

На правах рукописи

Синькова Маргарита Николаевна

**РАЗРАБОТКА И ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВЫХ
МЕТОДОВ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА,
ОСЛОЖНЕННОГО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.01.05 – кардиология

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Томск – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты

доктор медицинских наук, профессор,

Заслуженный деятель науки РФ

доктор медицинских наук, профессор

Тепляков Александр Трофимович

Тарасов Николай Иванович

Официальные оппоненты:

Куимов Андрей Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующий

Черногорюк Георгий Эдинович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии с курсом реабилитологии, профессор кафедры

Смирнова Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Филиал «Томский НИИ курортологии и физиотерапии», терапевтическое отделение, руководитель

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится 6 сентября 2017г. в 9.00 часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а Научно-исследовательский институт кардиологии

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Ворожцова И.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

В последние десятилетия достижения восстановительного лечения больных ИБС, как основной причины развития ХСН, весьма впечатляют. Так, ретроспективные исследования продемонстрировали, что коронарная реваскуляризация у больных ишемической кардиомиопатией при наличии жизнеспособного миокарда обеспечивает увеличение долгосрочной выживаемости (К.С. Allman et al., 2002; А.Т. Тепляков, Е.В. Гракова, 2014).

Несмотря на активное распространение инвазивных методов лечения инфаркта миокарда частота развития острой сердечной недостаточности развивается у 40-50% больных, составляя более 58% от всех летальных исходов (F. Eldrin et al., 2008). В связи с этим особый интерес представляет поиск инотропных агентов нового поколения для купирования сократительной дисфункции левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда (Т. Caruba et al., 2016).

В то же время наблюдается рост числа пациентов с рефрактерной стенокардией после перенесенной коронарной реваскуляризации. В первую очередь это связано с тем, что профилактические мероприятия недостаточно широко используются в клинической практике, что побуждает разрабатывать новые методы вторичной профилактики и лечения, которые будут способны предотвращать прогрессирование коронарной и сердечной недостаточности (Ю.Н. Беленков и соавт., 2006; А.А. Camm et al., 2011).

Еще в 70-х годах прошлого столетия К.Е. Hammermeister et al. (1979) выявил целый ряд позитивных эффектов кардиореабилитации в отношении больных ИБС, сопровождающихся снижением на 20-25% общей смертности. Доказано, что индивидуализированные физические тренировки безопасны, обеспечивают сокращение периода восстановительного лечения, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, а также снижают финансовые затраты на лечение больных ИБС (R.S. Taylor et al., 2004; А.М. Репин и соавт., 2006; Д.М. Аронов, 2010-2015; Г.П. Арутюнов, 2014).

Особое место в этом процессе занимает реабилитация больных с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. Анализ результатов крупных клинических исследований показал частое сочетание СД 2-го типа и ХСН. Доля больных СД 2-го типа среди лиц с ХСН в исследовании CONSENSUS составляла 23% (Swedberg K, 1987). В исследовании RESOLVD было показано, что СД 2-го типа является независимым предиктором инвалидизации и смертности больных ХСН (Suskin N, 1998; Schindler D, 1996). Поэтому кардиореабилитация в данной группе больных должна включать комплексные программы восстановительного лечения с широким использованием лекарственной патогенетической терапии, а также модификацию социального поведения пациентов (отказ от курения, рациональную диету, контроль веса тела).

Следует обратить внимание на то, что коморбидные сердечно-сосудистые заболевания являются многофакторными патологическими состояниями, в основе которых лежит сложный генез, определяющий формирование фенотипа пациента, основанного на взаимодействии молекулярно-генетических, метаболических, иммунных, ишемических и других факторов с модифицируемыми факторами внешней среды. Понимание мультифакториальной роли развития коронарной и сердечной недостаточности позволяет по-новому взглянуть на вопросы патогенеза ХСН, объективно оценить перспективы и эффективность лечения, открывает новые возможности кардиореабилитации с использованием инновационных технологий восстановленного лечения ишемизированного миокарда (В.С. Моисеев, 2000; В.С. Баранов и соавт., 2000; Р.Г. Оганов, 2012). Следовательно, кардиореабилитация – это мультидисциплинарное вмешательство, улучшающее соматическое, психическое и физиологическое состояние здоровья пациента (Г.П. Арутюнов, 2014; J. Niebauer, 2012).

Проблема ХСН является не только важной медико-социальной, но и экономической проблемой. Так, результаты клинико-экономического анализа показали, что доля затрат на лечение больных ХСН составляет от 1 до 2% бюджета здравоохранения экономически развитых стран и фактически в 5 раз превышает расходы на лечение онкологических больных (J. Lypez-Sendyn, 2012). В Российской Федерации на лечение больных ХСН ежегодно тратится до 295 млрд. рублей, при этом преобладают расходы, связанные с повторными госпитализациями больных, которые достигают 184,7 млрд. рублей в год (В.А. Сулимов, 2010). Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что кардиореабилитация у пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией экономически выгодна, так как даже небольшое увеличение физической толерантности может

сохранить им приемлемый уровень качества жизни и предотвратить повторную госпитализацию (A.J. Camm et al. 2011).

Таким образом, актуальность рассматриваемой проблемы обусловлена необходимостью дальнейшего углубленного изучения причинно-следственных взаимосвязей и тонких патофизиологических механизмов ишемической дисфункции миокарда и развития сердечной недостаточности, угроза риска которых возрастает в связи с мировой эпидемией ожирения, тканевой инсулинорезистентности и сахарного диабета; необходимостью улучшения качества диагностики, профилактической патогенетической терапии и кардиореабилитации с использованием новейших технологий, направленных на улучшение качества жизни и выживаемости пациентов.

Цель исследования: разработать новые методы кардиореабилитации и обосновать их экономическую целесообразность у больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2-го типа, осложненной сердечной недостаточностью.

Задачи исследования:

1. Изучить клиническую эффективность применения негликозидной инотропной стимуляции и миокардиальной цитопротекции в сочетании с эндоваскулярной коронарной реваскуляризацией у больных с СД 2-го типа, перенесших инфаркт миокарда, осложненный острой сердечной недостаточностью.
2. Оценить клинико-функциональную значимость применения ω -3-ПНЖК в комплексной программе кардиореабилитации больных инфарктом миокарда, перенесших эндоваскулярную реваскуляризацию миокарда на фоне многососудистого поражения коронарного русла и сопутствующим СД 2-го типа.
3. Изучить влияние длительных (6 месяцев) контролируемых физических тренировок на качество жизни, успешность психологической реабилитации больных ИБС с высоким риском развития сердечной недостаточности на фоне СД 2-го типа.
4. Оценить эффективность длительной вторичной профилактики атерогенной дислипидемии синтетическими холестеринснижающими препаратами нового поколения – розувастатином и эзетимибом в кардиореабилитации больных ИБС с умеренными клиническими проявлениями ХСН.
5. Изучить клинико-экономическую эффективность программы реабилитации больных ИБС, отягощенной клиникой хронической сердечной недостаточности, на фоне СД 2-го типа с использованием интервальных физических тренировок в комплексе с вторичной медикаментозной профилактикой статинами и препаратом ω -3-ПНЖК.

Научная новизна

Проведено длительное (12 месяцев) проспективное, клинически контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах с использованием высокотехнологичных фармако-инвазивных подходов к коронарной реваскуляризации ишемизированного и метаболически ремоделированного миокарда в комбинации с контролируемыми физическими тренировками с использованием эффективной, основанной на принципах доказательной медицины, патогенетической вторичной медикаментозной профилактики факторов риска в особой социально значимой популяции высокого риска сердечно-сосудистых осложнений – больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа.

Впервые установлена и научно обоснована возможность использования комбинации селективного сенситайзера кальциевых каналов левосимендана и миокардиального цитопротектора (ингибитора β -окисления свободных жирных кислот) мельдония дигидрата в лечении острой сердечной недостаточности у больных инфарктом миокарда в сочетании с эндоваскулярной коронарной реваскуляризацией миокарда.

Установлена способность миокардиального цитопротектора мельдония дигидрата снижать количество нарушений сердечного ритма, развивающихся при использовании сенситайзера кальциевых каналов левосимендана у больных инфарктом миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью.

Изучено влияние длительной (12 месяцев) профилактической терапии препаратом ω -3-ПНЖК для вторичной профилактики развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и летальности у больных инфарктом миокарда, коморбидного с СД 2-го типа, после проведения первичного ЧКВ на инфаркт-связанной коронарной артерии на фоне многососудистого стенозирующего коронарного атеросклероза.

Установлено, что использование длительных контролируемых физических тренировок в комплексной программе реабилитации больных ИБС с клиникой ХСН, коморбидной с СД 2-го типа, положительно влияет на результаты самооценки по госпитальным шкалам тревоги и депрессии (HADS), шкале субъективной оценки астении (MFI-20) и качества сна, что, в конечном итоге, приводит к улучшению качества жизни согласно опроснику SF-36.

Впервые дана оценка эффективности 12-месячной профилактической антиатерогенной липидкорректирующей терапии при использовании комбинации синтетического статина нового поколения (розувастатина) и селективного ингибитора абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиба) на течение коморбидной патологии: ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа на фоне умеренно выраженной ХСН II ФК по NYHA. Наряду с положительным влиянием на липидный спектр крови установлены плеiotропные эффекты указанной комбинации лекарственных препаратов, проявлявшиеся в стабилизации коронарного кровообращения регрессом сердечной недостаточности, увеличением физической толерантности и качества жизни, отсутствием отрицательного влияния на метаболизм глюкозы.

Впервые разработана модель кардиореабилитации с использованием препаратов ω -3-ПНЖК и контролируемых физических тренировок, проведен анализ ее клинико-экономической эффективности в особой популяции больных высокого сердечно-сосудистого риска при ИБС, коморбидной с СД 2-го типа, которая свидетельствует о высокой экономической обоснованности применения инновационных технологий в кардиореабилитологии с контролируемыми физическими тренировками. Показаны преимущества такой инновационной кардиореабилитации, обеспечивающей по показателю “затраты – эффективность” качество жизни и прогноз. Улучшение суммарного экономического эффекта было связано с уменьшением числа назначаемых антиишемических и других лекарственных средств, снижением расходов на повторную госпитализацию и длительность пребывания в клинике, затрат на работу медицинского персонала, что позволяет совершенствовать реабилитацию в условиях амбулаторно-поликлинической службы системы здравоохранения.

Получены новые данные, открывающие перспективы для разработки и внедрения в клиническую практику эффективных и безопасных подходов к реабилитации пациентов на различных этапах восстановительного лечения, персонифицированной диагностике и фармако-инвазивной профилактике коронарной и сердечной недостаточности в особых группах пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском осложнений: при ИБС, отягощенной сердечной недостаточностью, коморбидной с СД 2-го типа.

Практическая значимость

Выявлено, что успешно выполненная эндоваскулярная коронарная реваскуляризация у пациентов с ишемическим ремоделированием, ассоциированным с СД 2-го типа и с повышенным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, предотвращает (или замедляет) прогрессирование ХСН и открывает новые возможности для осуществления оптимальных вариантов эффективного восстановительного лечения ИБС, отягощенной сердечной недостаточностью, а также эффективной вторичной профилактики коронарной недостаточности с минимизацией риска в сопровождении длительных контролируемых физических тренировок.

Выявленные особенности влияния препаратов ω -3-ПНЖК на метаболизма холестерина у пациентов с тяжелым стенозирующим коронарным атеросклерозом, отягощенным СД 2-го типа, были положены в основу новых подходов к вторичной профилактике и патогенетической терапии ИБС с ХСН, коморбидных с СД 2-го типа.

Доказано, что выявленные плеiotропные эффекты синтетического статина нового поколения (розувастатина) и ингибитора ацил-КоА-холестеринацилтрансферазы (эзетимиба) в процессе профилактической антиатерогенной терапии у пациентов с ишемическим ремоделированием сердца и высоким риском прогрессирования сердечной недостаточности обосновывают целесообразность длительной целевой профилактической терапии, обеспечивающей ингибирование атеросклероза, регресс ишемической дисфункции миокарда.

Оценка клинико-экономической эффективности установленных сочетаний фармако-инвазивных мероприятий относительно антиишемической эффективности, закономерностей ишемического ремоделирования сердца, особенностей прогрессирования или регресса коронарной и сердечной недостаточности в процессе проспективного наблюдения при использовании новых технологий фармакоинвазивной вторичной профилактики коронарного атеросклероза (в частности, после успешной эндоваскулярной коронарной реваскуляризации) представляется исключительно

важной, поскольку позволяет объективизировать надежность рационального, научно обоснованного планирования перспективных направлений кардиореабилитации, а также минимизировать возможные последствия неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Положения, выносимые на защиту:

1. Больные ИБС коморбидные с СД 2-го типа характеризуются худшим краткосрочным (30-дневный период) и долгосрочным (12-месячный период) прогнозом как в отношении выживаемости, так и частоте развития основных конечных точек, включающих неблагоприятные сердечно-сосудистые события, повторную реваскуляризации миокарда и декомпенсацию ХСН.
2. Использование кардиовасодилатора нового поколения – селективного сенситайзера кальциевых каналов миокардиоцитов – левосимендана в комбинации с миокардиальным антиишемическим цитопротектором (ингибитором β -окисления свободных жирных кислот) мельдонием дигидратом обеспечивает в течение 12-ти месячного наблюдения снижение летальности от сердечно-сосудистых причин, уменьшение потребности в повторных госпитализациях в связи с обострениями ИБС и прогрессированием сердечной недостаточности.
3. Длительное (12 месяцев) назначение профилактической патогенетической терапии ω -3-ПНЖК в дозе 1000 мг/сут в процессе кардиореабилитации больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, обеспечивает снижение кумулятивной вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и повышение физической толерантности; снижает риск сердечно-сосудистой летальности (по Каплану-Майеру).
4. Длительные физические тренировки в процессе 6-месячной вторичной профилактики коморбидной патологии (ИБС и СД 2-го типа) уменьшают клинические проявления тревожно-депрессивной симптоматики, снижают общую и физическую астению, улучшают качество жизни.
5. Профилактическая терапия с использованием синтетического статина нового поколения розувастатина в дозе 10 мг/сут в комбинации с селективным ингибитором абсорбции холестерина в кишечнике эзетимибом в дозе 10 мг/сут в течение 12-ти месячной кардиореабилитации больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа на фоне умеренно выраженной ХСН – II ФК по NYHA, безопасна и эффективна, профилирует атерогенную дислипидемию, обеспечивает плеiotропные эффекты.
6. Разработанная модель кардиореабилитации с анализом ее фармако-экономической эффективности в особой популяции больных очень высокого сердечно-сосудистого риска при ИБС, коморбидной с СД 2-го типа, свидетельствует о высокой экономической целесообразности применения инновационных технологий в комбинации с индивидуализированными контролируемыми физическими тренировками.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, использованием современных количественных методов исследования, соответствием дизайна исследований, поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа в соответствии с дизайном исследования.

Внедрение результатов исследования в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в лечебный процесс публичного акционерного общества санаторий «Прокопьевский», МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», а также используются в учебном процессе кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО «СибГМУ» Минздрава России.

Апробация материалов диссертации

Материалы и основные положения работы доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии» (Кемерово, 2006); объединенном съезде кардиологов и кардиохирургов Сибирского федерального округа с международным участием (Томск, 2009); III Сибирском международном конгрессе «Человек и

лекарство» (г. Красноярск, 2009); Всероссийской научно-практической конференции «Современные клиничко-организационные технологии оказания санаторно-курортной помощи населению Сибирского региона» (Прокопьевск, 2009); Международном научном конгрессе и 64-й сессии Генеральной Ассамблеи Всемирной Федерации Водолечения и Климатотерапии (ФЕМТЕК) (Словения, 2011); Российском национальном конгрессе кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии» (Москва, 2011); XVII Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: проблемы и решения» (Ленинск-Кузнецкий, 2013); отчетной научной сессии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН (Томск, 2014); Международном научном конгрессе «Здравница-2014» (город-курорт Белокуриха, 2014); российском национальном конгрессе кардиологов «Инновации и прогресс в кардиологии» (Казань, 2014); XIX Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: междисциплинарные аспекты медицины» (Ленинск-Кузнецкий, 2015); Международной научно-практической конференции «Научные преобразования в эпоху глобализации» (Екатеринбург, 2015); VII Международной конференции «Развитие науки в XXI веке» (Харьков, 2015).

Публикации

По теме диссертации опубликована 41 научная работа, в том числе 15 статей – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 255 страницах машинописного текста и состоит из введения, 8 глав (аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 6 глав собственных исследований и их обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 87 отечественных и 190 иностранных источников. Работа содержит 48 таблиц и 29 рисунков.

Личный вклад автора состоит в создании дизайна исследования, постановке целей и задач диссертационной работы, разработке методического подхода; сборе, обработке, анализе и интерпретации научных данных, апробации результатов исследования, подготовке научных публикаций.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось с 2006 по 2015 год на базе МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер». Было включено 576 пациентов с СД 2-го типа, из них 308 пациентов с клиникой ИМсПИСТ, поступивших на стационарное лечение, и 268 больных ХСН, находившихся на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения (табл. 1).

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов (n = 576)

<i>Показатель</i>	<i>Абс. кол-во</i>	<i>%</i>
Мужской/женский пол, n (%)	343 (59,5)/192 (40,5)	
Средний уровень гликированного гемоглобина, %	8,3	
Длительность диабетического анамнеза, лет	11,8	
Индекс массы тела, кг/м ²	30,7 ± 5,1	
Окружность талии, см	110 [101 – 118]	
ПИКС в анамнезе	114	19,8
ОНМК в анамнезе	36	6,3
Артериальная гипертензия	475	82,5
Курение	317	55,1
Реваскуляризация миокарда в анамнезе (КШ или ЧКВ)	72	12,5
Регулярный прием сахароснижающих препаратов	398	74,4

В соответствии с поставленными задачами и дизайном исследования были сформированы группы пациентов (рис. 1).

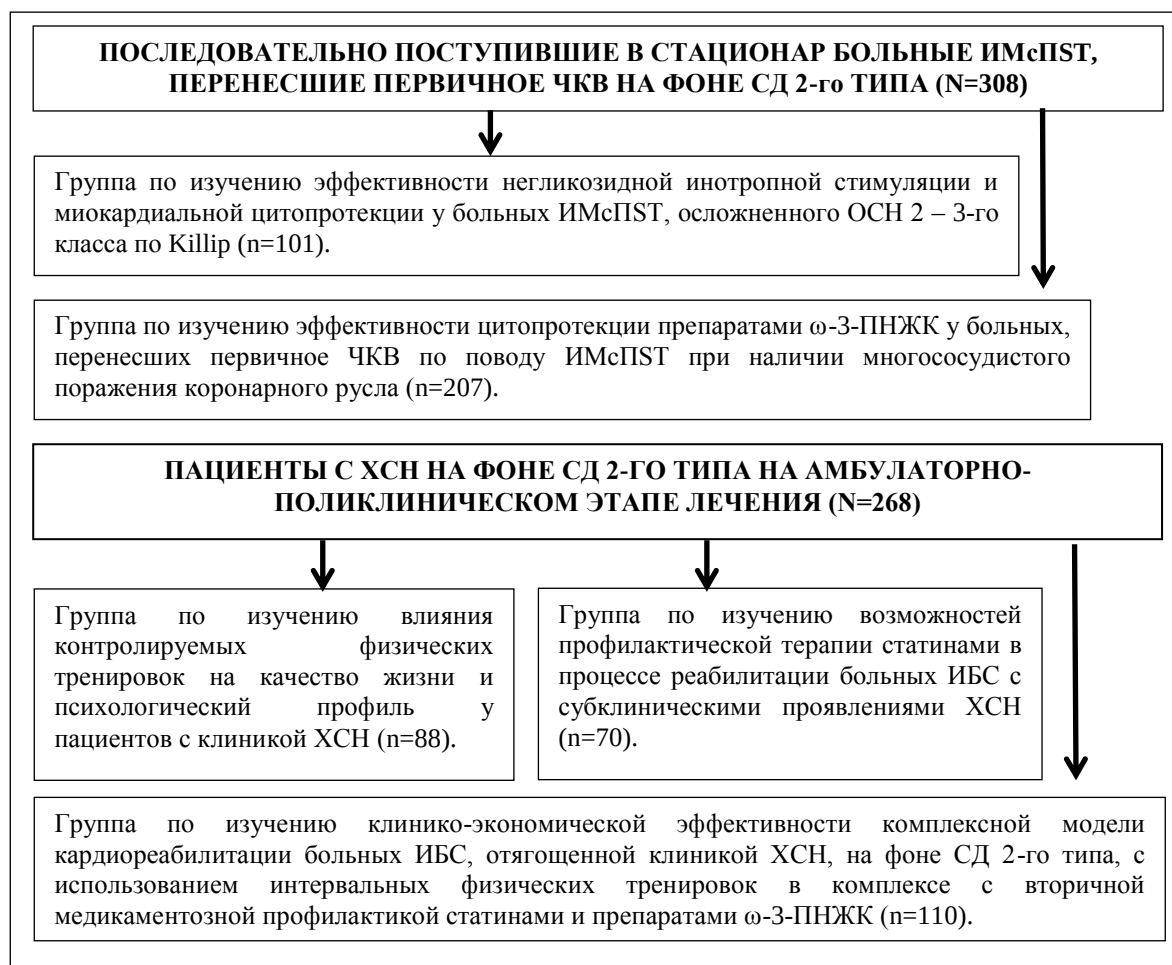


Рисунок 1. Общий дизайн исследования

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программного пакета STATISTICA ver 6.0 (StatSoft, Inc. www.statsoft.com). Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее значение с указанием стандартного отклонения. Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна – Уитни (для количественных признаков при ненормальном распределении) или критерия Стьюдента (для количественных нормально распределенных признаков). При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Анализ прогностических факторов осуществлялся при помощи расчета отношения шансов с использованием таблиц 2x2. Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Для выбора факторов, значимо влияющих на неблагоприятный исход лечения, применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. В качестве результирующего признака Y использовалась переменная, отражающая исход той или иной стратегии лечения и принимающая значение $Y = 0$ в случае благоприятного исхода и $Y = 1$ в случае неблагоприятного исхода. Логистические регрессии строились отдельно для каждой группы пациентов. Использовался модуль «логистическая регрессия», метод «пошагового включения».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Идентификация особых групп пациентов очень высокого риска (ИБС коморбидной с СД 2-го типа), направленная на предотвращение сердечно-сосудистых осложнений

Проведен анализ амбулаторных карт пациентов состоявших на учете в кардиологической поликлинике МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» за 2009 год. Методом случай-контроль (для соблюдения возрастной идентичности сравниваемых групп) были сформированы

следующие группы: группа А (n=114) – пациенты, перенесшие ИМ без клиники СД 2-го типа и группа В (n=110) – пациенты, перенесшие ИМ на фоне СД 2-го типа.

Характеризуя больных из группы В, следует отметить преобладание в этой группе женщин (28,07 vs 60,9%, $p = 0,001$), повторных ИМ (20,2 vs 33,6, $p = 0,037$) и ОНМК в анамнезе (6,4 vs 14,55%, $p = 0,001$), отягощенной наследственности по ИБС (30,7 vs 50,9%, $p = 0,021$) и мультифокального атеросклероза (24,56 vs 35,45%, $p = 0,04$), (табл. 2).

Таблица 2 – Клинико-демографические особенности течения ИБС после перенесенного ИМ, ассоциированного с СД 2-го типа

<i>Показатели</i>	<i>Группа А «Без СД 2-го типа (n=114)»</i>	<i>Группа В «С СД 2-го типа (n=110)»</i>	<i>p</i>
Пол (м/ж), n (%)	68 (71,9)/32 (28,07)	33 (39,1)/67 (60,9)	0,001
Средний возраст, лет	62,7 (61,8-63,6)	66,4 [65,0-67,9]	0,375
АГ III стадии, n (%)	102 (89,47)	101 (91,82)	0,295
Стенокардия напряжения ФК II-III, n (%)	62 (54,39)	71 (64,55)	0,097
Более 1 инфаркта миокарда в анамнезе, n (%)	23 (20,2)	37 (33,6)	0,037
ХСН ФК по NYHA, n (%) II ФК III-IV ФК	87 (76,3)	73 (64,4)	0,241
	27 (23,68)	37 (33,64)	0,128
Отягощенная наследственность по ИБС, n (%)	35 (30,70)	56 (50,91)	0,021
ФВ ЛЖ, %	48,5 [47,8-49,3]	46,2 [44,6-47,9]	0,131
ОНМК в анамнезе, n (%)	7 (6,14)	16 (14,55)	0,001
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	28 (24,56)	39 (35,45)	0,042
Реваскуляризация миокарда в анамнезе (ЧКВ или КШ), n (%)	18 (15,7)	21 (19,09)	0,351
Экстренная ЧКВ при ОКС, n (%)	76 (66,7)	64 (58,2)	0,234

Уровень базальной гликемии у больных СД 2-го типа на момент госпитализации составил 9,8 (7,3-11,5) ммоль/л, постпрандиальной гликемии – 15,1 (14,2-16,0) ммоль/л, гликированного гемоглобина – 8,1 (7,2-8,7)%. Основные показатели обмена липидов в исследуемых группах были сопоставимы, различия отмечались по уровню ТГ плазмы крови (2,0 vs 2,5 ммоль/л, $p = 0,02$) и индексу атерогенности (3,42 vs 3,89, $p = 0,048$).

Телефонный опрос относительно конечных точек через 12 месяцев от начала наблюдения выявил значимые различия по основному числу неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИМ с СД 2-го типа в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена: чаще регистрировались повторные ОКС в виде ИМ и нестабильной стенокардии, декомпенсация ХСН (табл. 3).

Таблица 3 – Конечные точки у больных ИМ с наличием и отсутствием СД 2-го типа через 12 месяцев от начала наблюдения

<i>Конечные точки</i>	<i>Группа А «Без СД 2-го типа (n=114)»</i>	<i>Группа В «С СД 2-го типа (n=110)»</i>	<i>p</i>
Нестабильная стенокардия	17 (14,9)	24 (21,8)	0,008
Повторный ИМ	18 (15,8)	21 (19,1)	0,003
Декомпенсация ХСН	18 (15,8)	19 (17,2)	0,002
ОНМК	1 (0,87)	2 (1,8)	0,983
Летальность	9 (7,8)	19 (17,3)	0,001

У больных ИМ с СД 2-го типа зарегистрировано достоверно большее количество смертельных исходов заболевания как в период стационарного лечения, так и в более отдаленном периоде (в течение 12 месяцев от начала наблюдения).

Таким образом, больные ИМ с СД 2-го типа характеризовались худшим отдаленным (12 месяцев) прогнозом как в отношении выживаемости, так и отношении развитии основных конечных точек, включающих неблагоприятные сердечно-сосудистые события, повторную реваскуляризацию миокарда и развитие декомпенсации ХСН.

В целом, плохой прогноз у больных ИМ на фоне СД 2-го типа, как известно, определяется более ранним и диффузным развитием коронарного атеросклероза с преимущественным поражением дистальных сегментов венечных артерий сердца; наличием предшествующей диабетической кардиопатии; развитием периферической диабетической нейропатии, которая является причиной как нарушений вегетативной регуляции сердечного ритма, так и восприятия боли; а также замедлением репаративных процессов и увеличением продолжительности периода рубцевания.

Оценка прогноза при ИМ в сочетании с СД 2-го типа представляет собой достаточно многогранную проблему, решение которой требует не только определения состояния сердечно-сосудистой системы, но и учет нарушений углеводного обмена, а также связанных с ними расстройств других видов метаболизма. Важным в оценке прогностической значимости тех или иных факторов является учет патогенетических связей нарушений метаболизма, баланса свертывающей системы крови, дисфункции эндотелия и факторов клеточного и гуморального иммунитета.

Изучение эффективности и безопасности негликозидной инотропной стимуляции и миокардиальной цитопroteкции у больных ИМсПСТ осложненного ОЧН 2-3 класса по Killip

В исследование был включен 101 пациент, перенесший первичное ЧКВ на ИСА по поводу ИМсПСТ. Пациенты доставлялись в клинику бригадами скорой помощи в среднем через 239,8 (214,7 – 281,5) минут от начала ангинозного приступа. Критериями включения в исследование являлись: (1) ИМсПСТ давностью не более 12 часов от начала заболевания; (2) возраст от 40 до 75 лет включительно; (3) клиника ОЧН 2-3 класса по Killip; (4) ФВ ЛЖ менее 40%; (5) наличие коморбидной патологии в виде СД 2-го типа. Из исследования исключались пациенты с клиникой кардиогенного шока (ОЧН 4 класса по Killip).

После проведения реваскуляризации миокарда, на этапе включения в исследование, пациенты методом простой рандомизации были разделены на три группы: группу А (n = 36) – пациенты получали стандартную базовую комбинированную терапию в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению острого инфаркта миокарда, включавшую нитраты, клопидогрель, аспирин, диуретики, антагонист альдостерона, β-блокаторы, ИАПФ; группу В (n = 31) – пациенты в дополнении к базовой терапии получали инотропную стимуляцию левосименданом; группу С (n = 34) – пациенты, которым для купирования острой сердечной недостаточности назначалась комбинированная терапия кардиопротектором левосименданом с антиишемическим цитопротектором мельдонием дигидратом в течение 10 дней после рандомизации.

Введение левосимендана проводили в условиях стационара по схеме, предложенной заводом-изготовителем: внутривенное введение болюса из расчета 16 мкг/кг за 10 минут. Инфузия левосимендана проводилась на фоне стабильного АД со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. При необходимости скорость введения препарата уменьшалась до 0,05 мкг/кг/мин или увеличивалась до 0,2 мкг/кг/мин. Средняя продолжительность инфузии составляла 24 часа. Лекарственное вещество вводилось на фоне мониторингового наблюдения ЭКГ и АД.

Применение мельдония дигидрата также осуществляли в условиях стационара в соответствии с показаниями и противопоказаниями по схеме, предложенной производителем: 10 мл раствора для инъекций (1000 мг действующего вещества) один раз в сутки в течение 10 дней.

Пациенты были однородны по таким показателям, как пол, возраст, количество перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе, АГ, наличие СД 2-го типа, тяжесть острой сердечной недостаточности по классификации Killip (табл. 4).

Таблица 4 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

<i>Показатель</i>	<i>Группа А «Стандартная терапия» (n=36)</i>	<i>Группа В «Левосимендан» (n=31)</i>	<i>Группа С «Левосимендан+ мельдония дигидрат» (n=34)</i>	<i>p</i>
Возраст, лет	68,14	68,12	67,33	p 2 – 3=0,48 p 2 – 4=0,23 p 3 – 4=0,48
Мужской/ женский пол, n (%)	20 (55,6%) / 16 (44,4%)	20 (64,5%) / 11 (35,5%)	22 (64,7%) / 12 (35,3%)	p 2 – 3=0,59 p 2 – 4=0,45 p 3 – 4=0,43
Передний ИМ (на момент поступления) , n (%)	17 (47,22%)	19 (61,29%)	18 (52,94%)	p 2 – 3=0,25 p 2 – 4=0,43 p 3 – 4=0,90
Задний ИМ (на момент поступления) , n (%)	17 (47,22%)	11 (35,48%)	12 (35,29%)	p 2 – 3=0,16 p 2 – 4=0,19 p 3 – 4=0,18
Боковой ИМ (на момент поступления) , n (%)	2 (5,56%)	1 (3,23%)	3 (8,82%)	p 2 – 3=0,58 p 2 – 4=0,56 p 3 – 4=0,47
ОСН по Killip: III класс, n (%)	16 (44,44%)	14 (45,16%)	15 (44,11%)	p 2 – 3=0,97 p 2 – 4=0,95 p 3 – 4=0,97
ОСН по Killip: II класс, n (%)	20 (55,56%)	15 (54,8%)	19 (55,89%)	p 2 – 3=0,97 p 2 – 4=0,55 p 3 – 4=0,97
ОНМК, n (%)	3 (8,33%)	2 (6,45%)	4 (11,76%)	p 2 – 3=0,39 p 2 – 4=0,57 p 3 – 4=0,46
АГ, n (%)	34 (94,44%)	30 (96,77%)	32 (94,12%)	p 2 – 3=0,58 p 2 – 4=0,55 p 3 – 4=0,67
ПИКС в анамнезе, n (%)	9 (25%)	8 (25,8%)	8 (23,53%)	p 2 – 3=0,83 p 2 – 4=0,84 p 3 – 4=0,89
Сахарный диабет, n (%)	36 (100%)	31 (100%)	34 (100%)	p 2 – 3=1,00 p 2 – 4=1,00 p 3 – 4=1,00
Поражение КА по SYNTAX, баллы	14,1 ± 7,9	15,2 ± 7,1	13,8 ± 7,7	p 2 – 3=0,55 p 2 – 4=0,87 p 3 – 4=0,43

Результаты госпитального этапа свидетельствуют о том, что дополнительное назначение цитопротектора мельдония дигидрата к терапии левосименданом уменьшило количество как предсердных (41,17% vs 68,74%, p=0,038), так и желудочковых (29,41% vs 54,83%, p=0,026) нарушений ритма в сравнении с группой изолированного использования левосимендана. Такие показатели, как госпитальная летальность (0% vs 13,89%, p=0,073) и частота развития ранней постинфарктной стенокардии (17,64% vs 41,7%, p=0,054), имели более низкие значения в группе комбинированного применения мельдония дигидрата и левосимендана в сравнении с группой стандартной медикаментозной терапии, но статистически достоверных различий получено не было.

Результаты исследования внутрисердечной гемодинамики на 10-е сутки течения ИМ, осложненного острой сердечной недостаточностью, показали статистически достоверное повышение ФВ ЛЖ как у пациентов с изолированным использованием левосимендана, так и в комбинации с мельдонием дигидратом (рис. 2).

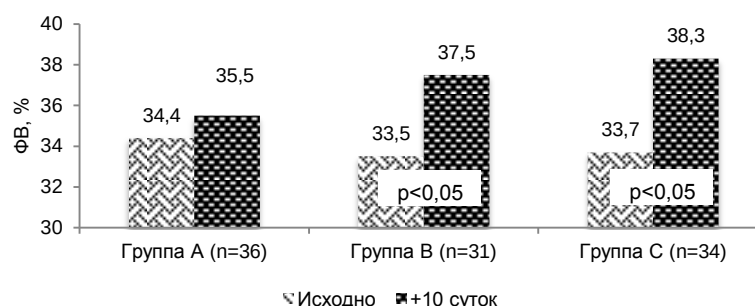


Рисунок 2. Изменение ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ на 10-е сутки лечения

С учётом наличия положительного влияния комбинации мельдония дигидрата и левосимендана на течение ИМсПСТ с клиникой ОСН у больных с сопутствующим СД 2-го типа была создана прогностическая модель для оценки риска развития неблагоприятного исхода. Для создания прогностической модели были включены следующие факторы: пол (мужской, женский); возраст старше 60 лет (да/нет); ИМ в анамнезе (да/нет); время от начала симптомов ИМ более 6 часов (да/нет); ИМ, осложненный желудочковыми нарушениями ритма или атриовентрикулярной блокадой (да/нет); клиника сердечной астмы или отека легких (да/нет); ранее проведенная реваскуляризация миокарда в анамнезе (да/нет); стеноз СтЛКА более 50% (да/нет); комбинированное лечение левосименданом и мельдония дигидратом после проведения первичного ЧКВ (да/нет), фракция изгнания ЛЖ менее 30% (да/нет).

Построение прогностической модели производилось с использованием множественной регрессии с пошаговым включением переменных (табл. 5).

Таблица 5 – Результаты регрессионного анализа с пошаговым включением переменных в модель (p=0,002)

Фактор	Beta	p
Возраст старше 60 лет (да/нет)	0,092436	0,305
Мужской пол (да/нет)	0,116064	0,230
Время от начала симптомов ИМ более 6 часов (да/нет)	0,294469	0,001
ИМ, осложненный желудочковыми нарушениями ритма (да/нет)	0,076814	0,439
ИМ, осложненный атриовентрикулярной блокадой (да/нет)	0,460482	0,001
Клиника сердечной (да/нет)	0,202072	0,048
Клиника отека легких (да/нет)	0,179168	0,109
ИМ в анамнезе (да/нет)	0,134606	0,129
Фракция изгнания ЛЖ менее 30% (да/нет)	0,216989	0,022
Стеноз СтЛКА более 50% (да/нет)	0,081156	0,386
Комбинированное лечение левосименданом и мельдония дигидратом после проведения первичного ЧКВ (да/нет)	-0,287812	0,001

В результате пошагового отбора значимых факторов в искомую модель вошли следующие независимые показатели: (1) время от начала симптомов ИМ более 6 часов ($p=0,035$); (2) осложненное течение ИМ, проявляющееся в развитии атриовентрикулярной блокады ($p=0,001$); (3) клиника сердечной астмы как осложнение острого периода ИМ ($p=0,048$); (4) ФВ ЛЖ менее 30% ($p=0,022$); (5) комбинированное лечение с использованием левосимендана и мельдония дигидрата ($p=0,001$).

С использованием логистического регрессионного анализа составлена математическая модель:

Вероятность неблагоприятного (летального исхода) $= 1/(1+\exp(-z))$, где: $z = 0,294469 \times \text{время от начала симптомов ИМ} > 6 \text{ часов (1-да, 0-нет)} - 0,287812 \times \text{комбинированное лечение (1-да, 0-нет)} + 0,460482 \times \text{осложненное течение ИМ, проявившееся в развитии атриовентрикулярной блокады (1-да, 0-нет)} + 0,202072 \times \text{клиника сердечной астмы как осложнение острого периода ИМ (1-да, 0-нет)} + 0,216989 \times \text{фракция изгнания ЛЖ менее 30\% (1-да, 0-нет)}$, $\chi^2 = 156,7$; $p = 0,002$.

Границы, в которых изменяется вероятность неблагоприятного исхода, установлены в пределах от 0 до 1. Если вероятность меньше 0,5, то предсказывается исход 0 (благоприятный). Если вероятность больше или равна 0,5, то предсказывается исход 1 (неблагоприятный, летальный).

Летальность в течение первых 6 месяцев наблюдения в группе А составила 16,12%. В группе В показатели летальности не различались ($p = 0,925$) и составили 6,45% и 3,13% соответственно. Рецидив ИМ через 6 месяцев после индексного события в группе А развился у 12,9% пациентов. В группе В рецидивы ИМ предотвращались в 34,9% случаев ($p = 0,02$), в группе С – в 38,9% ($p = 0,001$) случаев, но статистически достоверной разницы с группой А получено не было ($p = 0,320$). В группе А прогрессирование ХСН наблюдали практически у половины (45,16%) выживших пациентов на госпитальном этапе. Но наилучший результат в виде статистически достоверного снижения прогрессирования сердечной недостаточности достигался в группе С – комбинированной терапии мельдония дигидратом и левосименданом в сравнении с группой А – стандартной терапии ($p = 0,048$). Анализ теста 6-минутной ходьбы через 6 месяцев после перенесенного ИМ, осложненного ОЧН, выявил существенную прибавку в преодолеваемой дистанции в группе В и в группе С и составил 52,20 и 66,19% соответственно в сравнении с показателями госпитального этапа наблюдения ($p = 0,032$ и $p = 0,021$ соответственно).

Отдаленные результаты изучены в период до 12 месяцев посредством телефонного опроса. Полученная в течение первых 6 месяцев тенденция к уменьшению летальности больных при сочетанном применении цитопротектора и левосимендана сохранилась и после 12 месяцев наблюдения (табл. 6, рис. 3).

Таблица 6 – Результаты 12-ти месячного этапа лечения больных, перенесших ИМ, осложненного острой сердечной недостаточностью

Показатель	Группа А «Стандартная терапия» (n=36)	Группа В «Левосимендан» (n=31)	Группа С «Левосимендан+мельдония дигидрат» (n=34)	p
Смерть от сердечно-сосудистых причин	8 (25,81%)	2 (6,45%)	2 (6,25%)	p 1-2= 0,041 p 1-3= 0,036 p 2-3=0,674
Прогрессирование ХСН	20 (64,52%)	9 (31,03%)	9 (28,12%)	p 1-2= 0,034 p 1-3= 0,008 p 2-3=0,963
Повторный инфаркт миокарда	9 (29,03%)	5 (17,24%)	3 (9,37%)	p 1-2= 0,312 p 1-3= 0,046 p 2-3=0,605
Повторные госпитализации, связанные с обострением ИБС	27 (87,09%)	15 (51,72%)	15 (46,87%)	p 1-2=0,003 p 1-3=0,001 p 2-3=0,924

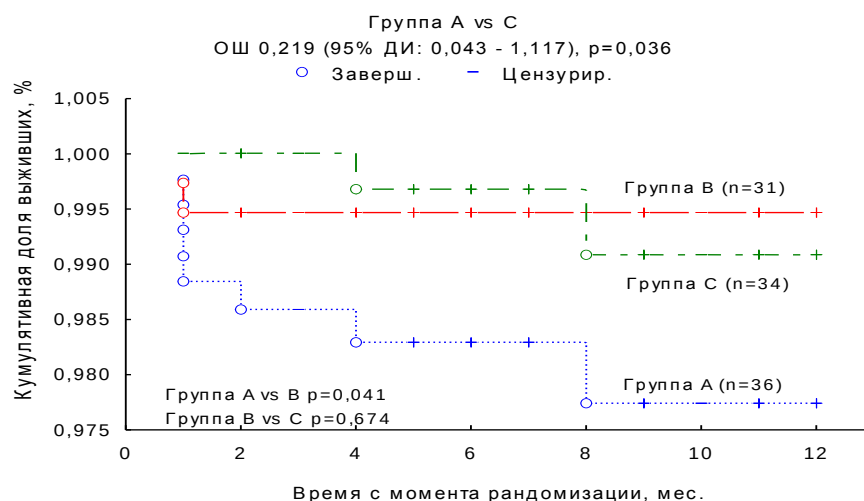


Рисунок 3. Выживаемость в группах больных ИМ, коморбидных с СД 2-го тип, после комбинированного лечения: коронарного стентирования и дополнительного использования левосимендана и мельдония дигидрата по Каплану-Майеру

В группе А более 64% пациентов обратились за медицинской помощью в связи с декомпенсацией ХСН. В группе В этот показатель достоверно снизился на 33% ($p = 0,033$). При комбинированном назначении мельдония дигидрата и левосимендана в группе С данное осложнение течения ИБС наблюдалось у 28,12%, также сохраняя достигнутое к 6-му месяцу наблюдения достоверное различие с группой А.

Таким образом, проведенное исследование показало, что использование комбинации левосимендана и мельдония дигидрата в комплексном лечении больных, перенесших ИМсПСТ, осложнённый клиникой ОШН 2-3 класса по Killip на фоне СД 2-го типа, позволяет снизить число эпизодов нарушения предсердных и желудочковых нарушений ритма, улучшить систолическую функцию сердца по результатам госпитального периода наблюдения. Госпитальная летальность статистически достоверно не различалась во всех изучаемых группах, хотя имелась тенденция к ее снижению при использовании левосимендана и мельдония дигидрата. К концу 12-го месяца наблюдения как изолированное использование левосимендана, так и в комбинации с мельдонием дигидратом позволяло снизить число летальных исходов, повторных госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН и связанных с обострением ИБС. Но в то же время не было получено превосходства комбинации левосимендана и мельдония дигидрата над изолированным применением левосимендана.

Клинико-функциональные эффекты использования ω -3-ПНЖК при кардиореабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда на фоне многососудистого поражения коронарного русла

Задачей исследования, представленного в данной главе, являлось изучение эффективности программы кардиореабилитации больных ИБС с использованием интервальных физических тренировок в комплексе с вторичной медикаментозной профилактикой статинами и препаратами ω -3-ПНЖК.

В исследование были включены последовательно поступившие больные ИМсПСТ, перенесшие ЧКВ на ИСА, и многососудистым поражением коронарного русла. Критерии включения в исследование: (1) возраст – менее 75 лет; (2) проведение первичного ЧКВ на ИСА в первые 12 часов от начала ИМ; (3) консервативная тактика лечения после выполнения первичного ЧКВ. Из исследования исключались пациенты с клиникой кардиогенного шока (ОШН 3-4 класса по Killip).

На третьи сутки после первичного ЧКВ, после стабилизации состояния, пациенты, которые соответствовали критериям включения, были рандомизированы в группу стандартной медикаментозной терапии (группа А) и в группу, где дополнительно к стандартной

медикаментозной терапии назначался препарат ω -3-ПНЖК (группа В). На момент рандомизации в исследование было включено 260 больных: группа А – 129 пациентов, группа В – 131 пациент. Но к концу 12-го месяца наблюдения только 78 пациентов группы В принимали препараты ω -3-ПНЖК, остальные пациенты были исключены из дальнейшего анализа. Назначение препарата ω -3-ПНЖК осуществляли в условиях стационара через 72 часа после развития ИМ в соответствии с показаниями и противопоказаниями по схеме, предложенной фирмой-производителем (по 1000 мг/сутки) (табл. 7).

Таблица 7 – Клиническая и демографическая характеристика пациентов

<i>Признаки</i>	<i>Группа А «Стандартная медикаментозная терапия» (n=129)</i>	<i>Группа В «Дополнительное использование ω-3-ПНЖК» (n=78)</i>	<i>p</i>
Возраст, лет	65,17 [65; 59 – 72]	67,23 [67; 64 – 71]	0,461
Мужской/женский пол, n (%)	97 (75,2%) / 32 (24,8%)	55 (70,5%) / 23 (29,5%)	0,533
Артериальная гипертензия, n (%)	111 (86,1%)	72 (92,3%)	0,211
ФВ ЛЖ, %	47,2 [52; 41 – 52]	49,2 [51; 42 – 52]	0,637
Курение, n (%)	67 (51,8%)	58 (74,1%)	0,327
ИМ в анамнезе, n (%)	44 (34,2%)	36 (45,8%)	0,118
ОНМК в анамнезе, n (%)	8 (6,5%)	9 (11,5%)	0,172
Реваскуляризация миокарда в анамнезе (ЧКВ или КШ), n (%)	38 (29,5 %)	24 (30,7%)	0,544

Анализ распределения больных по шкале SYNTAX показал, что в подавляющем большинстве случаев наблюдалось тяжелое поражение КА (22 – 32 балла): у 48,2% (группа А) и 47,9% (группа В) пациентов. Крайне тяжелое поражение коронарных артерий (более 32 баллов) было отмечено у 23,2% (группа А) и 29,2% (группа В) пациентов.

Средняя продолжительность госпитализации в группе А составила 15,3 (11 – 17) дня, в группе В – 14,1 (12 – 16) дня. Анализ ближайших результатов в обеих группах показал, что назначение ω -3-ПНЖК приводит к снижению на 13,1% ($p = 0,035$) частоты развития ранней постинфарктной стенокардии в госпитальном периоде наблюдения (табл. 8).

Таблица 8 – Эффективность кардиореабилитации с длительным с дополнительным назначением ω -3-ПНЖК на госпитальном этапе лечения

<i>Показатели</i>	<i>Группа А «Стандартная медикаментозная терапия» (n=129)</i>	<i>Группа В «Дополнительное использование ω-3-ПНЖК» (n=78)</i>	<i>p</i>
Рецидив ИМ	5 (3,9%)	7 (8,9%)	0,225
Смерть от сердечно-сосудистых причин	3 (2,3%)	2 (2,6%)	0,720
Повторная реваскуляризация целевой КА	3 (2,3%)	4 (5,1%)	0,494
Повторная реваскуляризация не целевой КА	2 (1,6%)	3 (3,8%)	0,565
Ранняя постинфарктная стенокардия	45 (34,9%)	17 (21,8%)	0,035

Анализ суточного мониторинга ЭКГ показал, что в группе В применение ω -3-ПНЖК сопровождалось достоверно более низкой частотой регистрации (49,1% vs 33,1%, $p=0,034$) желудочковых экстрасистол высокой градации (более III градации по Lown) и низкой частотой предсердных экстрасистол (91,5% vs 78,2%, $p=0,042$). При этом ФВ ЛЖ (50,3% vs 51,4%, $p=0,401$), физическая толерантность по тесту с 6-минутной ходьбой (163,4 vs 166,2% метра, $p=0,256$) оставались стабильными у пациентов обеих групп.

Спустя 12 месяцев проспективного наблюдения после индексного ИМ в группе В на фоне применения ω -3-ПНЖК отмечено достоверное снижение (на 8,9%, $p = 0,045$) сердечно-сосудистой летальности (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,18 – 0,64; $p = 0,045$), достигавшееся за счет снижения числа фатальных нарушений ритма сердца (табл. 9, рис. 4-5).

Достоверно значимо снизилась и частота рецидивов ИМ (ОШ 0,5; 95% ДИ 0,44 – 0,62; $p = 0,03$), случаев повторной госпитализации по поводу прогрессирования коронарной и сердечной недостаточности (ОШ 0,64; 95% ДИ 0,48 – 0,73; $p = 0,05$) на фоне применения ω -3-ПНЖК. Длительное 12-ти месячное курсовое назначение ω -3-ПНЖК в дозе 1000 мг/сут обеспечивало снижение частоты повторных коронарных реваскуляризаций (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,22 – 0,46; $p = 0,03$), что влияло на патогенетические процессы, обусловившие уменьшение агрегационной активности тромбоцитов, подавление адгезии моноцитов к эндотелию и уменьшение эндотелиальной дисфункции в целом. При этом пациенты с прогрессированием коронарной и сердечной недостаточности имели менее благоприятный прогноз течения ИБС, чаще госпитализировались в стационар, более длительное время являлись нетрудоспособными на фоне низкого качества жизни.

Таблица 9 – Клиническая эффективность 12-месячного курсового профилактического приема ω -3-ПНЖК в дополнение к стандартной антиишемической медикаментозной терапии

<i>Показатель</i>	<i>Группа А «Стандартная медикаментозная терапия» (n=129)</i>	<i>Группа В «Дополнительное использование ω-3-ПНЖК» (n=78)</i>	<i>p</i>
Повторный ИМ	27 (21,4%)	8 (10,7%)	0,031
Смерть от сердечно-сосудистых причин	18 (13,9%)	4 (5,3%)	0,045
Общая летальность	21 (16,3%)	6 (7,7%)	0,036
Мозговой инсульт	4 (3,2%)	1 (1,3%)	0,481
Экстренная коронарная реваскуляризация	29 (15,0%)	12 (19,9%)	0,036
Общее число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий	78 (53,9%)	25 (37,2%)	0,002
Повторная госпитализация с прогрессированием стенокардии	41 (32,5%)	16 (21,1%)	0,05
Повторная госпитализация с декомпенсацией ХСН	27 (21,4%)	8 (10,5%)	0,04

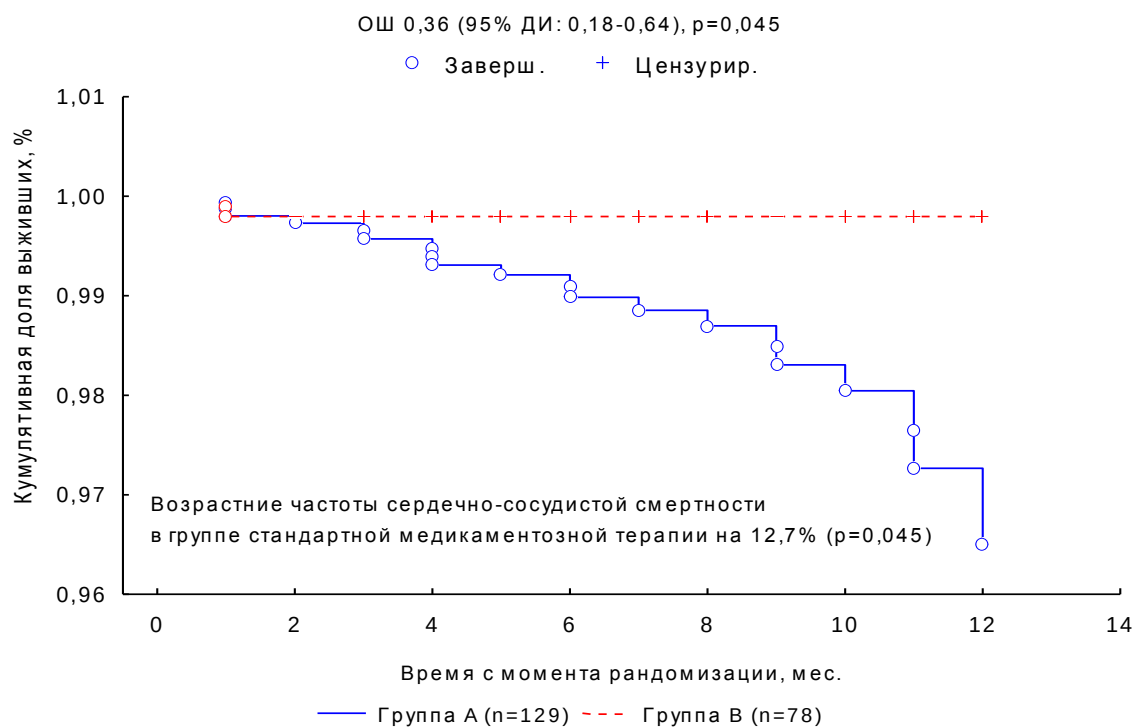


Рисунок 4. Влияние ω -3-ПНЖК в дополнение к стандартной медикаментозной терапии на выживаемость пациентов, перенесших ИМ на фоне тяжелого коронарного атеросклероза

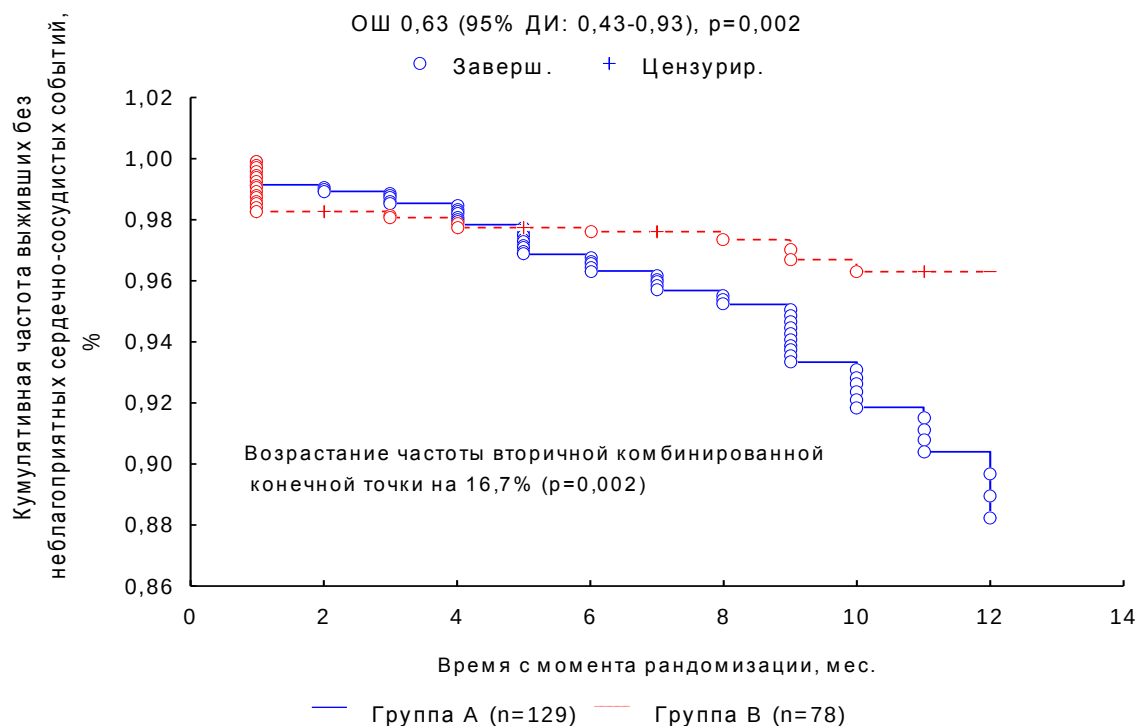


Рисунок 5. Влияние ω -3-ПНЖК в дополнение к стандартной медикаментозной терапии на суммарную частоту комбинированной конечной точки пациентов по данным 12-месячной курсовой терапии у пациентов, перенесших ИМ на фоне тяжелого коронарного атеросклероза (кривые выживаемости Каплана-Майера)

Анализ физической толерантности с использованием теста 6-минутной ходьбы показал существенное улучшение таковой у пациентов длительно принимавших ω -3-ПНЖК. Дистанция ходьбы возросла с 166,2 до 336,5 метров, что в среднем на 12,3% ($p = 0,034$)

больше, чем в группе стандартной медикаментозной терапии: пройденное расстояние в ней составило 295,2 метра ($p = 0,038$).

Полученные результаты свидетельствуют о безусловной пользе и перспективности применения ω -3-ПНЖК в комплексной патогенетической терапии больных ИМ, коморбидных с СД 2-го типа, после перенесенной эндоваскулярной реваскуляризации миокарда, относящихся к особой когорте пациентов с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальности. Учитывая исходно более неблагоприятный прогноз у пациентов, перенесших ИМ на фоне СД 2-го типа, целесообразность использования ω -3-ПНЖК становится очевидной. При этом реализация плеiotропных эффектов представителей этого класса препаратов объясняется не только гиполипидемическим его действием, но и антиаритмическим и антиишемическим эффектом, что особенно актуально при раннем его назначении, в острой стадии инфаркта миокарда.

Оценка влияния контролируемых физических тренировок в комплексной кардиореабилитации на качество жизни и успешность психологической реабилитации больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

Задача представленного в данной главе исследования – оценка влияния контролируемых физических тренировок на качество жизни и успешность психологической реабилитации больных ИБС с высоким риском развития сердечной недостаточности на фоне СД 2-го типа.

В исследование было включено 88 больных ХСН в возрасте от 40 до 70 лет, перенесших инфаркт миокарда с наличием тревожно-депрессивной симптоматики. Все пациенты получали необходимую базисную терапию в индивидуально подобранных дозировках, включающую прием аспирина, ИАПФ, диуретика, β -адреноблокатора. Методом простой рандомизации были сформированы две группы: группа А ($n = 42$) – базовая медикаментозная терапия дополнена программой физических тренировок и группа В ($n = 46$) – базовая медикаментозная терапия.

После включения в исследование у всех пациентов группы А определяли толерантность к физической нагрузке путем проведения ВЭМ. Затем пациенты выполняли дозированную ходьбу, начиная с 0,5 километров, в темпе ходьбы 70 шагов в минуту до 2-10 километров в темпе 100 – 110 шагов в минуту. При этом каждый из пациентов самостоятельно контролировал дальность и скорость ходьбы исходя из своего состояния, отсутствия ангинозных приступов и того факта, что частота сердечных сокращений должна быть не более 60% от максимальной, установленной по результатам ВЭМ.

Пациенты обеих групп не различались по основным клинико-демографическим показателям (табл. 10).

Таблица 10 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

<i>Показатель</i>	<i>Группа А «Физические тренировки» (n=42)</i>	<i>Группа В «Стандартная медикаментозная терапия» (n=46)</i>	<i>p</i>
Возраст, лет	61,4±8,5	58,8±9,1	0,171
Мужской/ женский пол, n (%)	18 (42,9%) / 24 (57,1%)	22 (47,8%) / 24 (52,2%)	0,811
Инфаркт миокарда с зубцом Q / без зубца Q, n (%)	22/20 (52,4 и 47,6%)	25/21 (54,4 и 45,6%)	0,977
Артериальная гипертензия, n (%)	38 (90,5%)	40 (86,9%)	0,854
СД 2-го типа, n (%)	42 (100%)	46 (100%)	1,000
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	14 (33,3%)	16 (34,7%)	0,935

К концу шестого месяца в группе А осуществление физических тренировок сопровождалось статистически достоверным увеличением дистанции по результатам теста 6-минутной ходьбы и составляло, в среднем, 335,7 метров, в то время, как в группе В, пациенты которой получали лишь медикаментозную терапию, – 264,5 метров ($p = 0,001$). Такие показатели, как частота приступов стенокардии и суточная потребность в нитроглицерине, оказались также меньше в группе А с физическими тренировками, но статистической достоверности различий между группами получено не было.

Для выявления симптомов депрессии и тревожности, астении, нарушений сна все пациенты были обследованы с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) и шкалы субъективной оценки сна. Оценка качества жизни пациента проводилась с использованием опросника SF-36 и Миннесотского опросника КЖ у больных ХСН (табл. 11).

Таблица 11 – Результаты обследования пациентов с использованием оценочных шкал SF-36, HADS, MFI-20, Миннесотского опросника

Показатель	Группа А «Физические тренировки» (n=42)		Группа В «Стандартная медикаментозная терапия» (n=46)		р 2-4	р 3-5
	До лечения	Через 6 месяцев	До лечения	Через 6 месяцев		
SF-36, шкалы (баллы)						
Физическое здоровье (PF)	17,5±2,3	22,6±2,9	18,2±3,6	21,4±2,3	0,333	0,037
Рольное функционирование (RP)	23,1±5,8	26,9±7,1	22,9±6,2	23,2±5,1	0,877	0,007
Интенсивность боли (BP)	5,8±1,1	9,1±0,9	5,9±1,3	7,2±1,3	0,003	0,001
Общее здоровье (GH)	6,3±0,6	18,8±1,3	6,3±0,7	11,3±1,1	1,000	0,001
Жизнеспособность (VT)	11,9±1,1	20,4±0,7	12,3±1,1	15,3±1,6	0,105	0,001
Социальное функционирование (SF)	6,1±0,9	3,7±0,5	6,3±0,9	5,5±0,5	0,384	0,001
Эмоциональное функционирование (RE)	3,4±0,4	5,5±0,5	3,4±0,5	4,5±0,5	1,000	0,001
Психическое здоровье (MH)	14,4±1,3	21,8±2,5	14,0±1,3	19,4±3,5	0,161	0,001
КЖ, %	47,1±4,2	65,6±6,7	47,2±4,2	53,4±3,6	0,698	0,001
Прочие шкалы (баллы):						
Тревога (HADS)	8,6±0,5	6,5±0,4	8,8±0,4	7,2±0,2	0,040	0,001
Депрессия (HADS)	11,7±1,0	3,2±0,3	11,3±1,1	10,8±1,4	0,847	0,001
Сон	17,2±1,1	24,8±0,9	17,4±1,6	18,8±1,4	0,500	0,001
Миннесотский опросник КЖ	63,8±8,5	49,3±6,5	64,3±8,1	59,1±6,3	0,816	0,001
Субъективная шкала оценки астении MFI-20 (баллы):						
Общая астения, баллы	13,4±0,5	8,6±0,4	13,2±0,6	12,8±0,2	0,834	0,001
Физическая астения	13,1±0,7	8,2±0,3	12,9±0,9	12,5±0,6	0,072	0,001
Пониженная активность	12,8±1,2	10,9±0,7	13,0±1,1	12,8±0,2	0,417	0,001
Сниженная мотивация	12,7±0,6	11,2±0,4	12,8±0,8	12,2±0,4	0,469	0,001
Психическая астения	13,1±0,4	9,2±0,3	13,2±0,2	12,7±0,7	0,137	0,001

На момент включения в исследование результаты оценки пациента с использованием специализированных опросников не различались, за исключением шкалы HADS ($p = 0,001$).

При этом, у 92,9% ($n = 39$) больных группы А и 95,7% ($n = 42$) больных группы В выявлялся субклинически выраженный уровень тревожности (8,6 – 8,8 баллов по HADS) и клинически значимый уровень депрессии (более 11 баллов по HADS). Кроме того, было отмечено, что у пациентов обеих групп наблюдалось нарушение сна, что соответствовало 17 и более баллам по шкале субъективной оценки качества сна. К тому же, согласно шкале MFI-20, у всех больных диагностировалось состояние астении (более 12 баллов) по всем контрольным показателям, таким, как общая, психическая, физическая астения.

Среди пациентов группы А физические тренировки сопровождались уменьшением тревожно-депрессивной симптоматики в 85,7% ($n = 36$) случаях, в группе В (стандартной медикаментозной терапии) – только в 69,5% ($n = 32$) случаев. Согласно госпитальной шкале тревоги и депрессии, в группе физических тренировок показатель тревожности по HADS составил 6,5 балла, депрессии – 3,2 балла. В группе стандартной медикаментозной терапии данные показатели составили 7,2 и 10,8 балла соответственно.

Интересные результаты были получены при оценке уровня астении. Так, в группе А регулярные физические тренировки сопровождались снижением уровня показателя астении по шкале MFI-20 до клинически незначимого (менее 12 баллов), при этом произошло более выраженное уменьшение физического компонента астении (разница около 1 балла). В группе В на фоне стандартной медикаментозной терапии снижение показателя тревожности и депрессии по шкале HADS не повлияло на результаты оценки по шкале астении.

Уменьшение тревожно-депрессивной симптоматики повлияло на такой показатель, как улучшение сна. При этом субъективное улучшение сна, а именно: улучшение засыпания, прекращение пробуждений ночью - отметили 24,4% пациентов в группе А (физические тренировки), в группе В (стандартная медикаментозная терапия) – 18,2% пациентов. По результатам опроса с использованием шкалы субъективной оценки сна, было отмечено улучшение самооценки качества сна в группе А до 24,8 балла, в группе В – до 18,8 балла. В группе физических тренировок достигнуто достоверное улучшение сна в сравнении с стандартной медикаментозной терапией ($p = 0,001$).

Кроме того, установлено улучшение качества жизни больных по неспецифическому для больных ХСН опроснику SF-36 с улучшением показателей по всем ключевым параметрам, влияющим на интегральный показатель качества жизни: на 65,59% в группе А (физические тренировки) и всего на 47,15% в группе В (стандартная медикаментозная терапия). Дополнительно качество жизни было оценено в специфических опросниках: для больных ХСН – по Миннесотскому опроснику. Были также получены хорошие результаты, характеризующие высокую социальную адаптацию больных ХСН при проведении у них физических тренировок в сравнении со стандартной медикаментозной терапией.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что контролируемые физические тренировки у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, обеспечивают существенное ($p = 0,001$) улучшение самооценки по данным шкалы HADS, шкалы MFI-20 и шкалы субъективной оценки нарушений сна, что сопровождалось улучшением клинического течения ХСН, увеличением ($p = 0,001$) физической толерантности на 21,2% по результатам теста 6-минутной ходьбы, улучшением ФВ ЛЖ на 16,7% в сравнении с результатами группы стандартной медикаментозной терапии.

Оптимизация возможностей профилактической терапии статинами в процессе реабилитации больных ишемической болезнью сердца с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности: эффективность и безопасность использования розувастатина и эзетимиба

Задачей настоящего исследования являлась оценка эффективности длительной вторичной профилактики атерогенной дислипотеинемии синтетическими холестерин снижающими препаратами нового поколения – розувастатином в дозе 10 мг/сут и эзетимибом в дозе 10 мг/сут в течение 12 месяцев кардиореабилитации больных ИБС с умеренными (в пределах II ФК ХСН) клиническими проявлениями сердечной недостаточности.

Пациенты в количестве 70 человек рандомизированы в две группы. Группы достоверно не различались по возрасту, полу, основным факторам риска, исходному уровню липидов, СРБ и медикаментозной терапии на момент включения в исследование. Средний возраст пациентов составил $61,8 \pm 8$ лет в группе А (розувастатин+эзетимиб) и $59,1 \pm 7,9$ лет в группе В (розувастатин). Более 50% в обеих группах составляли мужчины. В анамнезе артериальная гипертензия отмечалась более чем у 90% больных обеих групп, ранее перенесенный инфаркт миокарда – у 17,1 и 11,4% больных ($p = 0,308$), ОНМК – у 8,6 и 5,7% больных ($p = 1,000$); курили более 45% больных. Среднее значение комплекса интима-медиа составило $1,03 \pm 0,27$ мм в группе А (розувастатин+эзетимиб) и $1,12 \pm 0,34$ мм ($p = 0,224$) в группе В (розувастатин).

Среднее значение общего холестерина у пациентов обеих групп на момент включения в исследование составило $6,32 \pm 1,1$ ммоль/л, ХС ЛПНП – $4,1 \pm 0,98$ ммоль/л, ХС ЛПВП – $1,52 \pm 0,34$ ммоль/л, ТГ – $3,69 \pm 1,93$ ммоль/л и достоверно не различалось у пациентов обеих групп.

Снижение ХС ЛПНП в обеих группах произошло уже к концу первого месяца приема препаратов, но статистически достоверные различия по уровню ХС ЛПНП между исследуемыми группами были выявлены к концу 3-го месяца и наблюдались до окончания исследования. В группе В изолированной терапии розувастатином уровень ХС ЛПНП статистически значимо снизился через 1 месяц после начала приема препарата и в дальнейшем существенно не отличался на протяжении всего периода наблюдения. В группе А на фоне комбинированной терапии розувастатином и эзетимибом было зафиксировано выраженное снижение уровня ХС ЛПНП в течение трёх месяцев приема препаратов, достигавшее в дальнейшем целевого уровня $1,84 \pm 0,57$ ммоль/л. Достоверное преимущество комбинированной терапии было получено только к концу 3-го месяца наблюдения и сохранялось до окончания исследования (табл. 12).

Таблица 12 – Динамика средних значений ЛПНП в плазме крови (ммоль/л)

Группа	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	p 12 мес.
Группа А «Розувастатин+эзетимиб» (n=35)	$3,75 \pm 0,83$	$2,55 \pm 1,00$ #	$2,10 \pm 0,61$ #	$2,04 \pm 0,60$	$1,84 \pm 0,57$	0,039
Группа В «Розувастатин» (n=35)	$3,94 \pm 0,48$	$2,73 \pm 0,58$ #	$2,47 \pm 0,77$ *	$2,39 \pm 0,63$ *	$2,39 \pm 0,80$ *	

Наиболее выраженное снижение ЛПНП (медиана – более 50%), как отмечено выше, произошло в группе А (розувастатин+эзетимиб) к 12-му месяцу исследования (рис. 6). При этом, начиная с 3-го месяца приема препаратов наблюдалось снижение уровня ХС ЛПНП более чем на 45%, в группе В (розувастатин) – не превышало 40% за весь период наблюдения.

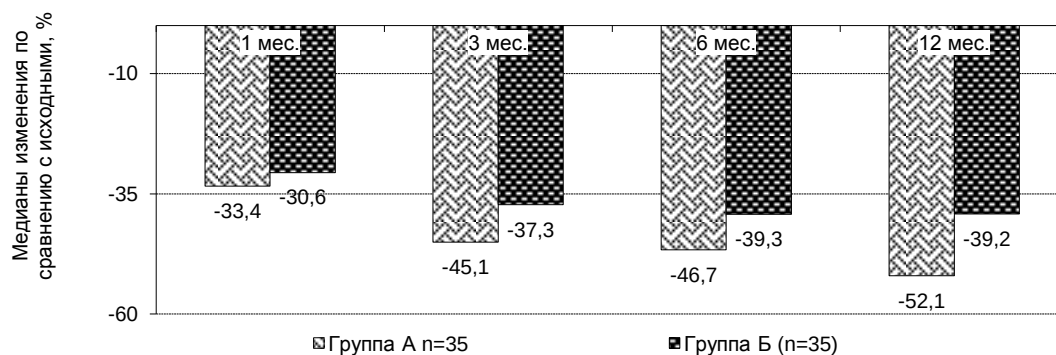


Рисунок 6. Медианы изменений уровня ХС ЛПНП по сравнению с исходными значениями в исследуемых группах

При использовании комбинированной гиполипидемической терапии в группе А (розувастатин + эзетимиб) доля пациентов, достигших целевого значения этого критерия, была выше, чем в группе

В (розувастатин), и составила к концу 12-го месяца 77,1% против 57,1% соответственно ($p>0,05$), хотя статистически достоверного различия по данному показателю достигнуто не было (рис. 7).

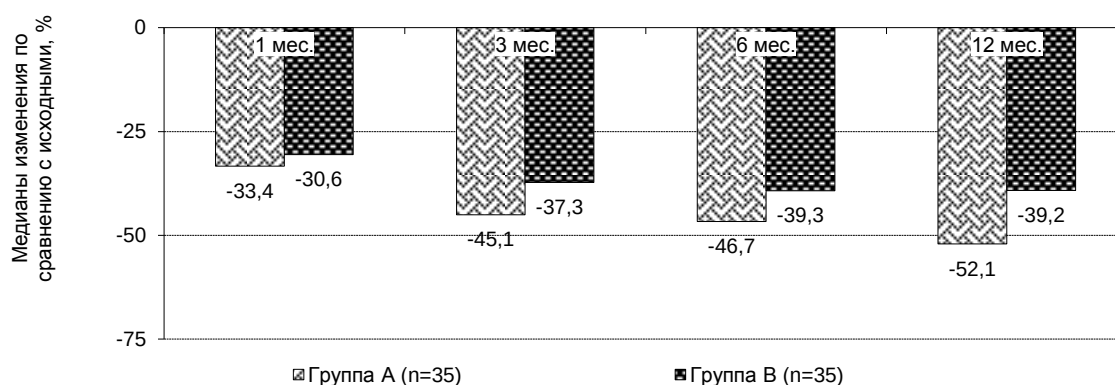


Рисунок 7. Доля больных с ХС ЛПНП $<2,5$ ммоль/л ($p>0,05$) в исследуемых группах

В сроках 3, 6 и 12 месяцев проспективного наблюдения не было получено статистически достоверного увеличения концентрации ХС ЛПВП в плазме крови в исследуемых группах. К концу 12-го месяца наблюдения произошло уменьшение ($p=0,532$) концентрации ТГ крови в группе А (розувастатин+эзетимиб) на 15,8%, в группе В (розувастатин) – на 8,9%.

Достоверные изменения – уменьшение значения показателя СРБ от исходного – отмечено только через 12 месяцев лечения у пациентов группы А (розувастатин+эзетимиб): медиана исходного значения 3,2 мг/л, медиана в конце исследования 2,2 мг/л, медиана изменения 31,25% ($p = 0,028$). Кроме того, к концу 12-го месяца приема препаратов уровень СРБ в крови был достоверно выше в группе В (розувастатин).

Общее количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий к 12-му месяцу исследования у пациентов группы А (розувастатин+эзетимиб) и группы В (розувастатин) представлено в табл. 13. На момент окончания исследования группы статистически достоверно не отличались как по общему количеству неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (14,3 vs 20,0%, $p = 0,751$), так и по их составляющим, таким, как летальные исходы (2,9 vs 5,7%, $p = 1,000$), нефатальные инфаркты миокарда (8,6 vs 14,3%, $p = 0,707$), мозговые инсульты (2,9 vs 5,7%, $p = 1,000$).

Таблица 13 – Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на момент окончания исследования исследуемых группах

Показатель	Группа А «Розувастатин» (n=35)	Группа В «Розувастатин+ эзетимиб» (n=35)	p
Неблагоприятные сердечно-сосудистые события, % (n)	5 (14,3%)	7 (20,0%)	0,751
Нефатальный ИМ, % (n)	3 (8,6%)	5 (14,3%)	0,707
Инсульт, % (n)	1 (2,9%)	-	1,000
Смерть, % (n)	1 (2,9%)	2 (5,7%)	1,000

В обеих группах регистрировались госпитализации, обусловленные заболеваниями сердечно-сосудистой системы, составившие для группы А (розувастатин+эзетимиб) 14,3%, для группы В (розувастатин) почти в три раза чаще – 40% ($p = 0,032$). Госпитализации, обусловленные декомпенсацией ХСН, составили 5,7 и 14,4%, соответственно, но оказались статистически не достоверными ($p = 0,699$). Госпитализации, вызванные иными причинами, составили не более 8,6% в обеих группах и были представлены заболеваниями опорно-двигательного аппарата, бронхо-легочной патологией, заболеваниями репродуктивной системы у женщин; в одном случае госпитализация была обусловлена полученной травмой (рис. 8 – 9).

Таким образом, проведенное исследование показало, что в группе больных старше 40 лет с клиникой умеренной ХСН и сопутствующим СД 2-го типа назначение комбинированной липидемической терапии розувастатином в дозе 10 мг/сут и эзетимибом в дозе 10 мг/сут приводит к следующим положительным эффектам по сравнению с изолированным назначением только розувастатина в дозе 10 мг/сут в сроке наблюдения до 12 месяцев: снижению ($p = 0,039$) уровня в крови ХС ЛПНП на 23,2%, уменьшению количества госпитализаций, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы, на 64,3%.

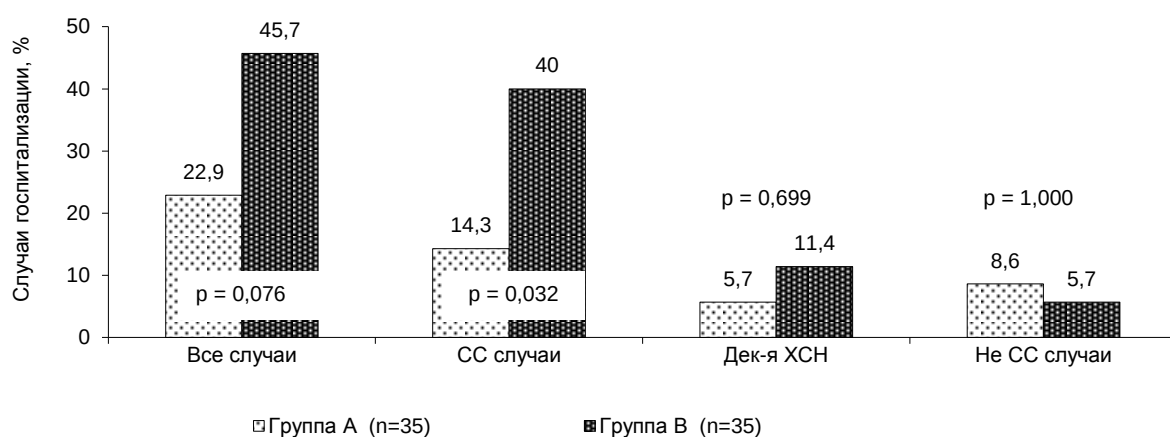


Рисунок 8. Все случаи госпитализаций пациентов к 12-му месяцу наблюдения

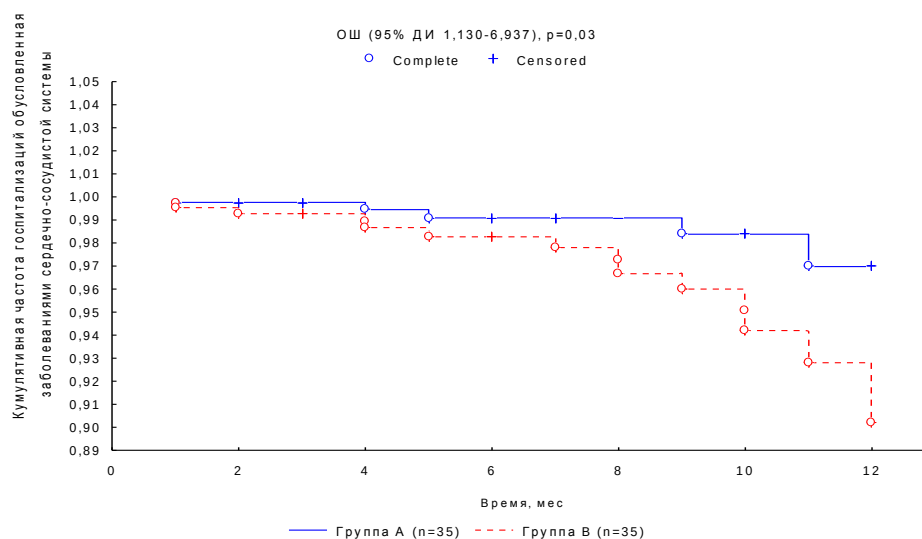


Рисунок 9. Кривые выживаемости без повторных госпитализаций, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы, по Каплану – Майеру

На фоне проводимой профилактической терапии дислипидемией регистрировалось снижение сердечно-сосудистых осложнений фактически в равной мере как на фоне комбинации розувастатина с эзетимибом, так и при использовании монотерапии розувастатином (14,3% vs 20%, $p = 0,751$), однако было установлено существенное, почти в три раза, снижение потребности в госпитализациях, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы (14,3% vs 40%, $p = 0,032$) при назначении комбинированной холестерин снижающей терапии. Причина установленного факта не вполне ясна, возможно, это обусловлено плеiotропными эффектами. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования по этому важному в практическом отношении вопросу.

Оценка клинико-экономической эффективности комплексного подхода в кардиореабилитации больных ишемической болезнью сердца, отягощенной сердечной недостаточностью, на фоне сахарного диабета 2-го типа в условиях амбулаторно-поликлинической службы

Задача данного раздела работы – изучение клинико-экономической эффективности комплексной программы кардиореабилитации больных ИБС, отягощенной клиникой ХСН, на фоне СД 2-го типа, с использованием интервальных физических тренировок в комплексе с вторичной медикаментозной профилактикой статинами и препаратами ω -3-ПНЖК (Патент РФ №\2554756).

Методом простой рандомизации сформированы две группы: группа А (n = 53) – пациенты выполняли комплексный курс кардиореабилитации с использованием физических тренировок на фоне приема препарата ω -3-ПНЖК и группа В (n = 57) – без использования предложенного способа.

После включения в исследование у всех пациентов группы А определяли толерантность к физической нагрузке путем проведения ВЭМ. Затем пациенты выполняли дозированную ходьбу, начиная с 0,5 километров, в темпе ходьбы 70 шагов в минуту до 2-10 километров в темпе 100 – 110 шагов в минуту. При этом каждый из пациентов самостоятельно контролировал дальность и скорость ходьбы исходя из своего состояния, отсутствия ангинозных приступов и того факта, что частота сердечных сокращений должна быть не более 60% от максимально установленной по результатам ВЭМ. За 60 минут до начала физических тренировок (дозированной ходьбы) пациенты принимали ω -3-ПНЖК по 1000 мг один раз в день.

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $63,5 \pm 14,8$ лет (от 37 до 78 лет). Большинство пациентов – мужского пола (62,3%), активные курильщики (79,2%), ранее перенесшие коронарную реваскуляризацию (64,1%) и имевшие клинику артериальной гипертензии (табл. 14).

Таблица 14 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

<i>Показатель</i>	<i>Группа А «ω-3-ПНЖК+тренировки в дополнение к стандартной терапии» (n=53)</i>	<i>Группа В «Стандартная терапия» (n=57)</i>	<i>p</i>
Мужской пол	33 (62,3%)	38 (66,7%)	0,777
Возраст	$57,5 \pm 6,3$	$56,9 \pm 7,1$	0,641
Инфаркт миокарда в анамнезе	53 (100%)	57 (100%)	1,000
АКШ в анамнезе	6 (11,3%)	5 (8,8%)	0,899
ЧКВ в анамнезе	28 (52,8%)	31 (54,4%)	0,978
Сахарный диабет 2-го типа	53 (100%)	57 (100%)	1,000
Курение	42 (79,2%)	50 (87,7%)	0,346
Артериальная гипертензия	51 (96,2%)	56 (98,2%)	0,949

Анализ отдаленных результатов 12-месячного проспективного наблюдения показал, что летальность, обусловленная сердечно-сосудистыми причинами, составила в группе А 7,5% (n=4) по сравнению с группой В – 15,8% (n=9) (p = 0,163). Число неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инсульт, ИМ) составило соответственно 9,4% (n=5) и 24,6% (n=14) (p = 0,01). Общее число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая внезапную сердечную смерть и повторные госпитализации в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности, было статистически меньшим в группе А, в которой пациентам в дополнение к стандартной антиишемической терапии ИМ еще назначали регулярные физические тренировки и ω -3-ПНЖК, и составило 16,9%. В группе В летальность составила 36,8%, что более чем в два раза превышала таковую в группе А (p = 0,039) (рис. 10).

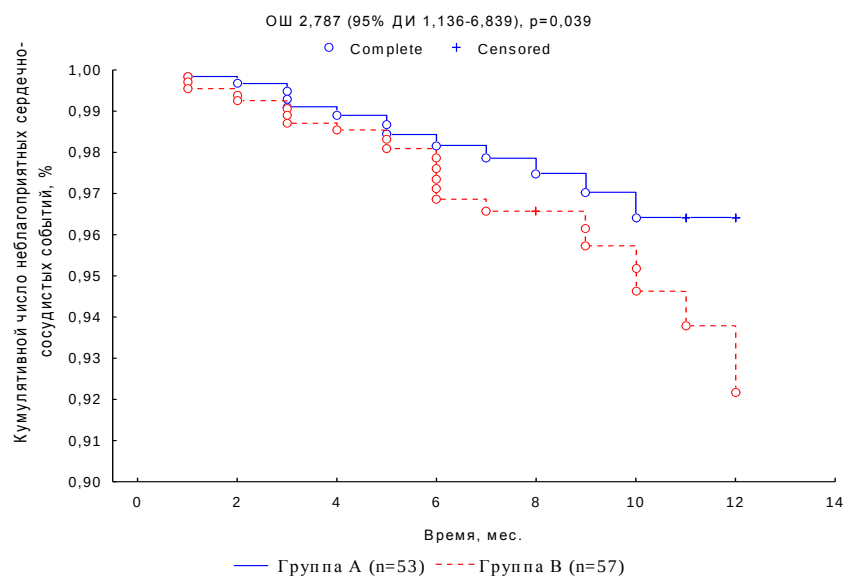


Рисунок 10. Кривые выживаемости Каплана-Майера кумулятивных вероятностей неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая летальность и повторные госпитализации

По результатам проспективного наблюдения установлено, что физические тренировки на фоне приема ω -3-ПНЖК существенно улучшали функциональное состояние пациентов группы А. Это проявлялось в существенном снижении функционального класса стенокардии напряжения (увеличение доли больных с I ФК на 50% по сравнению с исходным значением). Кроме того, в этой группе уменьшилась на 60,5% ($p = 0,001$) частота приступов стенокардии в неделю и меньшая потребность в приеме нитроглицерина на 72,2% ($p = 0,001$).

Оценка эффективности патогенетической медикаментозной терапии проводилась на основании назначения лекарственных препаратов кардиологом поликлиники. Анализ структуры затрат и частоты назначений основных групп препаратов у пациентов, включенных в программу кардиореабилитации после перенесенного острого инфаркта миокарда, в течение 12-ти месячного наблюдения показал, что полный список наименований лекарственных препаратов составил 46 торговых названий из 10 фармакологических групп. При расчете затрат на реабилитацию соответствующих групп больных ИМ учитывались лекарственные препараты, применяемые для лечения основной нозологии в соответствии с рекомендациями по стандартной терапии больных ИБС, перенесших ИМ.

Наибольшие затраты (от 2343252,29 до 2178813,53 руб.) приходились на группу антиагрегантов – от 59,01 до 68,50%, на втором месте β -адреноблокаторы (от 741142,23 до 316669,86 руб.) – от 9,96 до 18,66%, на третьем – ингибиторы АПФ (от 242761,50 до 233770, 33 руб.) – от 7,11 до 7,35%; расходы на статины (от 221365,20 до 201947,20 руб.) колебались от 6,35 до 5,57%.

При этом β -адреноблокаторы, статины, дезагреганты и ИАПФ получали более 90% пациентов. Большая доля расходов, связанных с приобретением дезагрегантов, может быть объяснена тем, что они назначались всем больным, перенесшим первичное ЧКВ, и, кроме того, их высокой стоимостью в сравнении с препаратами других фармакологических групп. Как показал проведенный анализ, полный курс лекарственной патогенетической терапии в группе В (стандартная медикаментозная терапия) оказался на 790043,83 руб. дороже, чем в группе А, выполнявшей физические тренировки на фоне приема ω -3-ПНЖК. Этот факт больших финансовых затрат на медикаментозную терапию в группе В, вероятно, может быть объяснен большим числом пациентов с высокой степенью тяжести стенокардии напряжения на конец 12-ти месячного периода наблюдений, что потребовало более «агрессивной» и затратной тактики медикаментозной терапии.

Прямые затраты на лечение больных ИБС с СД 2-го типа включают следующие медицинские аспекты: прием пациента врачом-кардиологом, эндокринологом и врачом лечебной физкультуры; стоимость лабораторного и клинко-инструментального обследования; стоимость

лекарственных препаратов, предназначенных для лечения и вторичной профилактики ИБС и СД 2-го типа. Для вычисления прямых экономических затрат, связанных с кардиореабилитацией больных ИБС, необходимо суммировать все вышеописанные затраты (табл. 15).

Таблица 15 – Расчет прямых затрат на диспансеризацию больных, перенесших инфаркт миокарда, отягощенный СД 2-го типа

<i>Вид затрат</i>	<i>Группа А «ω-3-ПНЖК +тренировки в дополнение к стандартной терапии» (n=53)</i>		<i>Группа В «Стандартная терапия» (n=57)</i>	
	<i>Затраты, руб.</i>	<i>Затраты на 1 больного, руб.</i>	<i>Затраты, руб.</i>	<i>Затраты на 1 больного, руб.</i>
Клинико-инструментальное и лабораторное обследование	358635,1	6766,7	501411,9	8796,7
Медицинское обслуживание, включая консультации кардиолога и эндокринолога	87656,7	1653,9	290973,6	5104,8
Стандартная медикаментозная терапия	3180973,93	60018,38	3971017,76	69666,98
В с е г о	3627265,73	68438,98	4763403,26	83568,48

Из данных, представленных в табл. 15, видно, что разница затрат при осуществлении кардиореабилитации группе А (дополнительное назначение ω-3 ПНЖК на фоне физических тренировок) по сравнению с группой В (стандартная медикаментозная терапия) была по медицинскому обслуживанию (в 3,31 раза) и по медикаментозной терапии (в 1,16 раза) меньшей.

Анализ экономических затрат с использованием коэффициента «затраты – эффективность»

Для реализации расчетного метода «затраты – эффективность» физических тренировок при реабилитации больных, перенесших ИМ, отягощенный СД 2-го типа, использовался коэффициент экономической эффективности K_{eff} . За критерий эффективности физических тренировок принималась разница между средней исходной дистанцией по тесту 6-ти минутной ходьбы и дистанцией ходьбы, пройденной через 12 месяцев наблюдения. Коэффициент эффективности определялся по формуле

$$K_{eff} = DS / (N2 - N1),$$

где DS — прямые финансовые затраты, N2 и N1 — проходимая дистанция при тесте 6-ти минутной ходьбы до и после лечения (табл. 16).

Таблица 16 – Анализ затрат по коэффициенту экономической эффективности при использовании теста 6-ти минутной ходьбы

<i>Показатели</i>	<i>Группа А «ω-3 ПНЖК +тренировки в дополнение к стандартной терапии» (n=53)</i>	<i>Группа В «Стандартная терапия» (n=57)</i>
Прямые затраты на 1 пациента, руб.	68438,98	83568,48
Дистанция по тесту 6-минутной ходьбы исходно, м	168,70	157,80
Дистанция по тесту 6-минутной ходьбы через 12 месяцев, м	351,10	276,50
Эффективность физических тренировок, м	182,40	118,70
K_{eff}	375,21	704,03

При анализе финансовых затрат на кардиореабилитацию с использованием метода «затраты – эффективность» было установлено, что более эффективной с экономической точки зрения является программа диспансеризации больных, перенесших ИМ, с использованием контролируемых физических тренировок в виде тренировочной ходьбы на фоне приема стандартной антиишемической терапии и ω -3-ПНЖК. Так, для улучшения прохождения теста 6-ти минутной ходьбы на 1 метр в группе А необходимо затратить 375,21 руб., а в группе В стандартной медикаментозной терапии – 704,03 руб., что в 1,88 раза затратнее.

Анализ прямых экономических затрат по показателю «затраты – эффективность» с учетом критерия развития частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, прогрессирование коронарной и сердечной недостаточности, внезапная сердечная смерть, мозговой инсульт, летальный исход от общих причин) показал, что с экономической точки зрения более рациональным является подход с использованием контролируемых физических тренировок на амбулаторно-поликлиническом этапе кардиореабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда (табл. 17).

Таблица 17 – Анализ прямых экономических затрат с помощью коэффициента «затраты - эффективность» по частоте развития конечных точек

<i>Показатели</i>	<i>Группа А «ω-3 ПНЖК +тренировки в дополнение к стандартной терапии» (n=53)</i>	<i>Группа В «Стандартная терапия» (n=57)</i>
Прямые затраты на 1 пациента, руб.	68438,98	83568,48
Эффективность реабилитации, %	90,57	75,43
Keff	755,65	1107,89

Анализ показателя «затраты–полезность» при осуществлении кардиореабилитации больных, перенесших ИМ

В 80-х гг. XX века разработка нового интегрального показателя оценки эффективности последствий медицинских вмешательств, объединившего количественные и качественные аспекты целевых медицинских вмешательств, привела к выделению из расчетного метода «затраты – эффективность» отдельного специфического вида анализа «затраты – полезность (утилитарность)». В этом усовершенствованном методе за меру эффективности медицинских вмешательств обычно принимались годы качественно сохраненной жизни – QALY (Quality Adjusted Life Years). Индекс QALY – это продленные годы жизни больного с учетом влияния лечения на предотвращение прогрессирования заболевания и на качество жизни. Основные положения этой концепции следующие: а) показатель QALY соответствует значениям в диапазоне от 1,0 (полное здоровье) до 0,0 (смерть); б) один год здоровой жизни или абсолютного здоровья оценивается как 1,0; в) один год, прожитый с проблемами со здоровьем, оценивается меньше 1,0.

В группе А на фоне физических тренировок коэффициент QALY-показатель составил 0,81, в группе В стандартной медикаментозной терапии – 0,57 (т.е. эффективность кардиореабилитации оказалась меньше на 70,3%). Используя данные о полной стоимости лечения пациентов, перенесших инфаркт миокарда, был рассчитан коэффициент «затраты – полезность» для каждого варианта программы кардиореабилитации. Анализ полученных результатов показал, что коэффициент QALY в группе А – больных, выполнявших физические тренировки на фоне приема ω -3-ПНЖК, составил 84492,56 руб./год, в группе В – на стандартной медикаментозной терапии – коэффициент QALY в 1,75 раза превышал таковой в группе А, составив 146611,37 руб./год (табл. 18).

Таблица 18 – Анализ эффективности физических тренировок по коэффициенту «затраты – полезность» (QALY) у больных исследуемых групп

<i>Вариант диспансеризации</i>	<i>Общая (полная) стоимость, руб.</i>	<i>Полезность</i>	<i>Коэффициент «затраты – полезность»</i>
Группа А « ω -3 ПНЖК +тренировки в дополнение к стандартной терапии» (n=53)	68438,98	0,81	84492,56
Группа В «Стандартная терапия» (n=57)	83568,48	0,57	146611,37

Представленные данные проведенного исследования свидетельствуют о том, что проведение физической реабилитации приобретает большое медико-социальное значение в особой популяции больных ИБС на фоне СД 2-го типа, улучшает течение заболевания, существенно снижая функциональный класс сердечной недостаточности, уменьшая потребность в стандартной патогенетически обоснованной антиишемической терапии и улучшая отдаленный прогноз.

Длительные (12 месяцев) контролируемые физические тренировки у больных, перенесших ИМ, ассоциированный с СД 2-го типа, предполагают назначение патогенетически обоснованной «менее агрессивной» медикаментозной терапии, что обеспечивает улучшение качества жизни и отдаленного прогноза пациентов, а также удешевление затрат на эффективную кардиореабилитацию данной, сложной в социальном отношении, категории пациентов.

Применение контролируемых физических тренировок на фоне ИБС приводит к снижению в 1,29 раза частоты обращаемости пациентов за медицинской помощью, что уменьшает экономические затраты на проведение необходимых исследований за счет снижения частоты рецидивов коронарной и сердечной недостаточности и повторных, весьма дорогостоящих, госпитализаций в течение года.

Физическая реабилитация больных, перенесших ИМ на фоне СД 2-го типа, уменьшает в 3,08 раза общие затраты на медицинское обслуживание пациентов.

Использование контролируемых физических тренировок умеренной интенсивности (60% мощности при максимальной частоте ЧСС, достигнутой в исходном стресс-велоэргометрическом тестировании) на этапе реабилитации больных, перенесших ИМ, оказалось рациональным с экономической точки зрения. Клиническая эффективность при расчете показателя «затраты – эффективность» в группе А – физических тренировок на фоне приема ω -3-ПНЖК – составила 755,65 руб., в группе В – стандартной медикаментозной терапии – составила 1107,89 руб. Следовательно, физические тренировки средней интенсивности являются патогенетически обоснованными, рациональными и достаточно доступными. Они способны модифицировать и предотвращать неблагоприятное течение ИБС и оцениваются авторитетными реабилитологами как лечебные. Важным лимитирующим фактором широкого использования физических тренировок в кардиореабилитации являются достаточно значимые (высокие) экономические затраты на некоторые виды физических тренировок.

При оценке эффективности физических тренировок у больных ИБС с СД 2-го типа, по результатам исследования, наименьший показатель индекса QALY – 0,57 – был установлен в группе В стандартной медикаментозной терапии, в то время как в группе А, в которой пациенты выполняли физические тренировки на фоне приема ω -3-ПНЖК, этот показатель составил 0,81, отражая достижение лучшего (на 70,3%) качества жизни и отдаленного прогноза.

Следовательно, современное ведение пациентов с ИБС, отягощенной СД 2-го типа на фоне умеренной ХСН – в пределах II ФК по NYHA, предполагает наряду с длительной вторичной профилактикой факторов риска ИБС и СД 2-го типа, по возможности, раннее осуществление кардиореабилитационных мероприятий с контролируемыми физическими тренировками, обеспечивающими эффективную и экономически рациональную немедикаментозную вторичную профилактику неблагоприятных коронарных событий.

Использование контролируемых физических тренировок в программе реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда, позволяет достичь более высокого качества жизни пациентов при сопоставимых затратах материальных и финансовых средств на амбулаторном этапе лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В основу настоящей работы легли результаты собственных исследований и анализ современных литературных данных. На данном этапе развития медицинской науки возрастает количество пациентов, выживающих после сердечно-сосудистых катастроф и нуждающихся в последующей длительной реабилитации. Особенно это актуально для пациентов, страдающих СД 2-го типа, являющимся, по мнению многих терапевтов, скорее сердечно-сосудистым заболеванием, что тоже связано с определенными успехами в профилактике и лечении специфических для диабета осложнений. Поэтому проблема, рассмотренная в настоящей работе, безусловно, актуальна. В ней охвачены практически все этапы реабилитации пациентов – начиная с самой ранней, в палате интенсивной терапии, и заканчивая амбулаторным этапом последующего наблюдения.

Показано, что у больных в острой стадии ИМ, несмотря на самое современное лечение, включающее реваскуляризацию миокарда способом ангиопластики со стентированием, применение оригинального сочетания негликозидного инотропного стимулятора и препарата из традиционной группы цитопротекторов открывает новые возможности во вторичной профилактике.

Показана эффективность и безопасность длительного назначения единственного в своем классе препарата ω -3-ПНЖК пациентам, перенесшим ИМ с многососудистым поражением коронарного русла, на фоне имеющегося СД 2-го типа. Достигнутое улучшение прогноза обосновано рассмотрением механизмов его реализации, включающих улучшение морфофункциональных параметров миокарда, таких, как размеры полостей сердца, фракция выброса левого желудочка.

В настоящей работе, и это вполне согласовывается и с поднимаемыми сегодня все больше и больше проблемами психического статуса пациентов, и в связи с пониманием взаимосвязанности последнего с прогнозом, оценено, с использованием широкого спектра применяемых в психокардиологии опросников, психологическое состояние пациентов на фоне освоения ими программы физической реабилитации. Известно, что инфаркт миокарда значительно изменяет психику человека. Все стремления и желания, свойственные пациенту до развития сердечно-сосудистой катастрофы, отходят на второй план, переоцениваются все ценности, меняется отношение к работе, к окружающим, к родственникам, к жизни и к самому себе, изменяются привычные стереотипы и представления, формируя, в итоге, различные по степени выраженности, в зависимости от тяжести заболевания и психотипа пациента, психоэмоциональные расстройства. И в то же время депрессия является распространенным заболеванием среди людей, страдающих СД 2-го типа, и может иметь трагичные последствия, так как и незначительная, и тяжелая депрессия у людей с СД 2-го типа тесно связаны с повышением уровня смертности.

Другим важным фактором риска, в том числе ограничивающим возможности вторичной профилактики, остается дислипидемия. При этом оптимальные значения показателей липидного обмена с накоплением всё новых данных в популяционных исследованиях становятся всё жестче. Для больных же с СД 2-го типа, рассматриваемым, как было сказано выше, в качестве сердечно-сосудистого заболевания, достижение «целевых» значений осложнено исходно более выраженными нарушениями обмена липидов, меньшей эффективностью препаратов из группы статинов и более частым развитием побочных явлений.

В свете вышесказанного представляется весьма перспективной и обнадеживающей идея комбинированного лечения дислипидемии у таких больных с применением холестеринснижающих средств разных классов. Интересно, что такую же трансформацию идеологии лечения (от монотерапии к комбинированной) в своё время претерпели почти все распространенные патологии сердечно-сосудистой системы. При этом не изучался ранее уже показавший свою эффективность у пациентов с СД 2-го типа препарат из группы фибратов – фенофибрат, проявивший себя в снижении частоты прогрессирования диабетической

ретинопатии. Именно эта, уже имеющаяся доказательная база по препарату, и ограничила его применение в настоящем исследовании ввиду возможного снижения новизны последнего. В составе комбинированной терапии применены эзетимиб и розувастатин. Последний показал не только наибольшую сравнительную эффективность в снижении ЛПНП, но и гидрофильность молекулы и меньшее влияние на углеводный обмен. Выявлено, что назначение комбинированной гиполипидемической терапии приводит к дополнительному снижению уровня ЛПНП крови и уменьшению количества госпитализаций, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы в сравнении с группой монотерапии розувастатином.

Конечно, за исключением метода физической реабилитации, применение современных лекарственных средств дополнительно к оптимальной комбинированной терапии неизбежно приводит к значимому удорожанию лечения. К сожалению, каждая дополнительно спасенная жизнь обходится все дороже и дороже в денежном эквиваленте, и эти затраты растут в геометрической прогрессии. Естественно, такая ситуация диктует необходимость повсеместного внедрения мероприятий, направленных на первичную профилактику, однако не отменяет и оптимизации вторичной. В то же время, увеличение материальных затрат на повышение эффективности вторичной профилактики может привести и к снижению затрат на лечение осложнений и обострений ИБС. Поэтому проведена оценка клинико-экономической эффективности комплексного подхода в кардиореабилитации больных ИБС с использованием запатентованного метода интервальных физических тренировок в сочетании с вторичной медикаментозной профилактикой статинами и препаратами ω -3-ПНЖК. Показано, что дополнительные затраты при применении комбинированного метода окупаются меньшими расходами на лечение таких пациентов в дальнейшем за счет снижения обращаемости к специалистам (в том числе и к врачам скорой медицинской помощи), снижения количества повторных госпитализаций и коронарных реваскуляризаций. Установлено, что суммарная стоимость лечения пациентов при назначении им дополнительного лечения в рамках программы комплексной реабилитации в сравнении с таковой при использовании оптимального стандартного подхода снижается в 3 раза.

Последнее исследование является логичным завершением проделанной работы, в котором обосновывается не только клиническая, но и экономическая эффективность современного лечения пациентов, страдающих ИБС на фоне СД 2-го типа. Таким образом, продемонстрирован феномен суммарного снижения стоимости лечения при разумном сочетании нескольких исходно более затратных (относительно «традиционных») способов лечения. Доказательная база именно экономической эффективности подразумевает целесообразность их повсеместного использования в системе обязательного медицинского страхования, внедрения их на масштабном, государственном уровне с привлечением разнообразного штата специалистов (в том числе и на уровне медицинского менеджмента).

В целом работа продемонстрировала, что, несмотря на уже имеющийся опыт и эффективность разработанных ранее методов лечения, существуют способы их улучшения как за счет использования немедикаментозных методов физических тренировок, так и при применении современных лекарственных препаратов из различных групп. При этом показана не только эффективность и безопасность «сочетанного» применения этих методов, но и порой сопоставимая эффективность при сравнении изолированного применения этих методов. Особенно важно, что все примененные методики реализованы на фоне исходно оптимальной, назначенной и подобранной в соответствии с современными стандартами лечения, комбинированной терапии, включающей в себя и инвазивные методы лечения.

Финансовые же затраты на реализацию новых методик и средств (хотя их доказанная в настоящем исследовании эффективность даже и без финансовой оценки расходов на их реализацию, несомненно, является основным показанием к их внедрению) компенсируются их снижением в дальнейшем за счет уменьшения количества осложнений заболевания, уменьшения количества повторных госпитализаций и потребности в повторных чрескожных коронарных вмешательствах — самых дорогостоящих составляющих лечения ИБС в настоящее время.

ВЫВОДЫ

1. Использование комбинации инотропного вазодилататора левосимендана и миокардиального цитопротектора мельдония дигидрата в сочетании с эндоваскулярной коронарной реваскуляризацией в лечении острой сердечной недостаточности у больных, перенесших ИМсПСТ на фоне СД 2-го типа, обеспечивает в течение 12 месяцев снижение летальности на 19,6% ($p = 0,03$), регресс ишемической дисфункции ЛЖ у 71,9% ($p = 0,001$) пациентов, предотвращение на 19% ($p = 0,04$) рецидивов ИМ и уменьшение повторных госпитализаций, связанных с прогрессированием ХСН, на 40% ($p = 0,001$).
2. Анализ выживаемости по Каплану-Майеру при использовании комбинации левосимендана и мельдония дигидрата в лечении острой сердечной недостаточности, вызванной ИМсПСТ, продемонстрировал существенное снижение (ОШ 0,219 (95% ДИ: 0,043 – 1,117), $p = 0,036$) годовой кумулятивной вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.
3. Длительная вторичная патогенетическая профилактика ишемической дисфункции миокарда ЛЖ, ассоциированной с СД 2-го типа, в особой когорте больных с очень высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальности при 12-ти месячном проспективном наблюдении после эндоваскулярного стентирования целевых КА и использования ω -3-ПНЖК обеспечивают у 70,5% пациентов повышение физической толерантности на 12,3% ($p = 0,038$), при этом сердечно-сосудистая летальность по Каплану-Майеру сократилась на 12,7% ($p = 0,045$), снизилась на 16,7% ($p = 0,002$) кумулятивная вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, потребность в повторной госпитализации сократилась на 10,9% ($p = 0,04$).
4. У больных с ишемической дисфункцией миокарда и высоким риском прогрессирования коронарной и сердечной недостаточности, коморбидных с СД 2-го типа, определяется снижение качества жизни согласно тесту SF-36 (в среднем до 47,1 балла) и Миннесотскому опроснику (в среднем до 64,05 балла), наличие общей и физической астении высокой степени градации по шкале астении MFI-20 (более 12 баллов), а также повышенный риск развития тревоги и депрессии по шкале HADS.
5. Использование предложенной программы кардиореабилитации в сопровождении индивидуализированных контролируемых физических тренировок обеспечивало регресс в 85,7% ($p = 0,001$) случаев исходно повышенного уровня тревоги, депрессии и общей астении. Улучшение качества жизни и психологического состояния пациентов сопровождалось выраженным ($p = 0,001$) антиишемическим эффектом: снижением частоты и тяжести стенокардии в 2,8 раза, суточной и недельной потребности в нитроглицерине в 3 раза; физическая толерантность возрастала на 54,8% ($p = 0,001$) по сравнению с 20,5% с группой без физических тренировок. Позитивное влияние на углеводный обмен проявилось регрессом на 12,2% гипергликемии и на 22,9% ($p = 0,001$) гипертриглицеридемии.
6. Длительная вторичная профилактика атерогенной дислипидемии у больных ИБС с ишемической дисфункцией миокарда ЛЖ, с умеренными (в пределах II ФК по NYHA) клиническими проявлениями сердечной недостаточности, ассоциированными с СД 2-го типа, с использованием синтетических холестеринснижающих препаратов нового поколения – розувастатина в средней дозе 10 мг/сут и эзетимиба в дозе 10 мг/сут – в течение 12 месяцев обеспечивала регресс ишемической дисфункции миокарда ЛЖ у 85,7% пациентов на комбинированной терапии розувастатином с эзетимибом по сравнению с 80% у пациентов на монотерапии розувастатином. Повторные госпитализации,

обусловленные прогрессированием коронарной и сердечной недостаточности, составили соответственно 5,7 и 14,4% ($p = 0,05$). Целевые уровни ХС ЛПНП $1,84 \pm 0,5$ ммоль/л достигались ($p = 0,05$) к 12 месяцам профилактической терапии в группе розувастатина в комбинации с эзетимибом по сравнению с уровнем ХС ЛПНП $2,39 \pm 0,8$ ммоль/л ($p = 0,05$) в группе, получавшей монотерапию розувастатином.

7. Анализ клинико-экономической эффективности разрабатываемых и внедряемых в кардиореабилитацию инновационных технологий восстановительного лечения особых групп пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и летальности больных ИБС, коморбидной с СД 2-го типа, позволяет обосновать высокую эффективность и экономическую значимость использования фармакоинвазивных методов вторичной профилактики коронарного атеросклероза, сердечной недостаточности.
8. Разработанная стратегия лечения декомпенсированной сердечной недостаточности путем восстановления дисбаланса перфузии ишемизированного миокарда с мобилизацией инотропной функции ЛЖ посредством сенситизации кальциевых каналов в комбинации с модуляцией нарушенного метаболизма полиненасыщенных жирных кислот, а также эффективная вторичная профилактика атерогенной дислипидемии с использованием новых синтетических холестеринснижающих средств – розувастатина и эзетимиба, направлена на улучшение качества жизни и выживаемости пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для обеспечения эффективного лечения декомпенсированной сердечной недостаточности у больных ИМсПСТ, ассоциированным с СД 2-го типа, перенесших эндоваскулярную коронарную реваскуляризацию, целесообразно применение нового типа инотропного вазодилататора с кардиопротективным действием на основе сенситизации кальциевых каналов – левосимендана с индивидуальным титрованием препарата по оригинальной схеме в суточной дозе 0,1 мкг/кг/мин, обеспечивающего хорошую переносимость и безопасность у большинства больных.
2. У пациентов с тяжелой постинфарктной дисфункцией миокарда ЛЖ, отягощенной острой сердечной недостаточностью, после успешно выполненной коронарной реваскуляризации для эффективной вторичной профилактики ишемического ремоделирования ЛЖ способом выбора является рациональное использование антиишемического цитопротектора кардиомиоцитов мельдония дигидрата в дозе 1000 мг/сут в 10 мл раствора в/в однократно в сутки в течение 10 дней.
3. Для обеспечения эффективной вторичной профилактики ишемической дисфункции миокарда, ассоциированной с СД 2-го типа, в особой когорте больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного стентирования КА длительное (12 месяцев) назначение ω -3-ПНЖК в суточной дозе 1000 мг в дополнение к стандартной терапии эффективно у большинства пациентов и обеспечивает возрастание физической толерантности и улучшения отдаленного прогноза.
4. Больным, перенесшим ИМ, ассоциированный с умеренными клиническими проявлениями сердечной недостаточности и высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, для купирования тревожно-депрессивной симптоматики, проявлений общей и физической астении следует проводить комплексную кардиореабилитацию с использованием оригинальной

программы индивидуализированных физических тренировок, обеспечивающей улучшение качества жизни и отдаленного прогноза.

5. Использование синтетических холестеринснижающих препаратов нового поколения – розувастатина в дозе 10 мг/сут в комбинации с эзетимбом в дозе 10 мг/сут – обеспечивает в течение 12-ти месячной терапии эффективную вторичную профилактику атерогенной дислипидемии с достижением целевого уровня ХС ЛПНП у больных ИБС с ишемической дисфункцией миокарда, с умеренными клиническими проявлениями сердечной недостаточности (в пределах II ФК ХСН по NYHA).
6. Использование алгоритма комплексного подхода к реабилитации больных ИБС на фоне СД 2-го типа на стационарном и амбулаторном этапе позволяет улучшить отдаленный прогноз и улучшить качество жизни в ближайшем и отдаленном периоде наблюдения (рис. 11).

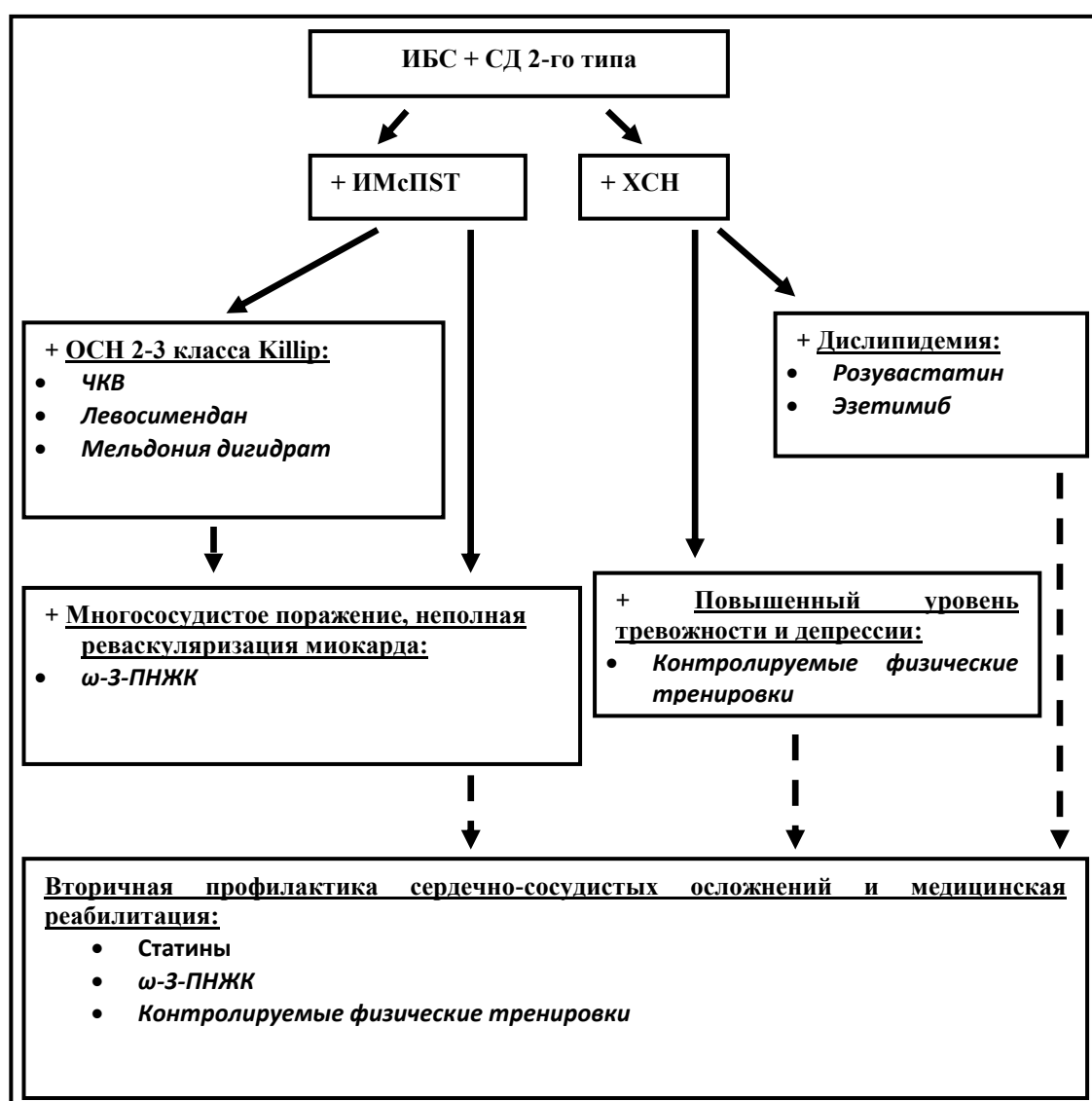


Рисунок 11. Комплексный подход к реабилитации больных ИБС на фоне СД 2-го типа на стационарном и амбулаторном этапе

ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК

1. Сравнительная оценка влияния на внутрисердечную гемодинамику, регресс симптомов хронической сердечной недостаточности и качество жизни интервальных и постоянных физических тренировок у больных, перенесших инфаркт миокарда / М.Н. Гзогян, Н.И. Тарасов, А.Т. Тепляков // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2006. – Т. 21, № 1. – С. 57.
2. Антиишемическое и гемодинамическое влияние контролируемых физических тренировок у больных инфарктом миокарда на фоне сахарного диабета / М.Н. Гзогян, Н.И. Тарасов, А.Т. Тепляков и др. // Сибирский медицинский журнал (Томск) – 2006. – Т. 21, № 4. – С. 83.
3. Влияние атерогенной дислипидемии на состояние коронарного русла, проходимость коронарных шунтов после хирургической реваскуляризации и гиполипидемическая эффективность длительной (12-36 месяцев) вторичной профилактики их ингибитором ГМК КОА-редуктазы симвастатином / А.Т. Тепляков, А.В. Кузнецова, М.Н. Гзогян и др. // Сибирский медицинский журнал (Томск) – 2006. – № 2. – С. 12.
4. Влияние негликозидной инотропной стимуляции и двойной нейрогуморальной разгрузки на выраженность дисфункции эндотелия и хронической ишемии головного мозга у пожилых, больных инфарктом миокарда / Т.В. Кузнецова, М.Н. Гзогян, Л.К. Исаков и др. // Сибирский медицинский журнал (Томск) – 2010. – Т. 25, Вып. 1, № 3. – С. 20.
5. Эффективность реабилитационных мероприятий с использованием длительных постоянных контролируемых физических тренировок на амбулаторном этапе восстановления у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / М.Н. Гзогян, Н.И. Тарасов, Л.К. Исаков и др. // Вестн. Санкт-Петербургской гос. медицинской академии им. И.И. Мечникова. Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 2 (35). – С. 160–165.
6. Эффективность левосимендана и двойной нейрогуморальной разгрузки у пожилых пациентов с острым инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью / А.В. Мелешенко, М.Н. Синькова, М.К. Ватутин и др. // Клин. фармакология и терапия. – 2011. – № 2. – С. 8–11.
7. Амбулаторный аспект восстановительного влияния физических тренировок на эндотелиальную дисфункцию у больных, перенесших инфаркт миокарда, ассоциированный с сахарным диабетом / М.Н. Гзогян, А.Т. Тепляков, Л.К. Исаков и др. // Сибирский медицинский журнал (Томск) – 2011. – Т. 26, Вып. 1, № 2. – С. 99-104.
8. Эффективность дозированных контролируемых физических тренировок в сочетании с триметазидином у больных инфарктом миокарда, перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство на фоне сахарного диабета 2 типа / М.Н. Синькова, Л.К. Исаков, А.В. Мелешенко и др. // Сердце. – 2012. – № 3 (65). – С. 187.
9. Отдаленные эффекты влияния омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на течение ишемической болезни сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на фоне многососудистого стенозирующего атеросклероза коронарных артерий / М.Н. Синькова, Т.В. Пепеляева, Л.К. Исаков и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 6. – С. 32-37.
10. Экономический анализ общих затрат на восстановительное лечение больных ИБС / М.Н. Синькова, Л.К. Исаков, Т.В. Пепеляева и др. // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 113-115.

11. Влияние миокардиальной цитопротекции и инотропной стимуляции на годовой прогноз у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, осложненным сердечной недостаточностью / М.Н. Синькова, Л.К. Исаков, М.К. Ватутин и др. // Сердце. – 2015. – № 1. – С. 25–29.
12. Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста VEGF, PDGF-AB, FGF BASIC, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 и липопротеинассоциированной фосфолипазы A2 / А.Т. Тепляков, Е.В. Гракова, М.Н. Синькова и др. // Сибирский медицинский журнал (Томск) – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 50–60.
13. Влияние инотропной миокардиальной поддержки на показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с инфарктом миокарда, осложненным сердечной недостаточностью / Н.Б. Лебедева, Н.И. Тарасов, Л.Ю. Чеснокова, Л.К. Исаков, М.Н. Синькова // Сибирский медицинский журнал (Томск) – 2015. – Т. 30, № 3. – С. 24 – 28.
14. Новые возможности профилактической терапии статинами в процессе реабилитации больных ишемической болезнью сердца с умеренными клиническими проявлениями сердечной недостаточности: эффективность использования розувастатина и эзетимиба / Н.Б. Лебедева, Н.И. Тарасов, М.Н. Синькова, Л.К. Исаков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 3. – С.20 – 24.
15. Пожилой пациент с осложненным инфарктом миокарда: акцент на инотропную стимуляцию и цитопротекцию / Л.К. Исаков, М.Н. Синькова, Н.Б. Лебедева, Н.И. Тарасов, М.К. Ватутин, Л.А. Месяц // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, Вып. 6. – С. 47 - 51.

Монография

16. Гзогян, М.Н. Диагностика, прогнозирование осложнений и лечение инфаркта миокарда / Н.И. Тарасов, Д.С. Кривоносов, М.Н. Гзогян и др. – Кемерово, 2006. – 334 с.

Патенты на изобретения

17. Пат. 2601666 Российская Федерация, МПК A61B5/00. Способ индивидуализированного подбора поддерживающей дозы левосимендана для лечения острой сердечной недостаточности у пожилых больных в острой стадии инфаркта миокарда [Текст] / Тепляков А.Т., Тарасов Н.И., Гракова Е.В., Синькова М.Н., Исаков Л.К., Синьков М.А., Пепеляева Т.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии" (RU). – № 2015136553; заявл. 27.08.2015; опубл. 10.11.2016, Бюл. 31. – 14 с.
18. Пат. 2554756 Российская Федерация, МПК A61K31/138 A61K31/202 A61K31/401 A61K31/549 A61P9/10. Способ реабилитации пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда [Текст] / Тепляков А.Т., Тарасов Н.И., Гракова Е.В., Синькова М.Н., Исаков Л.К., Синьков М.А., Пепеляева Т.В.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии" Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (RU). – № 2014129120; заявл. 15.07.2014; опубл. 27.06.2015, Бюл. 18. – 12 с.
19. Пат. 2329780 Российская Федерация, МПК A61H1/00. Способ физической реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда в пожилом возрасте, на санаторном этапе реабилитации [Текст] / Баховутдинова О.В., Зайцев Н.М., Авдовиченко Т.С., Тарасов Н.И., Гзогян М.Н.; заявитель и патентообладатель Открытое акционерное общество Санаторий "Прокопьевский" (RU). – № 2006126424; опубл. 27.08.2008, Бюл. 21. – 11 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	–	артериальная гипертензия
АД	–	артериальное давление
БРА	–	блокаторы рецепторов ангиотензина-II
ВЭМ	–	велозергометрия
ДИ	–	доверительный интервал
ИАПФ	–	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИМ	–	инфаркт миокарда
ИМсПСТ	–	инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST
ИСА	–	инфаркт-связанная артерия
КГ	–	коронарография
КЖ	–	качество жизни
КИМ	–	комплекс интима - медиа
КСО ЛЖ	–	конечный систолический объем левого желудочка
КДО ЛЖ	–	конечный диастолический объем левого желудочка
КШ	–	коронарное шунтирование
ЛЖ	–	левый желудочек
ОНМК	–	острое нарушение мозгового кровообращения
ОСН	–	острая сердечная недостаточность
ОХС	–	общий холестерин
ПИКС	–	постинфарктный кардиосклероз
СД 2-го типа	–	сахарный диабет 2-го типа
СРБ	–	С-реактивный белок
ССЗ	–	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	–	триглицериды
ТФН	–	толерантность к физической нагрузке
ТШХ	–	тест с 6-минутной ходьбой
ФВ ЛЖ	–	фракция выброса левого желудочка
ФК	–	функциональный класс
ФТ	–	физические тренировки
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ХС ЛПВП	–	липопротеиды высокой плотности
ХС ЛПНП	–	липопротеиды низкой плотности
ЧКВ	–	чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС	–	Частота сердечных сокращений
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭхоКГ	–	эхокардиография
NYHA	–	Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Association)
ω -3-ПНЖК	–	ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты

Научное издание

Синькова Маргарита Николаевна

**РАЗРАБОТКА И ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВЫХ МЕТОДОВ
КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА
ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА, ОСЛОЖНЕННОГО СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук