудистых заболеваний (в Российской Федерации, например, экономический ущерб от ССЗ оценивается на уровне около 3% ВВП [3]), проблема эффективной коррекции установленных факторов риска является одной из ключевых в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

С целью изучения встречаемых в реальной клинической практике значений липидов плазмы у пациентов с различным сердечно-сосудистым риском были ретроспективно проанализированы стационарные карты всех мужчин, поступавших в любое отделение стационара ЦКБ РАН по различным поводам за 2017 год в возрасте от 40 до 65 лет, с известным уровнем триглицеридов (ТГ), ОХ и его фракций, имеющих установленный на догоспитальном этапе или за время госпитализации диагноз дислипидемии и (или) те, кому назначалась терапия статинами. По заданным критериям было отобрано 298 пациентов.

У отобранных пациентов изучался анамнез, оценивался статус курения, в том числе у тех, кто прекратил курение в течение последних 10–15 лет [2, 13], рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) с определением степени ожирения в соответствии с рекомендациями ВОЗ [14] и рассчитывался относительный сердечно-сосудистый риск по рекомендованной методике [2, 3, 6]. Анализу были подвергнуты пациенты всех групп риска сердечно-сосудистых заболеваний, кроме низкого.

Также определялись параметры обмена липидов. Уровень ХС-ЛПНП у части пациентов определялся прямым методом (в том числе и у пациентов с концентрацией ТГ выше 4,5 ммоль/л), у другой части рассчитывался с использованием формулы Фридвальда [6]. В качестве целевого уровня ХС-ЛПНП использовались рекомендованные Европейским обществом кардиологов в 2016 году значения: для пациентов низкого и умеренного риска ниже 3,0 ммоль/л, для пациентов высокого риска — ниже 2,6 ммоль/л, для пациентов очень высокого риска — ниже 1,8 ммоль/л [2, 6]. Целевые концентрации ХС-ЛПНП, рекомендованные Национальным обществом по изучению атеросклероза в 2017 году, — ниже 3,0 ммоль/л у пациентов низкого и умеренного риска, ниже 2,5 ммоль/л у высокого риска, ниже 1,5 ммоль/л у пациентов очень высокого риска [9], также были проанализированы.

Критериями исключения являлись наличие указаний на заболевания пе-

чени, протекающие с синдромом холестаза; патологию щитовидной железы, сопровождающуюся гипотиреозом; наличие нефротического синдрома. Также исключались из анализа пациенты с имеющимися анамнестическими данными о злоупотреблении алкоголем и имеющимися тяжелыми соматическими заболеваниями (в том числе онкологическими и ВИЧ-инфекцией).

Количественные показатели представлены в виде сравнения средних величин $\pm$ стандартная ошибка среднего с использованием t-критерия. Качественные параметры сопоставлялись, с использованием критерия χ^2 . Тесноту взаимосвязи отдельных показателей оценивали с помощью коэффициента парной корреляции (Пирсона). Сравнение средних величин осуществлялось попарно в группах умеренного и высокого рисков, высокого и очень высокого риска.

Результаты

В анализ были включены 298 мужчин. Все пациенты были стратифицированы по риску сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии с рекомендациями ведущих кардиологических сообществ [2, 3]. Восемь человек (2,7%) были отнесены к группе низкого риска. Среди них только один принимал статины (аторвастатин в дозе 20 мг) на догоспитальном этапе по поводу дислипидемии. Умеренный риск имели 75 мужчин (25,2%). Пациентами высокого и очень высокого риска являлись 38 (12,8%) и 177 (59,4%) изучаемых соответственно. Среди 298 подвергнутых анализу мужчин 36,2% ($n = 108$) нуждались в проведении вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В данной группе терапию статинами получали 79,6% ($n = 86$), а 20,4% мужчин ($n = 22$) не получали. Также стоит отметить, что только 15,7% ($n = 17$) мужчин этой группы имели оптимальный уровень ХС-ЛПНП, а 84,3% ($n = 91$) не имели. Из 190 обследованных, кто мог нуждаться в проведении первичной профилактики, 86,3% ($n = 164$) не имели целевых уровней ХС-ЛПНП, рекомендованных ESC. Терапия статинами у данной категории пациентов проводилась у 22,6% ($n = 43$), у 77,4% ($n = 147$) проведение липидснижающей терапии не отмечено.

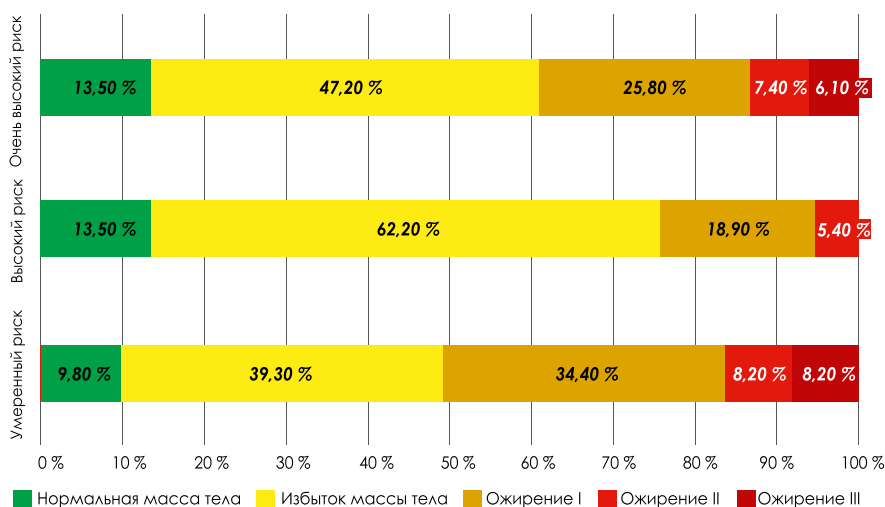


Рисунок 1. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в исследуемых группах умеренного, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Средний возраст пациентов составил $50,57 \pm 0,66$ года для мужчин с умеренным риском; $59,45 \pm 0,88$ года в группе высокого риска и $56,71 \pm 0,43$ года в группе очень высокого риска. Пациенты умеренного риска имели достоверно более низкий возраст по сравнению с группой высокого риска ($p < 0,001$). Описана тенденция к возрастанию группы риска с увеличением возраста, которая находит свое отражение практически по всех системах оценки сердечно-сосудистого риска, в том числе и SCORE [4], однако в нашем исследовании пациенты высокого риска оказались достоверно старше пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском ($p = 0,008$). Однако возраст тем не менее является одним из ключевых элементов оценки сердечно-сосудистого риска: так, в нашем исследовании обнаружена умеренная достоверная корреляция возраста с категорией сердечно-сосудистого риска ($r = 0,434$; $p = 0,01$).

Учитывая отсутствие четких параметров влияния ожирения на оценку сердечно-сосудистого риска по критериям ESC 2016, проводились расчет ИМТ и оценка распределения пациентов с избытком массы тела и различной степенью ожирения по исследуемым группам.

Индекс массы тела пациентов умеренного риска был достоверно выше по сравнению с мужчинами высокого риска и составлял $30,8 \pm 0,69$ и $28,4 \pm 0,55$ соответственно

($p = 0,016$). Группа высокого риска достоверно не отличалась по данному параметру от очень высокого риска: $28,4 \pm 0,55$ и $29,8 \pm 0,44$ ($p = 0,139$). Анализ частоты встречаемости избыточной массы тела и ожирения, определяемых на основании ИМТ, показал следующие результаты.

У пациентов с умеренным риском в 9,8% ($n = 6$) случаев регистрировалась нормальная масса тела, 39,3% ($n = 24$) имели избыток массы тела, 34,4% ($n = 21$) были с ожирением I степени, ожирением II и III степени страдали по 8,2% ($n = 5$) пациентов в каждой из указанных групп (рис. 1).

Доля мужчин с высоким риском, которые имеют нормальную массу тела, составляла 13,5% ($n = 5$). Распространенность избытка массы тела регистрировалась у 62,2% ($n = 23$). Частота выявления ожирения I степени являлась 18,9% ($n = 7$). 5,4% ($n = 2$) имели ожирение II степени. Случаи регистрации ожирения III степени в группе пациентов высокого риска не наблюдались ($n = 0$) (рис. 1).

Доля пациентов с нормальной массой тела в группе очень высокого риска составила 13,5% ($n = 22$). Избыток массы тела регистрировался у 47,2% ($n = 77$) человек. 25,8% ($n = 42$) мужчин имели ожирение I степени, 7,4% ($n = 12$) — ожирение II степени, а у 6,1% ($n = 10$) было выявлено ожирение III степени (рис. 1). Разница в частоте наблюдений избыточной массы тела и различных степеней ожирения

у пациентов между разными группами сердечно-сосудистого риска не была статистически значимой ($\chi^2 = 0,51$). Таким образом, полученные данные о распространенности ожирения свидетельствуют об однородности изучаемых групп по данному параметру.

Также в исследовании оценивался фактор курения. К некурящим пациентам относились 40,3% ($n = 120$) мужчин. 33,9% ($n = 101$) пациентов были курильщиками. 22,8% ($n = 68$) прекратили курение.

Группа пациентов с низким сердечно-сосудистым риском характеризовалась низкой распространенностью курения. Так, к некурящим относились 75% ($n = 6$) обследованных. Ранее курившими были 25% ($n = 2$) мужчин. Курящих среди данной категории риска в нашем исследовании не зафиксировано. Среди пациентов, имеющих умеренный сердечно-сосудистый риск, 61,1% ($n = 44$) не курили. 23,6% ($n = 17$) были курильщиками. Перестали курить 15,3% ($n = 11$) мужчин. Доля некурящих среди пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском составила 41,7% ($n = 15$), курили — 30,6% ($n = 11$), к ранее курившим относились 27,8% ($n = 10$). Некурящие пациенты в группе очень высокого риска встречались с частотой 31,8% ($n = 55$). 42,2% ($n = 73$) мужчин в данной группе курили. Ранее курившими являлись 26,0% ($n = 45$) пациентов (рис. 2). Обнаруженные различия оказались статистически достоверными ($\chi^2 = 0,001$).

Оценка влияния курения на проведение липидснижающей терапии дала следующие результаты. Некурящие пациенты получали липидснижающую терапию в 33,3% ($n = 40$) случаев. Средние дозы статинов у некурящих пациентов составили: симvastатин — $25,0 \pm 5,0$ мг, аторvastатин — $18,67 \pm 1,33$ мг, розувastатин — $16,0 \pm 2,45$ мг, а также один пациент принимал питаvastатин в дозе 2 мг. 50,5% ($n = 51$) курящих пациентов принимали статины. В среднем дозы являлись следующими: симvastатин — $16,0 \pm 2,45$ мг, аторvastатин — $22,97 \pm 2,39$ мг, розувastатин — $16,54 \pm 1,54$ мг, один пациент принимал пи-

тавастатин в дозе 2 мг. Терапия статинами проводилась у 54,4% (n = 37) ранее куривших пациентов. Средние дозы для данной группы составили: симвастатин — $33,33 \pm 6,67$ мг, аторвастатин — $24,4 \pm 2,39$ мг, розувастатин — $16,67 \pm 1,67$ мг.

Наибольшая частота охвата терапией статинами достоверно наблюдалась в группе мужчин, прекративших курение ($\chi^2 = 0,006$). Статистический анализ показал достоверно меньшие средние дозы симвастатина в группе курящих мужчин по сравнению с прекратившими курение ($p = 0,026$), а также достоверно большие значения средней дозы аторвастатина в группе ранее куривших мужчин по сравнению с некурящими ($p = 0,033$). Анализ средних доз других статинов у пациентов с различным статусом курения не показал достоверных различий $p > 0,05$.

Доля некурящих пациентов, у которых концентрация ХС-ЛПНП соответствовала целевому значению (по рекомендации ESC 2016), составила 15,8% (n = 19). Только 11,9% (n = 12) курильщиков имели оптимальный ХС-ЛПНП. При этом доля мужчин, прекративших курение и имеющих оптимальный уровень ХС-ЛПНП, составила 17,6% (n = 12).

Анализ показателей липидного обмена показал, что концентрация ОХ в группе умеренного риска была значительно ниже по сравнению с группой высокого риска и составляла $5,72 \pm 0,14$ и $6,32 \pm 0,18$ ммоль/л соответственно ($p = 0,014$). Сравнение среднего уровня ОХ в группе высокого риска показало достоверно более высокое его значение по сравнению с группой очень высокого риска: $6,32 \pm 0,18$ и $5,14 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно ($p < 0,001$) (рис. 3).

Сравнение концентраций ХС-ЛПНП в группах умеренного и высокого риска показало статистически более высокие концентрации в последней и составляло $3,67 \pm 0,13$ и $4,37 \pm 0,15$ ммоль/л соответственно ($p = 0,002$). У пациентов высокого риска значения были достоверно более высокими по сравнению с мужчинами с очень высоким сердечно-сосудистым риском: $4,37 \pm 0,15$ и $3,22 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,001$) (рис. 3).

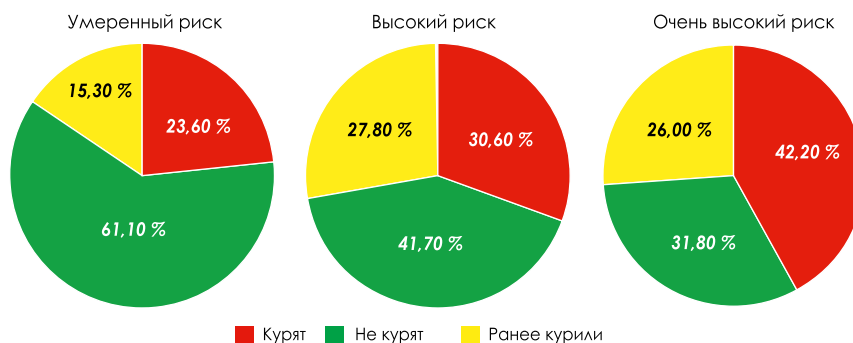


Рисунок 2. Распространенность курения в исследуемых группах умеренного, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Данные анализа концентраций ОХ и ХС-ЛПНП в исследуемых группах показали наименьшие значения исследуемых параметров в группе очень высокого риска, что объясняется большим охватом липидснижающей терапии у этих пациентов. Среди лекарственных препаратов, принимаемых пациентами с целью коррекции липидного обмена, согласно анамнестическим данным, были использованы только статины. Так, среди всех мужчин принимали статины на догоспитальном этапе 43,3% (n = 129), при этом симвастатин принимали 9,3% (n = 12), аторвастатин — 68,2% (n = 88), розувастатин — 20,9% (n = 27), питавастатин — 1,6% (n = 2). Средние дозы принимаемых статинов составили: симвастатин — $23,33 \pm 3,1$ мг, аторвастатин — $22,1 \pm 1,22$ мг, розувастатин — $16,48 \pm 0,99$ мг, питавастатин — $2,0 \pm 0,0$ мг.

Учитывая частоту применения пациентами различного риска липидснижающей терапии, был проведен анализ группы пациентов, использующих статины. Среди пациентов (n = 129), получающих данные лекарственные препараты, 10,9% (n = 14) относились к умеренному риску, 8,5% (n = 11) — к высокому и 79,8% (n = 103) имели очень высокий сердечно-сосудистый риск ($\chi^2 < 0,001$).

Так, например, 18,7% (n = 14) мужчин умеренного риска получали терапию статинами и 81,3% (n = 61) не получали никакой лекарственной терапии до момента проведения обследования. Среди пациентов высокого риска 28,9% (n = 11) принимали лекарственные препараты, а 71,1% (n = 27) медикаменты не принимали. Липидснижающая терапия в группе мужчин очень высокого риска прово-

дилась у 58,2% (n = 103) обследуемых, и 41,8% (n = 74) обследуемых лечения не получали ($\chi^2 < 0,001$) (рис. 4).

При этом доля пациентов умеренного риска, которые на терапии статинами достигли целевых значений ХС-ЛПНП в соответствии с рекомендациями ESC 2016 года, составила 71,4% (n = 10), а 28,6% (n = 4) — не достигли. Среди мужчин высокого риска концентрация ХС-ЛПНП находилась в пределах целевого уровня в 9,1% (n = 1) и в 0,9% (n = 10) случаев она находилась вне таких пределов. Наиболее показательные результаты анализа получены в группе, для которой достижение целевого уровня имеет наибольшую актуальность — в группе очень высокого риска: доля пациентов, достигших целевого уровня, ХС-ЛПНП составила 15,5% (n = 16); не достигших — 84,5% (n = 87) (рис. 5). Полученные результаты были статистически значимы ($\chi^2 < 0,001$).

Сравнение средних доз статинов в группах различного риска показало следующие результаты. Средняя доза аторвастатина в группе умеренного риска составила $17,0 \pm 1,53$ мг, в группе высокого риска — $16,26 \pm 1,83$ мг, разница оказалась недостоверна ($p > 0,05$). Сравнение средних доз этого препарата в группах высокого и очень высокого риска показало достоверно большие дозы в группе очень высокого риска: $16,26 \pm 1,83$ и $23,55 \pm 1,49$ мг соответственно ($p = 0,006$).

Средняя доза симвастатина в группе высокого риска составила $16,67 \pm 3,33$ мг, а в группе очень высокого риска — $25,56 \pm 3,77$ мг, при этом отличия оказались статистически незначимыми, $p > 0,05$.

Случаев приема симвастатина в группе умеренного риска, а также

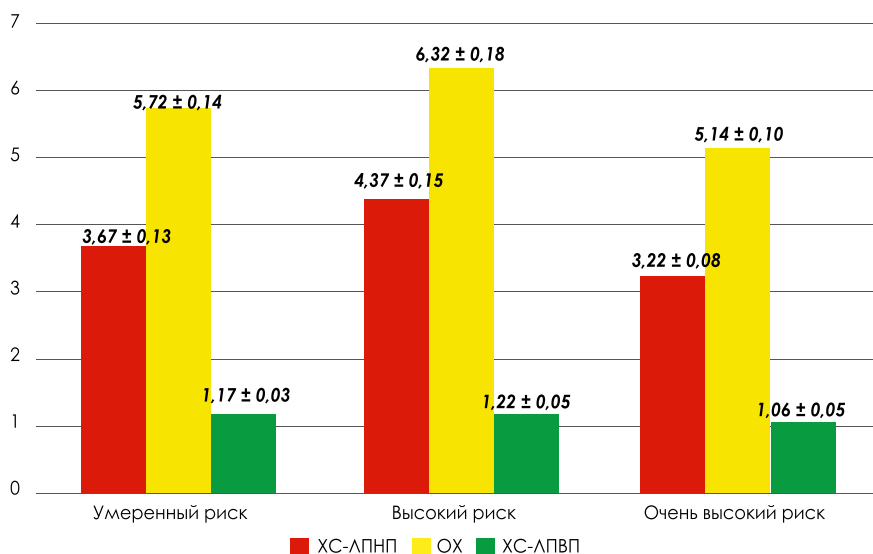


Рисунок 3. Сравнение концентраций ОХ, XС-ЛПНП, XС-ЛПНП у пациентов с различным сердечно-сосудистым риском.

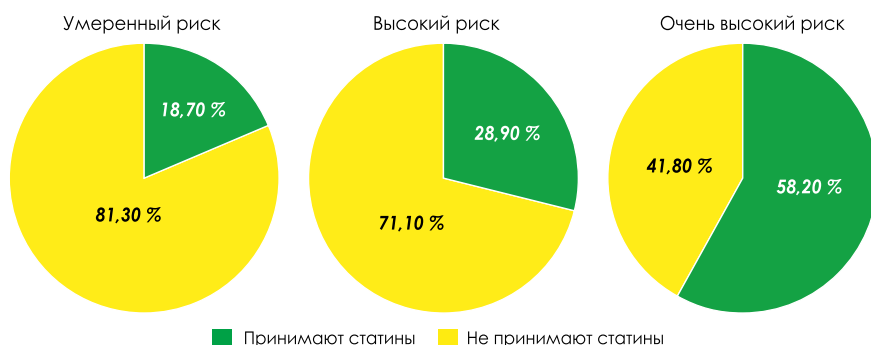


Рисунок 4. Количество пациентов, принимающих и не принимающих статины, из различных категорий сердечно-сосудистого риска.



Рисунок 5. Количество пациентов, достигших целевых значений XС-ЛПНП (рекомендованных ESC) на фоне приема липид-снижающей терапии.

розувастатина в группе высокого риска не зафиксировано, в связи с чем анализ в указанных группах не проводился.

Анализ корреляционных взаимосвязей выявил слабую достоверную корреляцию между категорией риска и дозой аторвастатина ($r = 0,214$; $p = 0,046$). Обращает на себя внимание, что достоверной корреляции между

дозой этого препарата и соответствием концентрации XС-ЛПНП целевым значениям не получено. При этом изучение взаимосвязей доз других статинов со степенью риска и соответствием уровня XС-ЛПНП целевым не показало достоверных результатов.

Дальнейшая оценка состояния липидного обмена показывает, что среднее значение превышения XС-

ЛПНП целевого уровня в группе умеренного риска составляет $1,2 \pm 0,1$ ммоль/л, в группе высокого риска — $1,89 \pm 0,13$ ммоль/л, при этом разница является статистически значимой ($p < 0,001$). Сравнение превышения в группах высокого — $1,89 \pm 0,13$ ммоль/л и очень высокого риска $1,62 \pm 0,08$ ммоль/л не выявило статистически значимых различий ($p = 0,08$) (рис. 6). Относительные значения превышения в группе умеренного риска также были достоверно ниже по сравнению с группой высокого риска: $42,6 \pm 3,9$ и $72,6 \pm 4,9$ % соответственно ($p < 0,001$). Отмечено достоверно большее превышение целевого уровня XС-ЛПНП по сравнению с группой высокого риска в группе очень высокого риска: $72,6 \pm 4,9$ и $89,2 \pm 4,4$ % соответственно ($p < 0,001$).

Анализ пациентов, принимавших статины, показывает, что превышение в группе умеренного риска составляет $1,07 \pm 0,36$ ммоль/л, для пациентов высокого риска — $1,77 \pm 0,31$ ммоль/л, при этом разница не является статистически достоверной ($p = 0,18$). Сравнение мужчин, принимавших терапию, из групп высокого и очень высокого риска также показывает превышение на $1,77 \pm 0,31$ и $1,29 \pm 0,11$ ммоль/л соответственно, статистически недостоверное ($p = 0,17$). У пациентов из группы умеренного риска, принимающих статины, в среднем концентрация XС-ЛПНП превышала целевой уровень на $35,8 \pm 11,8$ % по сравнению с пациентами высокого риска, у которых превышение составило $68,2 \pm 11,8$ % ($p = 0,09$). Сравнение превышения целевого уровня в группах высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска показало следующие результаты: $68,2 \pm 11,8$ и $71,7 \pm 6,0$ % соответственно ($p = 0,79$). Проанализированные данные, характеризующие фактические значения XС-ЛПНП, указывают на явно недостаточную степень коррекции данного фактора у большинства пациентов. При этом продемонстрировано, что относительное превышение, выраженное в процентах от должного целевого уровня, растет с ростом категории сердечно-сосудистого риска.

Для дополнительной демонстрации отличий, встречаемых в реальной клинической практике средних значений от целевых, проведена оценка с учетом целевых уровней, рекомендованных Национальным обществом по изучению атеросклероза в 2017 году. Получены данные, также показывающие достоверное преобладание среднего значения превышения ХС-ЛПНП целевого уровня (по рекомендации НОА) в группах умеренного и высокого рисков: $1,2 \pm 0,1$ и $1,99 \pm 0,13$ ммоль/л соответственно ($p < 0,001$). Сравнение среднего превышения между группами с высоким и очень высоким риском не выявило достоверных различий: $1,99 \pm 0,13$ и $1,81 \pm 0,08$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$) (рис. 6). Среднее относительное превышение в группе пациентов умеренного риска являлось достоверно меньшим по сравнению с высоким риском: $42,6 \pm 3,9$ и $79,5 \pm 5,1$ % соответственно ($p < 0,001$). Достоверное увеличение относительного превышения концентрации ХС-ЛПНП над целевыми значение сохраняется с нарастанием сердечно-сосудистого риска и составило $79,5 \pm 5,1$ и $119,3 \pm 5,5$ % в группах высокого и очень высокого риска соответственно ($p < 0,001$). При сравнении пациентов умеренного и высокого рисков, принимавших статины, также не обнаружено статистически достоверных отличий: $1,07 \pm 0,36$ и $1,87 \pm 0,31$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$). Средние значения превышения целевого уровня ХС-ЛПНП в группах высокого и очень высокого рисков достоверно не отличались: $1,87 \pm 0,31$ и $1,46 \pm 0,11$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$). По сравнению с группой умеренного риска в группе высокого риска, также среди принимавших статины, отмечалось достоверно большее относительное превышение целевого уровня ХС-ЛПНП, рекомендованного НОА: на $35,8 \pm 11,8$ и $74,9 \pm 12,3$ % соответственно ($p = 0,047$). Сравнение пациентов с высоким и очень высоким риском так же, как при оценке целевого уровня по рекомендации ESC, продемонстрировало тенденцию к большему относительному превышению в группе с большим сердечно-сосудистым риском: $74,9 \pm 12,3$ и $97,0 \pm 7,2$ % соответственно ($p = 0,139$). Полученные данные также свидетельствуют, что

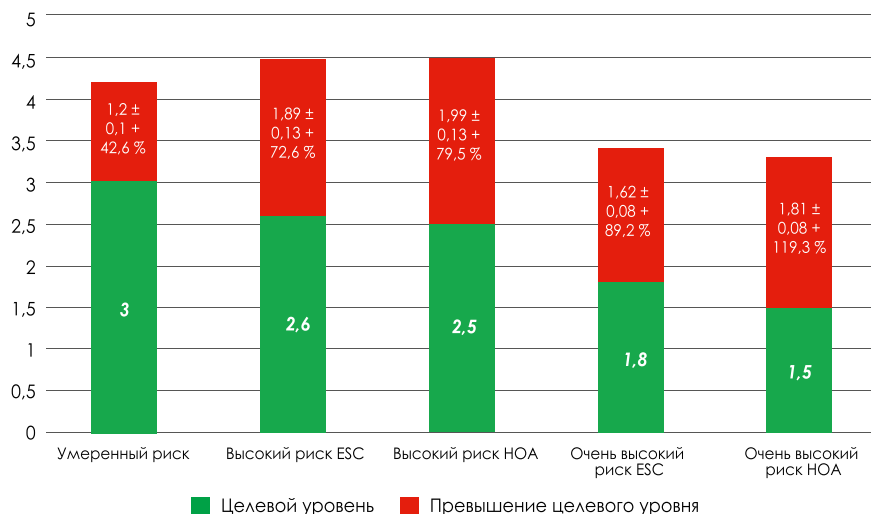


Рисунок 6. Средние абсолютные и относительные значения превышения ХС-ЛПНП целевых концентраций, рекомендованных ESC и НОА.

при применении более строгих целевых уровней сохраняется тенденция к увеличению разрыва между встречаемыми в реальной клинической практике концентрациями ХС-ЛПНП и рекомендованными по мере увеличения категории риска.

Сравнение средних значений концентрации ХС-ЛПВП в группах умеренного и высокого рисков не выявило статистически значимых различий и составляло $1,17 \pm 0,03$ и $1,22 \pm 0,05$ ммоль/л соответственно. Изучение средних уровней в группах высокого и очень высокого рисков показало достоверно более высокие значения у пациентов высокого риска: $1,22 \pm 0,05$ и $1,06 \pm 0,02$ ммоль/л соответственно ($p = 0,001$) (рис. 3). Среди пациентов умеренного риска 68 % ($n = 51$) имели оптимальную концентрацию ХС-ЛПВП, у 32 % ($n = 24$) уровень был ниже 1,0 ммоль/л [6]. У 78,9 % ($n = 30$) мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском уровень ХС-ЛПВП был оптимальным, а у 21,1 % ($n = 8$) не превышал описанного порогового значения. Пациенты с очень высоким риском в 57,1 % ($n = 101$) имели оптимальную концентрацию ХС-ЛПВП, а в 42,9 % ($n = 76$) — нет.

Оценка средних значений ТГ в группах умеренного и высокого риска не показала достоверных различий: $2,1 \pm 0,16$ и $1,97 \pm 0,17$ ммоль/л соответственно ($p = 0,59$). Средние концентрации между группами высокого и очень высокого рисков также достоверно не отличались и составляли

$1,97 \pm 0,17$ и $2,22 \pm 0,10$ ммоль/л ($p = 0,25$), 45,3 % ($n = 34$) пациентов с умеренным риском имели нормальную концентрацию ТГ, у 54,7 % ($n = 41$) она превышала 1,7 ммоль/л [6]. Среди мужчин с высоким риском 42,1 % ($n = 16$) имели оптимальную концентрацию, а 57,9 % ($n = 22$) имели повышенное значение. Уровень ТГ в группе очень высокого сердечно-сосудистого риска находился в нормальных пределах в 45,8 % ($n = 81$) случаях и был повышен у 54,2 % ($n = 96$) обследованных.

В связи с отсутствием рекомендаций по коррекции концентрации ХС-ЛПВП и ТГ в качестве первичных целей воздействия на липидный обмен в рамках профилактики сердечно-сосудистых заболеваний более детальный анализ данных липидов не осуществлялся.

Обсуждение результатов (заключение)

Изучаемые группы с различными сердечно-сосудистыми рисками были близки по возрасту, но были отмечены достоверно более высокие средние значения возраста в группе высокого риска как по сравнению с мужчинами с умеренным, так и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Стоит отметить выявленную достоверную корреляцию возраста с категорией риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Средние показатели ИМТ не были выше в группах мужчин с высоким и очень высоким риском, а анализ частоты встречаемости ожи-

рения не выявил достоверных различий по изучаемым группам, поэтому изучаемые группы можно считать достаточно однородными по данному параметру. Стоит отметить, что *отсутствие достоверных отличий в распространенности ожирения могло возникнуть по причине раз-
мера выборки в группах умеренного и высокого сердечно-сосудистого рисков.*

Более высокая частота приема статинов в группе вторичной профилактики была связана с большим распространением в ней состояний, требующих эпизодических обращений за квалифицированной медицинской помощью. В исследованиях показано, что прием статинов оказывает приблизительно равнозначное снижение относительного риска в группах как первичной, так и вторичной профилактики [6].

Значимую роль с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний имеет курение. Необходимо учитывать данный аспект при разработке комплексных программ профилактики, который, по мировым данным, является одним из наиболее эффективных с точки зрения анализа затрат и эффективности. Хорошо изучено, что наибольшее влияние курение оказывает на концентрацию ХС-ЛПВП [2]. В нашем исследовании показано, что та часть пациентов, которая прекратила курение, характеризовалась более эффективной липидснижающей терапией: такие пациенты чаще принимали статины, принимали достоверно более высокие дозы некоторых из них и в большем проценте случаев имели оптимальную концентрацию ХС-ЛПВП. Выявленная тенденция, вероятно, связана с эффективностью профилактических мероприятий и восприимчивостью конкретных пациентов к ним. По-видимому, часть пациентов, которая осознанно отказывается от курения, проявляет больше усилий, направленных на сохранение собственного здоровья: выбирает здоровый образ жизни, чаще посещает врача, имеет хорошую приверженность к лечению.

Однако, кроме групп пациентов, для которых прослеживается достижение отдельных целей профилакти-

ки, можно условно выделить группы пациентов, которые меньше других охвачены эффективным профилактическим приемом липидснижающей терапии: например, пациенты высокого риска по сравнению с группой очень высокого сердечно-сосудистого риска. Для них характерны меньшая частота приема липидснижающей терапии, меньшая частота соответствия ХС-ЛПВП целевым значениям, меньшие дозы назначенных статинов. Так, например, среди пациентов высокого риска более 90% не имели целевых уровней ХС-ЛПВП, менее 30% получали липидснижающие лекарственные препараты, при этом среднее превышение целевых уровней было высоким у этой категории мужчин: $1,89 \pm 0,13$ ммоль или $72,6 \pm 4,9\%$. Превышение, выраженное в абсолютных значениях, было максимальным как по сравнению с группами умеренного, так и очень высокого риска.

Для пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском были продемонстрированы чуть более эффективные профилактические мероприятия. Так, для них показаны более высокие средние дозы некоторых статинов (аторвастатина), средняя величина превышения ХС-ЛПВП целевых значений была чуть ниже, чем для мужчин с высоким риском, также была обнаружена достоверная корреляция между категорией риска и дозой аторвастатина. Среди всех пациентов, получавших статины, доля пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском была максимальной — 79,8% (при этом нельзя исключить влияния объема выборки в группах на данный параметр). Однако среднее превышение целевого уровня ХС-ЛПВП составляло значительные $1,62 \pm 0,08$ ммоль/л или $89,2 \pm 4,4\%$, при этом относительное превышение оказалось максимальным по сравнению с мужчинами умеренного и высокого рисков. Доля пациентов с очень высоким риском, которые не достигали рекомендованных значений, составила 84,5%. По-видимому, это связано с тем, что данная группа пациентов, которая нуждается в наиболее активных подходах к профилактике, получала лечение статинами всего лишь в 58,2% случаев. В нашем ис-

следовании обнаружена достоверная умеренная корреляция степени сердечно-сосудистого риска с частотой назначения статинов, а также выявлена достоверная обратная корреляция между категорией сердечно-сосудистого риска и достижением целевых значений ХС-ЛПВП ($r = -0,219$; $p < 0,001$), что также свидетельствует о недостаточном применении липидснижающей терапии у пациентов высокого риска. Уровень ХС-ЛПВП, который независимо ассоциирован с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [15], был в соответствии с мировыми данными достоверно более низким у данной категории мужчин.

К возможным причинам недостаточной эффективности мероприятий, направленных на достижение рекомендованных значений ХС-ЛПВП, которые проявляются в значительном количестве пациентов, не имеющих целевых уровней, и в значительном превышении средних концентраций ХС-ЛПВП над ними, по-видимому, относятся неполный охват липидснижающей терапией и прием недостаточных доз лекарственных препаратов. Усугубление разрыва между фактическими значениями ХС-ЛПВП и рекомендованными становится более угрожающим при применении более строгих целевых уровней (рекомендованных НОА).

К возможным элементам, влияющим на проведение эффективной липидснижающей терапии, могут относиться различные факторы (рис. 7). На наш взгляд, вероятными препятствиями могут быть медицинские противопоказания, а также факторы, связанные как с врачебной деятельностью, так и поведением пациентов. Влияние медицинского компонента, возможно, заключается в недостаточной мотивации пациента врачом на длительный прием липидснижающей терапии, в опасении медицинским работником развития нежелательных реакций или в недостаточной информированности о показаниях к назначению такой терапии и (или) рекомендованных целевых уровнях. При этом стоит отметить, что в нашем анализе не зафиксированы случаи наличия указаний в первичной медицинской

документации о непереносимости или плохой переносимости статинов. Согласно литературным данным, статины обычно хорошо переносятся [6]. К наиболее частым и клинически значимым нежелательным реакциям относятся симптомы, связанные с мышцами [16], частота возникновения которых составляет приблизительно 5% [17]. Повреждение печени характеризуется повышением аланиновой аминотрансферазы (АЛТ), умеренное повышение которой регистрируется у 0,5–2,0% пациентов, при этом клинически значимым считается повышение более чем в три раза превышающее верхнюю границу нормы. В связи с крайне редким развитием на этом фоне печеночной недостаточности обычное мониторирование АЛТ в процессе лечения более не рекомендуется [6, 18]. Существуют данные об увеличении риска развития сахарного диабета у пациентов, принимающих статины, однако абсолютный риск увеличивается всего лишь на 0,2% [6]. Негативные эффекты статинов на функцию почек к настоящему времени не нашли подтверждения [19]. Выявлена взаимосвязь между приемом статинов и увеличением частоты выявления протеинурии, которая связана с канальцевой реабсорбцией и не затрагивает клубочковую фильтрацию [20].

Со стороны пациентов возможными причинами являются неявка на прием для получения рекомендации или несоблюдение ранее полученных рекомендаций. Вероятно, пациенты не придерживаются врачебных назначений в связи с отсутствием возможности приобретения лекарственных препаратов, из-за личных убеждений в отношении приема данных медикаментов или по другим причинам.

На основании полученных данных можно с уверенностью констатировать, что и в настоящее время в условиях более высокой доступности медицинской помощи и лекарственного обеспечения продолжает отмечаться тенденция неполного охвата лечением и недостаточной эффективности проводимой профилактической липидснижающей терапии. Выявленный в нашей работе тренд имеет глобальный характер, который продемонстрирован



Рисунок 7. Возможные причины недостаточной эффективности липидснижающей терапии.

в ряде крупных исследований, в том числе EUROASPIRE III, EURICA, однако результаты проведенного анализа свидетельствуют о крайне низкой достигаемости главной цели — нахождения ХС-ЛПНП в рекомендованных рамках, особенно у популяций пациентов, крайне в этом нуждающихся — нуждающиеся во вторичной профилактике, группы высокого и очень высокого относительного рисков сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы

Очевидно, что существующая стратегия воздействия на липидный обмен в рутинной клинической практике требует корректив с целью более эффективного снижения ХС-ЛПНП в общей популяции. Без проведения весьма агрессивной кампании среди пациентов и врачебного сообщества для формирования ментальной доминанты о необходимости достижения целевого уровня ХС-ЛПНП надежды на серьезное улучшение ситуации с профилактикой ССЗ и достижение массового активного долголетия представляются утопическими и нереализуемыми. По большому счету в настоящее время необходимо вести речь о комплексе мероприятий (социальных, образовательных, медицинских) для изменения липидного профиля наших граждан.

Рациональными способами оптимизации сердечно-сосудистого риска могли бы стать мероприятия, влияющие на возможные причины недостаточного полного охвата и недостаточной эффективности липидснижающей терапии как на ятрогенный фактор,

так и на фактор пациента. По сравнению с низким охватом лечения, низкой эффективности проводимой терапии подвержены большее количество требующих ее пациентов, и она имеет значительно меньше причин. Наиболее явной из них является недостаточная информированность врачей о целевых концентрациях ХС-ЛПНП.

Учитывая большой абсолютный и относительный разрыв между рекомендованным целевым уровнем ХС-ЛПНП и его фактическими значениями в группах пациентов, принимающих статины, можно констатировать, что назначаемые дозы препаратов оказываются недостаточно эффективными. Также, принимая во внимание хорошую переносимость и низкую вероятность нежелательных реакций при приеме статинов, можно сделать вывод о необходимости инициирования терапии в группах высокого и очень высокого рисков сердечно-сосудистых заболеваний сразу с максимальных или субмаксимальных доз (кроме пациентов, которым необходима титрация дозы в случае ранее зафиксированной непереносимости, миопатии, сниженной функции почек, печени или другого известного ограничения к применению).

Дополнительно также целесообразно обсудить изменения правил формулировки клинического диагноза с целью указания в нем целевого уровня ХС-ЛПНП. Данное изменение, вероятно, значительно улучшит комплаенс со стороны пациентов, а также будет дополнительно обращать внимание врачей на необходимость достижения оптимальных концентраций.

Список литературы

- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PWF. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889–934.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016 Aug 1; 37(29): 2315–2381.
- С. А. Бойцов, Н. В. Погосова, М. Г. Бубнова, О. М. Драпкина, Н. Е. Гаврилова, Р. А. Еганян, А. М. Калинина, Н. С. Карамнова, Ж. Д. Кобалава, А. В. Концевая, В. В. Кухарчук, М. М. Лукьянов, Г. Я. Масленикова, С. Ю. Морцевич, В. А. Метельская, А. Н. Мешков, Р. Г. Оганов, М. В. Попович, О. Ю. Соколова, О. Ю. Сухарева, О. Н. Ткачева, С. А. Шальнова, М. В. Шестакова, Ю. М. Юферева, И. С. Явелов. Кардиоваскулярная профилактика 2017.
- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1209–1227.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njøstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmssen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun; 24 (11): 987–1003.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Z, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Verschuren WMM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL, Cooney MT. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14; 37 (39): 2999–3058.
- Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, et al. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol ≤ 50 mg/dl with rosuvastatin the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57 (16): 1666–75.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (5): 485–94.
- Д. М. Аронов, Г. Г. Арабидзе, Н. М. Ахмеджанов, Т. В. Балахонова, О. Л. Барбараш, С. А. Бойцов, М. Г. Бубнова, М. И. Воевода, А. С. Галявич, В. С. Гуревич, А. Д. Денисенко, О. М. Драпкина, Д. В. Дупляков, М. В. Ежов, С. Я. Ерегин, Р. С. Карпов, Ю. А. Карпов, Н. А. Козиолова, Г. А. Коновалов, В. О. Константинов, Е. Д. Каосмачева, В. В. Кухарчук, А. И. Мартынов, Д. В. Небиеридзе, С. Н. Покровский, Ю. И. Рагино, И. В. Сергиенко, В. В. Скибицкий, О. Г. Смоленская, И. Е. Чазова, С. В. Шалаев, С. А. Шальнова, И. И. Шапошник. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения Атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. 2017.
- Thomas F, Wayne Jr. Defining the Role of PCSK9 Inhibitors in the Treatment of Hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016 Apr; 16 (2): 83–92.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Apr; 16 (2): 121–37.
- Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, Massó-González EL, Jiménez FJ, Perk J, Steg PG, De Backer G, Rodríguez-Artalejo F. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *Eur Heart J*. 2011 Sep; 32 (17): 2143–52.
- Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010 Feb 16; 121 (6): 750–8.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000; 894: I–XII, 1–253.
- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovane PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345–1361.
- Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2015; 36: 2446–2453.
- Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, Chipkin S, Pescatello LS, Simpson K, White CM, Thompson PD. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 2013; 127: 96–103.
- Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10: 264–271.
- Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Perkovic V, Johnson DW, Nigwekar SU, Hegbrant J, Stripoli GF. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD005019.
- Vit DG. Statins and proteinuria. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 351–357.
- Гордиенко А. В., Никитин А. Э., Яковлев В. В. особенности нарушений липидно-холестеринового обмена у мужчин молодого и среднего возраста с первичным и повторным инфарктом миокарда. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2009. № 3 (27). С. 7–10.
- Никитин А. Э., Тыренко В. В., Мазур А. Ф., Самцов А. В., Гриневич В. Б., Гордиенко А. В., Блохин М. П., Кунаков Ю. И., Беляев Н. В., Шербина Н. Н., Божченко А. А. Совершенствование образовательных технологий и методик обучения в системе послевузовского и дополнительного образования в военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2010. № 4 (32). С. 222–230.
- Долгушев Д. А., Свистов А. С., Никитин А. Э., Рыжман Н. Н., Сухов В. Ю., Воронин С. В., Алферов П. К., Алферов С. П. Выбор антигиперлипидемической терапии с учетом взаимосвязи между показателями перфузии миокарда, динамикой течения хсн и стенокардии напряжения у больных со стабильными формами ИБС. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2010. Т. 3. № 2. С. 25–28.
- Белевитин А. Б., Шелепов А. М., Савченко И. Ф., Никитин А. Э. Основные направления в развитии специализированной медицинской помощи в вооруженных силах Российской Федерации. *Военно-медицинский журнал*. 2009. Т. 330. № 12. С. 15–23.
- Артунян Е. Г., Макеев П. Г., Никитин А. Э., Рыжман А. С. Оценка функционального состояния миокарда у больных с острым крупноочаговым инфарктом миокарда после проведенного тромболизиса. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2009. № 3 (27). С. 110–113.
- Алферов С. П., Свистов А. С., Никитин А. Э., Рыжман Н. Н., Резван В. В., Воронин С. В., Долгушев Д. А. Взаимосвязь между показателями перфузии миокарда, течением хсн и функциональным классом стенокардии у пациентов, перенесших острый коронарный синдром без стойкого подъема сегмента ST. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2009. № 1 (25). С. 14–18.
- Филиппов В. Ю., Никитин А. Э., Тыренко В. В., Филиппов А. Е., Свистов А. С. Суточное мониторирование ЭКГ и нагрузочные пробы в диагностике безболевой ишемии миокарда и больных ИБС. *Вестник аритмологии*. 2002. № 27. С. 83.
- Яловец А. А., Никифоров В. С., Филиппов В. Ю., Никитин А. Э., Свистов А. С. Нарушения ритма сердца при коронарной недостаточности и их связь с ишемией миокарда. *Вестник аритмологии*. 2004. № 35 1. С. 105.
- Филиппов В. Ю., Никитин А. Э., Свистов А. С., Белевитин А. Б., Тыренко В. В., Коханский М. Е., Морозов С. А. Сравнительная характеристика аритмической активности у больных ИБС до и после реваскуляризации миокарда. *Вестник аритмологии*. 2002. № 28. С. 29–32.
- Аверин Е. Е. Влияние торасемиды на гипертрофию миокарда левого желудочка. *Журнал сердечная недостаточность*. 2012. Т. 13. № 3. С. 158–161.
- Аверин Е. Е., Лопатин Ю. М., Деларю В. В. Реабилитация кардиохирургических больных в России: медицинские, социальные, психологические и правовые аспекты. *Журнал сердечная недостаточность*. 2012. Т. 13. № 1. С. 40–45.
- Чернова С. И., Аверин Е. Е. Прогностическая значимость повышения уровней цитокинов и эмоциональных нарушений у больных ишемической болезнью сердца. *Фарматека*. 2010. № 13. С. 109–111.
- Аверин Е. Е., Чернова С. И., Зборовская И. А. Сердечно-сосудистое ремоделирование, повышение уровней провоспалительных цитокинов и иммунные реакции на коллаген у больных хронической сердечной недостаточностью и депрессией. *Вестник новых медицинских технологий*. 2010. Т. 17. № 2. С. 96–98.
- Компаниец О. Г., Аверин Е. Е. Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертонической болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. *Системные гипертензии*. 2013. Т. 10. № 1. С. 62–65.
- Чернова С. И., Аверин Е. Е. Депрессия и цитокиновая активация у больных ишемической болезнью сердца с многососудистым поражением коронарного русла. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2010. № 6. С. 4–8.
- Чернова С., Аверин Е., Зборовская И. А. Взаимосвязь воспалительных медиаторов и тяжести депрессии с атеросклеротическими поражениями при артериальной гипертензии. *Врач*. 2010. № 5. С. 75–76.
- Аверин Е. Е. Опыт применения таурина на этапе реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств. *Журнал сердечная недостаточность*. 2014. Т. 15. № 4 (85). С. 224–231.
- Averin E. Use of taurine during rehabilitation after cardiac surgery. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2015. Т. 803. С. 637–649.
- Плохов В. Н., Чернова С. И., Аверин Е. Е., Зборовская И. А. Активация цитокиновой системы и изменение показателей самочувствия-активности-настроения, как факторы, влияющие на развитие сердечно-сосудистых

- осложнений у работников железнодорожного транспорта. Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17. № 2. С. 136–138.
40. Аверин Е. Е. Социально-правовые аспекты реабилитации кардиологических пациентов. Врач. 2010. № 7. С. 19–22.
 41. Чернова С. И., Аверин Е. Е. Изменения морфофункциональных параметров сердца, иммунологические и эмоциональные нарушения у больных сердечной недостаточностью. Журнал сердечная недостаточность. 2010. Т. 11. № 4. С. 216–217.
 42. Аверин Е. Е., Апухтин А. Ф., Деларю В. В. Реабилитация пациентов кардиохирургического профиля: критическая оценка социально-правовой базы. Юристъ — Правовед. 2010. № 4. С. 42–44.
 43. Барышникова Г. А., Аверин Е. Е. Альдостерон при артериальной гипертензии: новые терапевтические возможности. Consilium Medicum. 2013. Т. 15. № 10. С. 18–23.
 44. Барышникова Г. А., Аверин Е. Е. Применение диуретиков при артериальной гипертензии: преимущества торасемида. Эффективная фармакотерапия. 2013. № 33. С. 24–32.
 45. Аверин Е. Е. Социальные возможности реабилитации. В мире научных открытий. 2010. № 3–4. С. 130.
 46. Аверин Е. Е. Социально значимые различия реабилитации кардиохирургических центров. В мире научных открытий. 2010. № 3–4. С. 131.
 47. Аверин Е. Е. Безопасность торасемида в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного перекрестного исследования. Медицинский совет. 2016. № 13. С. 81–84.
 48. Аверин Е. Е. Безопасность комплексной терапии хронической сердечной недостаточности: результаты рандомизированного, перекрестного исследования бастион. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2016. Т. 4. № 11. С. 40–46.
 49. Никитин И. Г. Преподаватель и медицинское образование. Медицинское образование и профессиональное развитие. 2012. № 4, стр. 27–51.
 50. Никитин И. Г. Система организации здравоохранения в Российской Федерации: необходимость реализации новой идеологии. Здравоохранение. 2015. № 7, стр. 7–16.
 51. Никитин И. Г., Вялков А. И., Каракулина Е. В., Гурова А. А., Воробьев П. А., Тюрин И. В., Комлева Г. Л., Нерсисян М. Ю., Максимова Л. В. Аудит номенклатуры медицинских услуг. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2015. № 3, стр. 16–24.
 52. Никитин И. Г., Алиева А. М., Стародубова А. В., Гогова Л. М., Громова О. И., Байкова И. Е., Ахмедова М. Ф., Кисляков В. А., Лукьянчук А. Е., Ковтюх И. Е. Диагностическая и прогностическая значимость натрийуретических пептидов у кардиологических больных. Лечебное дело. 2016. № 3, с. 78–84.
 53. Никитин И. Г., Резник Е. В., Лазарев В. А., Перснова Е. Д., Комиссарова М. С., Саликов А. В. Кардиоренальный синдром у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом. VI Евразийский конгресс кардиологов. Тезисы докладов. 2018. С. 106–107.
 54. Никитин И. Г., Резник Е. В., Гаврилов Ю. В. Алгоритм ведения пациентов с острой сердечной недостаточностью. Архив внутренней медицины. 2018. № 4, том 8, стр. 247–260.
 55. Никитин И. Г., Джигоева О. Н., Орлов Д. О., Резник Е. В., Родоман Г. В. Современные принципы снижения периоперационных осложнений при внесердечных хирургических вмешательствах. РМЖ (Кардиология). 2018. № 6 (1), с. 33–42.
 56. Никитин И. Г., Резник Е. В. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у малообильных пациентов. Справочник поликлинического врача. 2018. № 3, с. 6–16.
 57. Никитин И. Г., Баймуханов А. М., Хамнагадаев И. А., Гендлин Г. Е. Нарушение диастолической функции сердца при фибрилляции предсердий. Российский медицинский журнал. 2017. 23 (2), с. 101–106.
 58. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Алексеева Е. М., Дадашова Э. Ф., Захарова И. И., Варенцов С. И. Практика ведения больных с фибрилляцией предсердий: реальная ситуация на примере Московского регистра в период 2009–2015 гг. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2017. 16 (1), с. 73–80.
 59. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Дадашова Э. Ф., Алексеева Е. М., Заиграев И. А. Профилактика тромбозов и тромбоэмболических событий у больных с фибрилляцией предсердий в амбулаторных и стационарных условиях: изменения в реальной практике г. Москвы в 2009–2015 гг. Всероссийская научно-практическая конференция «Боткинские чтения». Сборник научных статей конференции. 2017. 23: 178–179.
 60. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Дадашова Э. Ф., Алексеева Е. М., Заиграев И. А. Динамика применения антиромботических препаратов у больных с фибрилляцией предсердий: собственные данные и обзор отечественных регистров. Российский медицинский журнал. 2017. Том XXIII, № 3, стр. 116–126.
 61. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Алексеева Е. М., Дадашова Э. Ф., Анисимова А. В. Частота перенесенных нарушений мозгового кровообращения у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. 2017. Том 117, Выпуск 2. Инсульт, № 3; с. 3–10.
 62. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Дадашова Э. Ф., Алексеева Е. М., Заиграев И. А. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек: коррекция лечения. Терапия. 2017. № 2 (12), том 3, с. 3–14.
 63. Никитин И. Г., Мелехов А. В., Гендлин Г. Е., Дадашова Э. Ф., Мацокин И. С. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий: желаемое и действительное. Уральский медицинский журнал. 2017. № 9, том 153, с. 30–36.
 64. Никитин И. Г., Баймуханов А. М., Гендлин Г. Е., Хамнагадаев И. А., Термосов С. А., Ильин И. А. Диастолическая дисфункция левого желудочка при эндоваскулярном лечении фибрилляции предсердий у больных с сохраненной фракцией изгнания. Кардиология. 2017. № 57 (52), с. 331–336.
 65. Ойоткинова О. Ш., Дедов Е. И. Дислипидемия и ассоциированные метаболические заболевания. Архив внутренней медицины. 2011. № 1. С. 67–73.
 66. Ойоткинова О. Ш., Баранов А. П., Дедов Е. И., Корниенко Е. А., Кушнарева Ю. Б. Гемореологические показатели крови у больных ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика; Специальный выпуск. 2015. С. 27б.
 67. Ойоткинова О. Ш., Дедов Е. И., Никулин А. И., Шкловский Б. А., Ворсин О. Э., Серебренников В. Н. Роль гемореологических нарушений в развитии острого коронарного синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8. № 4 § 2. С. 9а–9.
 68. Руда М. Я., Кузьмин А. И., Меркулова И. Н., Самко А. Н., Меркулов Е. В., Созыкин А. В., Акашева Д. У. Спонтанная реперфузия артерии, ответственной за развитие инфаркта, у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Терапевтический архив. 2009. Т. 81. № 5. С. 20–29.
 69. Самко А. Н., Беленков Ю. Н., Батыралиев Т. А., Першуков И. В., Ниязова-Карбен З. А., Серчелик А., Каленич О., Караус А., Гюлер Н., Эрэнучу Б., Кадаифчи С., Темомгулари А., Озгуль С., Акгуль Ф., Левицкий И. В., Беснили Ф., Созыкин А. В., Арфуль Ф., Жамгырчиев Ш. Т., Тиряжи Б. Эффективность и безопасность использования коронарного стента таис: результаты 9-месячного многоцентрового исследования. Терапевтический архив. 2003. Т. 75. № 8. С. 12–17.
 70. Самко А. Н., Першуков И. В., Батыралиев Т. А., Ниязова-Карбен З. А., Каленич О., Караус А., Гюлер Н., Эрэнучу Б., Кадаифчи С., Темомгулари А., Озгуль С., Акгуль Ф., Левицкий И. В., Созыкин А. В., Беснили Ф., Арфуль Ф., Жамгырчиев Ш. Т., Серчелик А., Шенгул Х., Данияров Б. С. Ближайшие и отдаленные исходы после имплантации коронарного стента EPHEOS у больных стабильной или нестабильной стенокардией. Терапевтический архив. 2003. Т. 75. № 4. С. 47–51.
 71. Кичин В. В., Созыкин А. В., Юрищев А. Ю., Бадиков Э. Ф., Лобода А. А. Отдаленные результаты стентирования пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и сопутствующим сахарным диабетом II типа стентами с лекарственным покрытием «ЗОТАРОЛИМУС». Диагностическая и интервенционная радиология. 2015. Т. 9. № 1. С. 46–52.
 72. Созыкин А. В., Широков Р. О., Меркулов Е. В., Жамгырчиев Ш. Т., Самко А. Н. Проспективный регистр первичных чрескожных коронарных вмешательств у больных острым инфарктом миокарда. Вестник рентгенологии и радиологии. 2007. № 3. С. 5.
 73. Меркулов Е. В., Самко А. Н., Ширяев А. А., Левицкий И. В., Созыкин А. В. Многососудистая ангиопластика и коронарное шунтирование: сравнение непосредственных и отдаленных результатов. Международный журнал интервенционной кардиологии. 2005. № 7. С. 69–70.
 74. Буза В. В., Карпов Ю. А., Самко А. Н., Левицкий И. В., Созыкин А. В., Лопухова В. В., Букина О. С. Отдаленные клинические результаты стентирования: сравнение голометаллических стентов и стента «сайфер». Международный журнал интервенционной кардиологии. 2008. № 14. С. 21–21а.
 75. Созыкин А. В., Кичин В. В., Юрищев А. Ю., Лобода А. А. Применение метода эндоваскулярной эмболизации сосудистым окклюдером артерии, питающей ювенальную ангиофиброму, и его влияние на уровень операционной кровопотери при проведении эндоваскулярной резекции опухоли. Международный журнал интервенционной кардиологии. 2014. № 39. С. 20–24.
 76. Созыкин А. В., Рыбкина Г. В., Смирнова Я. С., Самко А. Н. Динамика электрокардиографии у больных с острым коронарным синдромом после первичной ангиопластики в зависимости от времени ее проведения. Кардиологический вестник. 2008. Т. 3. № 1 (15). С. 28–34.
 77. Созыкин А. В., Самко А. Н., Широков Р. О., Меркулов Е. В., Жамгырчиев Ш. Т., Руда М. Я. Возможность чрескожных коронарных вмешательств, облегченных фармакологической реперфузией у больных острым инфарктом миокарда. Диагностическая и интервенционная радиология. 2007. Т. 1. № 4. С. 39–50.
 78. Свистов А. С., Филиппов А. Е., Никифоров В. С., Никитин А. Э. Ишемическая болезнь сердца: диагностика и лечение жизнеспособного миокарда. Санкт-Петербург, 2004.
 79. Никитин А. Э., Гришаев С. Л., Свистов А. С., Никифоров В. С. Электрическая нестабильность миокарда: причины, диагностика, лечение. Санкт-Петербург, 2010.
 80. Бовтюшко П. В., Шморган Т. С., Филиппов А. Е., Никитин А. Э., Зубенко А. И. Влияние профилактических мероприятий на функцию эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией. Вестник Российской военной-медицинской академии. 2009. № 4 (28). С. 148–151.



Современные подходы к разработке программ реабилитации когнитивных функций для людей пожилого возраста в условиях лечения в центре неврологии с восстановительным лечением

Д. Н. Ефремова, к. псих. н., доцент¹, медицинский психолог^{2,3}

¹Кафедра нейро- и патопсихологии ФГБОУ ВО «Российский государственный гуманитарный университет» Минобрнауки России, г. Москва

²Центр неврологии с восстановительным лечением ФГБУЗ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук, г. Москва

³ФГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н. А. Алексеева» Департамента здравоохранения г. Москвы

Modern approaches to development of programs for rehabilitation of cognitive functions for elderly in conditions of treatment in centre of neurology with rehabilitation treatment

D. N. Efremova

Russian State University for the Humanities, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Psychiatric Clinical Hospital No. 1 n.a. N. A. Alekseev; Moscow, Russia

Резюме

Представлено краткое содержание и результаты апробации комплексной программы восстановления когнитивных функций у людей пожилого возраста. Определение подходов к разработке программ реабилитации когнитивных функций для людей пожилого возраста в условиях лечения в стационарном отделении задает вектор и сущность новой стратегии комплексной реабилитации. Своевременное осуществление комплексных реабилитационных мероприятий (сочетание лечебного и восстановительного воздействия) в отношении состояния уровня когнитивных функций у людей пожилого возраста помогает повысить их уровень адаптации и качество жизни, расширить навыки применения полученного информационного и энергетического ресурса для достижения социальной и духовной самореализации.

Ключевые слова: деменция, когнитивные нарушения, синдром мягкого когнитивного снижения, реабилитация, пожилой возраст, пожилые люди.

Summary

A summary of the results of testing a comprehensive program for the restoration of cognitive functions in the elderly is presented. The definition of approaches to the development of programs for the rehabilitation of cognitive functions for the elderly in the inpatient unit sets the vector and essence of the new comprehensive rehabilitation strategy. Timely implementation of comprehensive rehabilitation measures (a combination of therapeutic and restorative effects) regarding the state of the level of cognitive functions in elderly people helps to improve their level of adaptation and quality of life, expand skills in applying the information and energy resources obtained to achieve social and spiritual self-realization.

Key words: dementia, cognitive impairment, syndrome of mild cognitive impairment, rehabilitation, old age, the elderly.

В настоящее время в мировой медицинской практике отмечается тенденция к интеграции различных оздоровительных и реабилитационных систем. Актуальность проблемы обусловлена задачами совершенствования комплексных (терапии и немедикаментозных технологий) методов восстановления и укрепления когнитивной сферы пожилого человека путем расширения адаптационных возможностей организма.

Когнитивные нарушения выявляются примерно у 25 % людей пожилого возраста, в том числе у 6–8 % диагностируется деменция, а у 16–19 % — умеренные когнитивные нарушения. Падение работоспособности, быстрая утомляемость, эмоциональная неустойчивость и истощаемость нервно-психических процессов как

проявления старческой астении в большинстве случаев приводят к снижению адаптивных возможностей к актуальным жизненным условиям и понижению качества жизни соответственно [1, 4, 6, 7].

В отечественной литературе англоязычный термин *mild cognitive impairment* (MCI) можно перевести как «мягкое когнитивное снижение». Нарушение, характеризующееся снижением памяти, трудностью обучения, сниженной способностью концентрироваться на выполнении какой-либо задачи на длительное время. Часто имеет место выраженное ощущение психической усталости при попытке решить умственную задачу, обучение новому представляется субъективно трудным даже когда объективно оно успешно [2, 3].

Наиболее эффективной мерой по предупреждению дальнейшего прогрессирования заболевания, особенно на раннем этапе его развития, является согласно современным воззрениям обязательное включение в систему реабилитации немедикаментозных технологий [1, 8, 9].

Опора на современные подходы при разработке программы реабилитации когнитивной сферы при мягком когнитивном снижении и применение принципа управления сложно организованными системами позволили аккумулировать разрозненные психологические, нейропсихологические, психотерапевтические тренинги, медикаментозное сопровождение и режим пребывания в условиях отделения дневного пребывания в единый комплекс.

Результатом применения принципов биопсихосоциального подхода является наличие в системе реализации реабилитационной программы ряда факторов (технологий, методик), повышающих осознанность самим пациентом процессов, которым подвержен его организм, на соматическом, психоэмоциональном, физическом уровнях. Суммирующий эффект взаимодействия двух или более факторов, характеризующийся тем, что их действие существенно превосходит эффект каждого отдельного компонента в виде их простой суммы (в нашем случае, например, присоединение нейропсихологических тренингов к лечебному процессу и т.д.).

Апробация реабилитационной программы проходила на базе Центра неврологии и восстановительного лечения ЦКБ РАН (заведующий М. А. Шомахов) в 2016–2018 годах. С участниками реабилитационной программы проводится первичное собеседование с врачом, медицинские психологи проводят индивидуальное патопсихологическое исследование и мотивационную беседу по выделению индивидуально значимых целей и мишеней реабилитационного воздействия.

Группы участников реабилитационного процесса формируются с учетом возрастных, когнитивных, поведенческих особенностей личности.

Цель реабилитационной программы: предупреждение распада и восстановление когнитивных функций, повышение уровня состояния когнитивных функций у людей пожилого возраста с мягким когнитивным снижением, готовность к восприятию новой информации, структурирование иерархии потребностей и мотивов взаимодействия с окружающим социумом.

Программу реабилитации когнитивных (интеллектуальных) функций составили специально адаптированные психологические, психотерапевтические блоки, учитывающие нейропсихологические принципы системной динамической организации головного мозга, возрастные особенности здоровья и личности пожилого человека с мягким когнитивным снижением.

Каждый тренинг программы реабилитации состоит из 6–10 занятий (занятие длится 50–60 минут). Все составляющие программы проводятся

в групповом режиме. Группы закрытые. Наполняемость группы — 8–10 человек.

По нашему мнению, расширение представлений о работе головного мозга, о тесной взаимосвязи процессов памяти с другими психическими процессами позволяет задать участникам вектор — мотивацию на целенаправленное участие в программе, что позволяет каждому пациенту совершить собственный мотивационный выбор. В ходе тренинга закладываются навыки бесконфликтного общения с окружающими (в социуме). Пациенты обучаются стратегиям совладающего поведения при сложных (трудных) жизненных ситуациях. В программу тренинга включен комплекс занятий, способствующий активизации локальных центров головного мозга, обеспечивающих нейроорганизацию восстанавливаемой способности. Особое внимание уделяется формированию навыков произвольного запоминания и воспроизведения информации (визуальной, аудиальной). Весь комплекс реабилитационных тренингов направлен на обеспечение интеграции локальных процессов в целостную психическую функцию (память, мышление, внимание).

Таким образом, сущность новой стратегии формирования реабилитационного цикла (как в условиях стационара, так и в амбулаторном режиме) для людей пожилого возраста с мягким когнитивным снижением (программы реабилитации) — в выборе соответствующих подходов и технологий, которые усиливают эндогенные восстановительные процессы, содействуют активизации пластичности структур мозга.

Выводы

1. Пребывание пациента в условиях напряженного влияния лечебного процесса целесообразно комбинировать с организованным реабилитационным процессом.
2. Разработанная программа реабилитации когнитивных функций опирается на фундаментальные принципы нейропсихологического восстановительного обучения и современные подходы, разработанные в области восстановительной медицины.
3. В заданные поведенческие алгоритмы реабилитационного про-

цесса целесообразно интегрировать упражнения, ориентированные на оптимизацию произвольной саморегуляции, комплайенса и ответственного отношения к планированию посещений реабилитационных мероприятий в амбулаторном режиме, для поддержания оптимального уровня состояния здоровья.

Заключение

Своевременное осуществление комплексных реабилитационных мероприятий (сочетание лечебного и восстановительного воздействия) в отношении людей пожилого возраста повышает уровень адаптации и качество жизни, расширяет информационный и энергетический ресурс, позволяющий снизить риск развития эмоциональных нарушений у людей с неврологической симптоматикой в пожилом возрасте. Определение подходов к разработке программ реабилитации когнитивных функций для людей пожилого возраста в условиях медико-реабилитационного отделения задает вектор и сущность новой стратегии комплексной реабилитации.

Список литературы

1. Анцыферова Л. И. Психология старости: особенности развития личности в период поздней взрослости. // Психол. журнал. Том 22. № 3. 2001.
2. Гаврилова С. И. Деменция // Руководство по гериатрической психиатрии / Под ред. С. И. Гавриловой. М.: Пульс, 2014. С. 23–145.
3. Гаврилова С. И., Калын Я. Б. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения (клинико-эпидемиологическое исследование) // Вестник РАМН. 2002. Т. 9. С. 15–20.
4. Гехт И. А. Организация методико-социальной помощи пожилым и старым людям // Проблемы социальной гигиены. 2001.
5. Ефремова Д. Н. Психологическая реабилитация людей пожилого возраста // Евразийский союз ученых. 2016. № 1–4. С. 130–133.
6. Королькова Т. Н. Современные теории старения человека: Обзор. // Вестник дерматологии и венерологии. 2001.
7. Полищук Ю. И. Баранская И. В. Разрушение высших личностных смыслов как важный фактор развития невротических расстройств в позднем возрасте. // Клиническая геронтология. 2001. № 5. С. 17–21.
8. Gao X., Deng-Bryant Y., Cho W. et al. Selective death of newborn neurons in hippocampal dentate gyrus following moderate experimental traumatic brain injury // J. Neurosci Res. — 2008. — Vol. 86. — № 10. — P. 2258–2270.
9. Talassi E. et al. Effectiveness of a cognitive rehabilitation program in mild dementia (MD) and mild cognitive impairment (MCI): a case control study // Arch. Gerontol. Geriatrics. 2007. Vol. 44. С. 391–399.



Показатели окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и шаперонной активности в зависимости от длительности ишемической болезни сердца

Ю. А. Котова, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии
А. А. Зуйкова, д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии
А. Н. Пашков, д.б.н., проф., зав. кафедрой биологии
Н. В. Страхова, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии
О. Н. Красноруцкая, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко»
Минздрава России, г. Воронеж

Indicators of oxidative stress, endothelial dysfunction and chaperone activity, depending on duration of coronary heart disease

Yu. A. Kotova, A. A. Zuykova, A. N. Pashkov, N. V. Strakhova, O. N. Krasnorutskaya
Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

Резюме

Цель исследования. Изучение изменения в сыворотке крови показателей окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и шаперонной активности у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от длительности течения основного заболевания. Материалы и методы. В исследование включен 161 пациент, они были разделены на группы по длительности течения заболевания: I группа — пациенты со стажем заболевания 5 и менее лет; II группа — пациенты со стажем ИБС от 5 до 10 лет; III группа — пациенты, страдающие ИБС от 10 до 15 лет; IV группа — с длительностью ИБС от 15 до 20 лет; V группа — длительность ИБС от 20 до 25 лет; VI группа — с длительностью ИБС более 25 лет. Результаты исследования. При сравнении изучаемых показателей от длительности течения заболевания также установлены достоверные различия между всеми группами по показателями активности супероксиддисмутазы, шаперонной активности, окисленных модифицированных белков нейтрального характера. По уровню гомоцистеина значимых различий получено не было. Полученные результаты свидетельствуют о выраженности процессов свободнорадикального окисления, их усиления из-за снижения шаперонной активности, а также об истощении антиоксидантных сил. Установлены достоверные корреляционные связи как во всей выборке пациентов, так и в каждой группе в отдельности между длительностью течения заболевания и показателями шаперонной активности, активности супероксиддисмутазы, показателями окислительной модификации белков.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, окислительный стресс, шаперонная активность, эндотелиальная дисфункция.

Summary

Objective. The aim of the study was to study changes in serum parameters of oxidative stress, endothelial dysfunction and chaperone activity in patients with coronary artery disease, depending on the duration of the underlying disease. Materials and methods. The study included 161 patients who are divided into groups by the duration of the disease: 1st group — patients with experience of the disease 5 years or less; 2nd group — patients with experience of IHD from 5 to 10 years; 3rd group — patients suffering from IHD more than 10 years and up to 15 years; 4th group — with duration of IHD from 15 to 20 years; 5th group — the duration of IHD from 20 to 25 years; 6th group — with a duration of IHD more than 25 years. Research results. When comparing the studied parameters from the duration of the disease course, significant differences between all groups were also established in terms of superoxide dismutase activity, chaperone activity, oxidized modified neutral proteins. There were no significant differences in homocysteine levels. The results obtained indicate the severity of free radical oxidation processes, their strengthening due to the decrease in chaperone activity, as well as the depletion of antioxidant forces. Significant correlations were established both in the entire sample of patients and in each group separately between the duration of the disease and the parameters of chaperone activity, superoxide dismutase activity, and the indicators of oxidative modification of proteins.

Key words: coronary heart disease, oxidative stress, chaperone activity, endothelial dysfunction.

Введение

В структуре сердечно-сосудистых заболеваний ведущее место занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), распространенность и смертность от осложнений которой остаются высокими на территории Российской Федерации [1, 2]. Патоморфологической основой ИБС является коронарный атеросклероз [3]. В последние годы во многих зарубежных и российских публикациях подчер-

кивается комплексный характер развития атеросклероза. В атерогенезе все большее значение отводится дислипотеинемии, процессам окисления, воспаления, эндотелиальной дисфункции [4–7].

Нарушением баланса между факторами релаксации и констрикции и является эндотелиальная дисфункция. Существуют ряд факторов риска, которые доказанно влияют на разви-

тие атеросклероза, также оказывают действие на формирование эндотелиальной дисфункции [8].

Одним из таких факторов является гомоцистеин. Гомоцистеин оказывает прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, стимулирует тромбообразование, а также повышает митотическую активность гладкомышечных клеток [9].

Отмечено, что при ИБС снижается внутриклеточная защита от активных форм кислорода (АФК) в первую очередь за счет снижения уровня ключевого фермента антиоксидантной системы супероксиддисмутазы (СОД) [10].

Изменения равновесия между про- и антиоксидантной системами приводят к образованию наиболее ранних маркеров повреждения клетки — окисленных модифицированных белков [11, 12, 13]. Стоит отметить, что окислительный стресс может активировать белки теплового шока, тем самым повышая их продукцию [14, 15].

Кроме того, все больше данных в литературе, что гомоцистеин доказанно влияет на развитие атеросклероза за счет формирования эндотелиальной дисфункции [16].

В отличие от клинико-инструментальных методов диагностики атеросклероза, его лабораторная диагностика четко не обозначена.

Целью работы явилось изучение изменения в сыворотке крови показателей окислительного стресса, гомоцистеина и шаперонной активности у пациентов с ИБС в зависимости от длительности течения основного заболевания.

Материалы и методы

В исследовании принял участие 161 пациент, в том числе 76 мужчин и 85 женщина в возрасте от 28 до 73 лет (средний возраст $65,6 \pm 12,0$ года), находившихся на лечении в кардиологическом отделении № 2 БУЗ ВО «ВГКБ СМП № 1».

Процедура исследования соответствовала этическим стандартам локального и национального комитетов, отвечающих за эксперименты на людях, а также требованиям Хельсинкской декларации 1975 года в редакции 2008 года. Все пациенты давали добровольное информированное согласие на обследование. Критерием включения пациента в исследование служило наличие подтвержденного диагноза «ишемическая болезнь сердца». Критерии исключения: наличие декомпенсированной сердечной недостаточности, онкологические за-

болевания, острые инфекционные заболевания, острая и хроническая печеночная и почечная недостаточность, сахарный диабет второго типа.

Все больные ИБС ($n = 161$) были разделены на группы по длительности течения заболевания. Для более четкой динамики изменения исследуемых показателей все пациенты были подразделены на шесть групп.

В первую группу вошли 36 пациентов со стажем заболевания пять и менее лет, в том числе 15 пациентов со стабильной стенокардией, 14 больных с нестабильной стенокардией, 7 — острым инфарктом миокарда.

Во вторую группу были включены 39 больных со стажем ИБС от 5 до 10 лет: 17 больных, страдающих стабильной стенокардией, 16 — нестабильной стенокардией, 6 — острым инфарктом миокарда.

Третью группу составили 24 пациента, страдающих ИБС от 10 лет до 15 лет, а именно: 15 больных стенокардией (10 — стабильной, 5 — нестабильной), 6 больных с острым инфарктом миокарда, 3 — с постинфарктным кардиосклерозом.

Четвертая группа сравнения была сформирована из 34 пациентов с длительностью ИБС от 15 до 20 лет. В этой группе оказалось по 12 больных стабильной и нестабильной стенокардией, 9 пациентов с острым инфарктом миокарда и 1 больной с постинфарктным кардиосклерозом.

Длительность ИБС от 20 до 25 лет (5 группа) была определена у 17 больных стенокардией, в том числе у 9 больных со стабильной и 8 больных с нестабильной стенокардией.

11 человек имели длительность ИБС более 25 лет (6 группа). В этой группе оказались 3 больных со стабильной стенокардией, 4 пациента с нестабильной стенокардией, 3 больных с острым инфарктом миокарда и 1 пациент с постинфарктным кардиосклерозом.

Определение окислительной модификации белков в сыворотке крови проводили по методике Дубининой [17] (реакция взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием производных 2,4-динитрофенилгидразо-

нов). Оптическую плотность 2,4-динитрофенилгидразонов регистрировали спектрофотометром СФ-36 на длине волн 356, 370, 430 и 530 нм. При длине волны 356 и 370 нм определялось содержание альдегидо- и кетонпроизводных динитрофенилгидразонов нейтрального характера (АДФГн и КДФГн), при длине волны 430 и 530 нм — альдегидо- и кетонпроизводных основного характера (АДФГо и КДФГо).

Активность СОД определяли спектрофотометрическим методом. К 2,7 мл буфера добавляли 70 мкл люминола, 70 мкл метионина, 80 мкл рибофлавина, 3 мкл сыворотки крови. В контроле вместо сыворотки крови добавляли 3 мкл дистиллированной воды. Оптическую плотность определяли на приборе Spekol Carl Zeiss Jena с хемилуминисцентной приставкой.

Расчет производился по формуле: процент гашения = $100 - \text{опыт} \times 100 / \text{контроль}$.

Шаперонную активность определяли с помощью добавления к сыворотке дитиотриетолу и инсулина с определением оптической плотности раствора. Процент активности рассчитывается относительно контроля, который принимается за 100%.

Для определения уровня гомоцистеина использовали тест-систему для количественного определения общего L-гомоцистеина в человеческой сыворотке или плазме (фирма-производитель Axis-Shield; фирма-поставщик «БиоХимМак», Россия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ IBM SPSS Statistics 20.

Характер распределения оценивали графическим методом с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Различия между группами определялись с помощью критерия Краскела-Уоллеса (достоверные различия при $p < 0,05$). Для оценки корреляционных связей между параметрами использовался критерий Спирмена. Коэффициент корреляции считался значимым при $p < 0,05$. Описание признаков с распределением отличным от нормального, представлено в виде $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, где Me — медиана, Q_{25} и Q_{75} — 25-й и 75-й квартили.

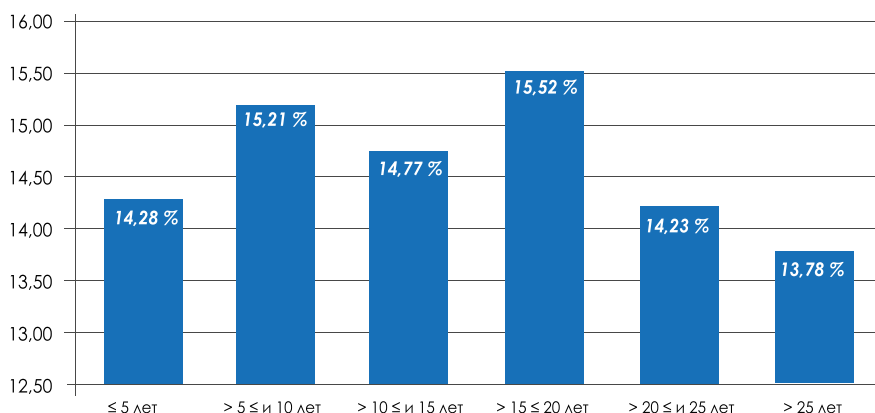
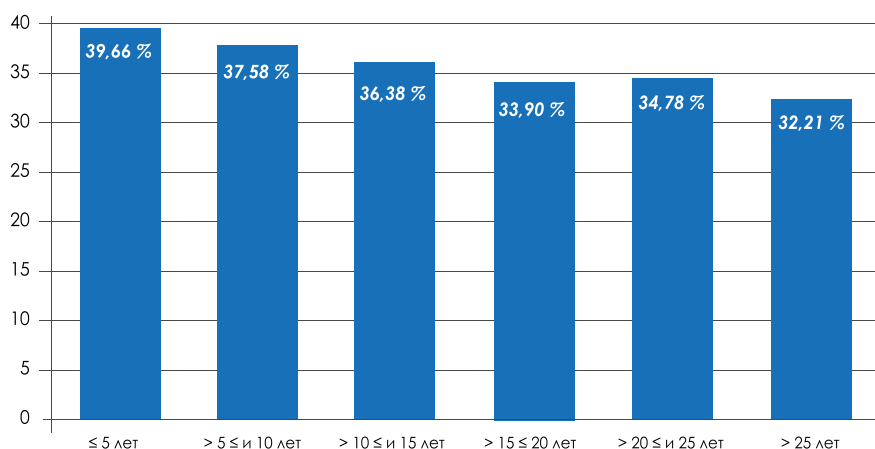
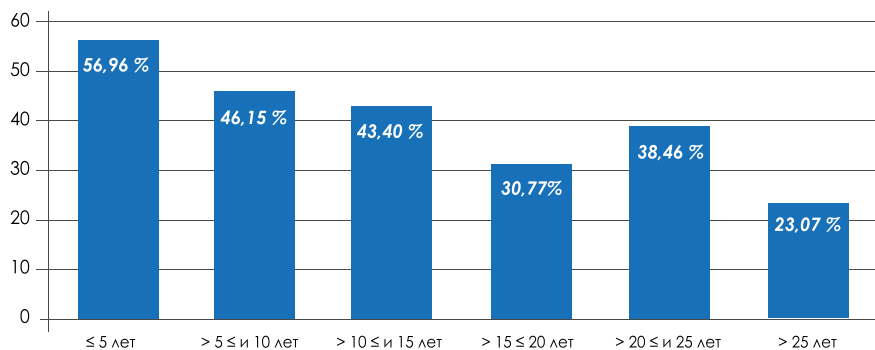


Рисунок 1. Изменения уровня гомоцистеина у пациентов с различной длительностью ИБС.



Примечание: * — $p = 0,001$ между всеми группами (по критерию Краскела-Уоллеса).

Рисунок 2. Изменения активности СОД у пациентов с различной длительностью ИБС.



Примечание: * — $p = 0,005$ между всеми группами (по критерию Краскела-Уоллеса).

Рисунок 3. Изменения шаперонной активности у пациентов с различной длительностью ИБС.

Результаты исследования и их обсуждение

При определении уровня гомоцистеина не установлено статистически значимой разницы между исследуемыми группами ($p = 0,670$ по критерию Краскела-Уоллеса) (рис. 1). Однако видно, что с увеличением длительности заболевания уровень гомоцистеина снижался.

При сравнении групп больных ИБС, разделенных по длительности

течения заболевания, были выявлены различия в уровне активности СОД ($p = 0,001$) (рис. 2). Более низкий уровень активности СОД отмечался в группах с большим стажем заболевания.

При оценке уровня шаперонной активности также определена достоверная разница между исследуемыми группами (рис. 3). Установлено, что чем выше стаж ИБС, тем ниже уровень шаперонной активности. Та-

кие изменения можно объяснить возрастными особенностями организма, а также снижением экспрессии белков теплового шока, а соответственно и снижением уровня шаперонной активности при длительном течении основного заболевания и прогрессированием коронарного атеросклероза [18].

При оценке окислительной модификации белков были выявлены различия по следующим показателям: АДФГн ($p = 0,045$), КДФГн ($p = 0,0001$), при этом средние значения АДФГн и КДФГн были, наоборот, выше в группах с длительным стажем (см. табл.). Однако в группе пациентов со стажем более 25 лет отмечается снижение поздних маркеров повреждения (КДФГн), что свидетельствует о ресинхронизации процессов свободнорадикального окисления [5].

Далее была проанализирована взаимосвязь между длительностью течения ишемической болезни сердца и изучаемыми показателями. При корреляционном анализе была установлена взаимосвязь между длительностью ИБС и СОД ($r = -0,345$; $p = 0,000$), КДФГн ($r = 0,311$; $p = 0,000$), шаперонной активностью ($r = -0,294$; $p = 0,0001$), АДФГн ($r = 0,257$; $p = 0,001$). Корреляционной взаимосвязи не было установлено между длительностью течения ИБС и гомоцистеином ($r = 0,059$; $p = 0,459$), АДФГо ($r = 0,061$; $p = 0,439$), КДФГо ($r = 0,118$; $p = 0,136$).

Стоит подчеркнуть, что во всех группах отмечалась взаимосвязь между длительностью и нейтральными производными окислительной модификации белков, которые образуются под действием активных форм кислорода. Помимо этого, альдегидные производные являются ранними маркерами модификации белков, а кетонные — поздними. Эти изменения свидетельствуют о степени повреждения белков и степени выраженности свободнорадикального окисления [12]. А между гомоцистеином и длительностью заболевания не было установлено достоверных связей, что говорит о том, что повышение уровня гомоцистеина является маркером заболеваний,

Анализаторы **Form Plus** и **Form Oх**

Полная и быстрая оценка окислительного стресса



АНАЛИЗАТОР FORM PLUS ДОПОЛНИТЕЛЬНО ОБОРУДОВАН:

- Сенсорным экраном
- Принтером (термобумага)
- Портом USB. Анализатор может быть подключен к персональному компьютеру
- Доступно специализированное программное обеспечение «Life Stat»

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ЭКСПРЕСС-ТЕСТЫ, ВЫПОЛНЯЕМЫЕ НА FORM OX:

- Свободные радикалы (FORT)



КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ЭКСПРЕСС-ТЕСТЫ, ВЫПОЛНЯЕМЫЕ НА FORM PLUS:

- Свободные радикалы (FORT)
- Общая антиоксидантная способность (FORD)
- Гемоглобин
- Гематокрит
- Мочевая кислота

- Анализ образцов сыворотки, плазмы и цельной крови. Тест FORD может быть выполнен в том числе в образцах семенной плазмы.
- При включении приборы Form Plus и Form Oх автоматически выполняют самодиагностику, проверяя основные характеристики системы.
- Не требуется дополнительный анализ стандартов и контролей
- По умолчанию анализ выполняется в автоматическом режиме. После установки кюветы в лунку автоматически определяется выполняемый анализ (FORT, FORD, мочевая кислота, гемоглобин или гематокрит) и начинается тестирование.
- Время тестирования составляет от 1 до 7 минут в зависимости от типа теста. Результаты выводятся на дисплей и сохраняются автоматически.



ЗАО БиоХимМак
119991 Москва, Ленинские Горы,
МГУ имени М.В. Ломоносова, д.1, стр. 11
телефон (495) 647-27-40, 939-10-60
факс (495) 939-09-97
e-mail: info@biochemmack.ru
www.biochemmack.ru

Таблица 1
Изменение показателей окислительной модификации белков в зависимости от длительности ИБС

Группы исследования	Показатель			
	АДФГн (усл. Ед/мг белка)	КДФГн (усл. Ед/мг белка)	АДФГо (усл. Ед/мг белка)	КДФГо (усл. Ед/мг белка)
1-я группа, n = 36	28,31 [23,07; 32,96]	20,21 [17,04; 26,66]	10,93 [9,73;12,8]	8,72 [6,76; 10,27]
2-я группа, n = 39	29,78 [24,21; 31,98]	21,54 [18,43;27,54]	11,87 [9,89;14,83]	10,54 [8,54; 11,48]
3-я группа, n = 24	29,36 [25,75; 37,91]	22,44 [10,93;25,25]	10,76 [5,25;11,79]	8,60 [3,68; 10,42]
4-я группа, n = 34	31,80 [26,85; 38,31]	22,74 [9,08;29,92]	11,45 [5,73;14,94]	10,16 [8,46; 11,72]
5-я группа, n = 17	31,98 [28,35;35,46]	30,12 [26,06;33,72]	12,72 [10,78; 14,96]	10,11 [8,48; 11,04]
6-я группа, n = 11	34,51 [32,21;36,87]*	28,76 [11,54;31,98]**	11,87 [4,72;13,76]	9,78 [3,75; 11,32]

Примечание: * — $p = 0,045$ между всеми группами (по критерию Краскела-Уоллеса); ** — $p = 0,0001$ между всеми группами (по критерию Краскела-Уоллеса).

но самостоятельно не может вызвать изменения в системах, для этого ему нужны опосредованные пути.

Выводы

1. В ходе исследования выявлены достоверные статистически значимые различия в уровне шаперонной активности.
2. Выявлены достоверные различия в уровне активности супероксиддисмутазы, альдегиддинитрофенилгидразона нейтрального характера и кетондинитрофенилгидразона нейтрального характера. Полученные данные свидетельствуют о смещении равновесия в сторону прооксидантной активности.
3. Исследуемые группы по уровню гомоцистеина, альдегиддинитрофенилгидразона основного характера и кетондинитрофенилгидразона основного характера достоверно не различаются.
4. Выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи между длительностью ИБС и уровнем шаперонной активности, а также уровнем активности супероксиддисмутазы. Отрицательные достоверные корреляционные связи определены между длительностью ИБС и альдегиддинитрофенилгидразоном нейтрального характера и кетондинитрофенилгидразоном нейтрального характера.
5. Полученные корреляционные связи отражают влияния длительности ИБС на состояние проантиоксидантной системы и шаперонной активности.

Финансирование. Научная работа выполнена на средства гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук, № гранта МК-552.2018.7.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Список литературы

1. Рудакова Д. М., Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А. Коронарный атеросклероз у мужчин с метаболическим синдромом: факторы риска, роль миокардиальных цитопротекторов. Доктор.ру. 2017; 10 (139): 15–20.
2. Marzilli M, Merz CNB, Boden WE et al. Обструктивный коронарный атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: неуловимая связь? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8 (5): 721–726.
3. Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Еременко Н. В. [и др.] Ключевые лабораторно-диагностические биомаркеры коронарного атеросклероза. Кардиология. 2011; 3: 42–46.
4. Верткин А. Л., Тополянский А. В. Проблема гипергомоцистеинемии у кардиологических больных. Фарматека. 2007; № 15: 10–14.
5. Львовская Е. И., Саханкова Е. Н. Соотношение уровней липидной пероксидации и окислительной модификации белков у студентов 17–23 лет (г. Кунгур). Вестник ЮрГУ. 2012; 21: 112–116.
6. Qurratu AM, Muhd Faizan ASH, Noor Akmal Shl et al. Oxidative status and reduced glutathione levels in premature coronary artery disease and coronary artery disease, Free Radical Research. 2017; 51: 9–10, 787–798, doi: 10.1080/10715762.2017.1379602.
7. Солошенкова О. О., Чукаева И. И., Орлова Н. В. Дислипидемии в клинической практике. Часть 1. Лечебное дело. 2009. № 3. С. 12–17.
8. Воробьева Е. Н., Воробьев Р. И., Шарлаева Е. А. [и др.] Дисфункция эндотелия

при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции. Acta Biologica Sibirica. 2016; 2 (1): 21–40.

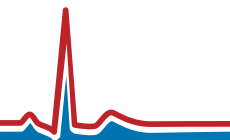
9. Давыдчик Э. В., Снежицкий В. А., Никонова Л. В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015; 1: 9–13.
10. Занозина О. В., Бровкова Н. Н., Щербатюк Т. Е. Окисленные модифицированные белки в генезе атеросклероза при сахарном диабете 2-го типа. Современные технологии в медицине. 2009; 2: 72–75.
11. Ланкин В. З. О роли свободных радикалов в атерогенезе. Кардиологический вестник. 2009; 1: 62–63.
12. Быкова А. А., Азизова О. А., Думикян А. Ш. [и др.] Окислительная модификация фибриногена у пациентов с ишемической болезнью сердца. Российский кардиологический журнал. 2015; 1: 24.
13. Фомина М. А., Абаленихина Ю. В. Окислительная модификация белков тканей при изменении синтеза оксида азота. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2018.
14. Wick G., Knoflach M., Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. Annu. Rev. Immunol. 2017; 22: 361–403.
15. Пастухов Ю. Ф., Екимова И. В. Молекулярные, клеточные и системные механизмы протективной функции белка теплового шока 70 кДа. Нейронауки. 2005; 2 (2): 3–25.
16. Давыдчик Э. В., Снежицкий В. А., Никонова Л. В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015; 1: 9–13.
17. Дубинина Е. Е., Бурмистров С. О., Ходов Д. А. и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вопросы медицинской химии. 1995; 1: 24–26.
18. Eapen DJ, Manocha P, Patel RS [et. al] Aggregate risk score based on markers of inflammation, cell stress, and coagulation is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes. J Am Coll Cardiol. 2013; 62 (4): 329–337. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.03.072.





III НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ

6-7 декабря 2018



Организаторы:

ФГБНУ «Научный центр неврологии»
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ

При поддержке:

Министерство науки и высшего образования РФ
Российская академия наук

Уважаемые коллеги!

**Приглашаем Вас принять участие в III Национальном Конгрессе
«КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ»**

В РАМКАХ КОНГРЕССА БУДУТ ОБСУЖДЕНЫ:

- Новые технологии и фундаментальные исследования в кардионеврологии
- Эпидемиология и факторы риска болезней системы кровообращения
- Кардиологические аспекты острой и хронической цереброваскулярной патологии
- Кардионеврологические аспекты артериальной гипертензии
- Метаболические нарушения и кардиоваскулярная патология
- Инновации в лечении и профилактике кардиогенных инсультов
- Прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений
- Реабилитация в кардионеврологии
- Диагностика и лечение синкопальных состояний
- Кардиологические аспекты несосудистых заболеваний нервной системы
- Тромбоз и гемостаз в кардионеврологии
- Смерть мозга – кардионеврологические и неврологические аспекты реанимации

В Конгрессе принимают участие ведущие специалисты научных и клинических центров России

В рамках Конгресса будет работать выставочная экспозиция лекарственных препаратов, медицинского оборудования, и средств реабилитации

На сайте Конгресса можно подать заявку на публикацию тезисов, участие в постерной сессии и Конкурсе молодых ученых

Участие в Конгрессе бесплатное, необходима предварительная электронная регистрация на сайте:

www.kardioneurology.ru



Конгресс состоится 6-7 декабря 2018 года в здании Российской академии наук, по адресу:
Москва, Ленинский проспект, д.32А

Оргкомитет Конгресса:

НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ
Тел./факс: +7 (499) 740-8079
E-mail: congress@kardioneurology.ru
Web: www.neurology.ru

Технический организатор Конгресса:

СТО КОНГРЕСС
Тел.: +7 (495) 646-0155, доб. 124, 190
E-mail: congress@kardioneurology.ru
Web: www.kardioneurology.ru



РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

ХV ЮБИЛЕЙНЫЙ
ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

2019

13-15 МАРТА 2019 ГОДА

ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ
ДО 30 ЯНВАРЯ 2019 ГОДА

WWW.GIPERTONIK.RU



26

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО

www.chelovekilekarstvo.ru



Уважаемые коллеги, приглашаем Вас принять участие в работе
XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

Конгресс состоится в Центре Международной Торговли г. Москвы (Конгресс-центр ЦМТ)

8 - 11 апреля 2019 года.

Идёт формирование **научной программы**.

Вы можете подать заявку на включение Вашего доклада в научную программу.

Открыт прием заявок на **публикацию тезисов** в сборнике Конгресса.

От одного первого автора принимается не более 3-х заявок. Подача заявок производится через личный кабинет.

Тезисы принимаются до 01 марта 2019

Предстоящее научно-образовательное мероприятие пройдет под эгидой Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Российской Медицинской Академии Непрерывного Постдипломного Образования. Идейным организатором Конгресса является национальное Общество Усовершенствования врачей им. С.П. Боткина

www.chelovekilekarstvo.ru

Секретариат организационного комитета Российского Национального Конгресса «Человек и Лекарство»

Тел./факс: +7 (499) 584-45-16 общие вопросы info@chelovekilekarstvo.ru

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2019 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____
 Адрес (с почтовым индексом) _____
 Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Стоматология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Современная лаборатория**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Эпидемиология и гигиена**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Больница — все для ЛПУ**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Неотложная медицина**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Диагностика и онкотерапия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Современная поликлиника**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Кардиология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Практическая гастроэнтерология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Неврология и психиатрия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Современная гинекология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Современная функциональная диагностика**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Артериальная гипертензия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Квитанция	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
Кассир	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2019 год
	(наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через онлайн-банки издательством временно не принимается и будет возвращена на ваш счет.



РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ



**VI ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС**

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

**Тезисы принимаются
до 15 октября 2018 года**

МОСКВА • 10-11 декабря 2018

www.event.cardioweb.ru
www.gipertonik.ru
rsh@gipertonik.ru

Силденафил Кардио

Лечение легочной гипертензии

ДЫШИ ЛЕГКО!



МНН: Силденафил

Фармгруппа: вазодилатирующее средство

Форма выпуска: ● 20 мг №90

Показания к применению: легочная гипертензия

Способ применения: 3 раза в день в одно и то же время

Механизм действия: способствует расслаблению кровеносных сосудов легких, увеличивается приток крови к легким