

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»
«Научно-исследовательский институт кардиологии»
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

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

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ А.Т. Тепляков

д.м.н., профессор Н.И. Тарасов

Томск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и особенностей клинического течения ХСН как самостоятельного синдрома	18
1.2. Сахарный диабет как важнейший фактор риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий	21
1.3. Особенности клинического развития коронарной и сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа	28
1.4. Новые возможности инотропной терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска.....	36
1.5. Возрастающая роль эндоваскулярной коронарной реваскуляризации для вторичной профилактики коронарной и сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда	43
1.6. Инновационные технологии кардиосоматической реабилитации и вторичной медикаментозной терапии больных ИМсПСТ с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью	49
1.7. Возможности повышения эффективности и безопасности кардиореабилитации с использованием длительных физических тренировок у больных ИБС, отягощенной ХСН II – III ФК по NYHA	52
1.8. Новые горизонты вторичной профилактики сердечно-сосудистой патологии с использованием современной гиполипидемической терапии (синтетические статины, ингибиторы ацил-КоА- холестеринацилтрансферазы)	57
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	67
2.1. Общий дизайн исследования.....	67
2.2. Общая характеристика больных, включенных в исследование	69
2.3. Характеристика исследуемых групп пациентов.....	71
2.4. Методика обследования и наблюдения за пациентами, включенными в исследование	85
2.5. Статистическая обработка результатов	95
ГЛАВА 3. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, КОМОРБИДНОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, НАПРАВЛЕННАЯ НА ПРОФИЛАКТИКУ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ.....	96

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	—	артериальная гипертензия
АД	—	артериальное давление
АлАТ	—	аланинаминотрансфераза
АсАТ	—	аспартатаминотрансфераза
АТФ	—	аденозинтрифосфат
БРА	—	блокаторы рецепторов ангиотензина-II
ВЭМ	—	VELOЭРГОМЕТРИЯ
ДИ	—	доверительный интервал
ИАПФ	—	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ИМ	—	инфаркт миокарда
ИМсПСТ	—	инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST
КГ	—	коронарография
КЖ	—	качество жизни
КИМ	—	комплекс интима - медиа
КСО ЛЖ	—	конечный систолический объем левого желудочка
КДО ЛЖ	—	конечный диастолический объем левого желудочка
КФК	—	креатининфосфокиназа
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
BNP	–	натрийуретический пептид
HbA1c	–	гликированный гемоглобин
NT-pro-BNP	–	предшественник мозгового натрийуретического пептида
НУНА	–	Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Association)
ω-3-ПНЖК	–	ω-3-полиненасыщенные жирные кислоты

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время лечение и реабилитация больных хронической сердечной недостаточностью является не только медицинской, но и важной социальной и экономической проблемой. По всему миру около 23 млн. человек страдают данной патологией сердечно-сосудистой системы [210]. В странах Европы и Северной Америки распространённость ХСН составляет от 1 до 2% (5-10 человек на 1000 человек населения), среди лиц старше 70 лет заболеваемость ХСН может достигать до 10% [218, 277]. Как показали проводимые эпидемиологические исследования, распространённость ХСН в странах с развитой экономикой и промышленностью значительно выше, чем в развивающихся государствах. Однако к 2050 г. рост числа случаев ХСН прогнозируется именно в странах с менее развитой индустрией [68].

Как показали объединенные результаты исследований ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН, распространённость ХСН I–IV ФК среди населения Российской Федерации составляет 7% случаев (около 7,9 млн. человек). При этом клинически выраженная ХСН (II–III ФК) встречается в 4,5% (5,1 млн. человек), терминальная ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн. человек) [13, 67]. При этом распространённость ХСН с возрастом значительно увеличивается: в возрастной группе от 20 до 29 лет ХСН составляет только 0,3% случаев, а в возрастной группе старше 90 лет ХСН имеют почти 70% респондентов [68]. В результате 10-летнего наблюдения за популяцией обнаружено, что распространённость ХСН в популяции растёт в среднем на 1,2 человека на 1000 человек населения в год за счёт более высокой заболеваемости ХСН мужчин в возрастной группе от 40 до 59 лет и женщин в возрастной группе от 70 до 89 лет [10, 48, 53].

Основными причинами развития ХСН в Российской Федерации являются АГ (88% случаев) и ИБС (59% случаев) [81]. При высокой распространенности среди пациентов с ХСН стабильной стенокардии отмечается наличие большого количества перенесенного острого инфаркта миокарда среди них (13,3% случаев), что говорит о низкой эффективности лечения данного осложнения ИБС [82].

Годовая смертность от ХСН достоверно выше, чем в общей популяции (отношение шансов 10,3). Среди пациентов с ХСН I–IV ФК средняя годовая смертность составляет 6%. При этом однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 12% (даже в условиях лечения в специализированном стационаре), то есть за один год в РФ умирают до 612 тыс. больных ХСН. Был получен временной показатель достоверного ухудшения прогноза жизни больных ХСН по сравнению с выборкой респондентов без ССЗ, который составил всего 90 дней [9]. Кроме того, декомпенсация ХСН является одной из основных причин госпитализаций в стационары, имеющие кардиологические отделения, так у 92% госпитализированных больных ХСН фигурировала в диагнозе [22].

Реабилитация больных, перенесших ИМ, предполагает использование долгосрочных программ, включающих медикаментозную терапию, физические тренировки, воздействие на факторы риска, обучение в школе здоровья и психологическую помощь [1]. Но, как показывает реальная практика, в настоящее время остро стоит проблема применения комплексных мер по реабилитации больных в практическом здравоохранении, при этом недооцениваются немедикаментозные подходы к вторичной профилактике прогрессирования заболевания. Так, в исследовании EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) было показано, что большая часть больных ИБС и ХСН не получала никакой профессиональной помощи в отношении

изменения образа жизни и физической активности [167]. Но, как показали исследования Д.М. Аронова, индивидуальное реабилитационное консультирование положительно влияет на приверженность пациентов терапии и здоровому образу жизни. Короткая программа контролируемых физических тренировок в стационаре в сочетании с домашними тренировками является эффективной и сопровождается увеличением экономичности работы сердца при ВЭМ-пробе, увеличением фракции выброса левого желудочка и увеличением физической работоспособности [2]. Кроме того, длительные контролируемые физические тренировки средней интенсивности у больных ИБС, осложненной острым ИМ, приводят к стабильному течению болезни, уменьшению заболеваемости и являются безопасным и эффективным методом реабилитации и вторичной профилактики у таких больных. Это сопровождается достоверным уменьшением числа приступов стенокардии, улучшением качества жизни ($p < 0,001$) и, что особенно важно, существенно уменьшает общее число кардиоваскулярных событий (смерть, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, госпитализации в связи с обострением основного заболевания и необходимостью вмешательства на коронарных сосудах, в том числе плановом) и количество дней нетрудоспособности в течение одного года [3].

Проблема ХСН является не только медико-социальной, но и экономической проблемой. Затраты, связанные с лечением и реабилитацией больных ХСН, оцениваются в миллиарды долларов в год. Так, результаты фармако-экономического анализа показали, что доля затрат на лечение больных ХСН составляет от 1 до 2% бюджета здравоохранения стран Европы и Северной Америки. Это практически в 5 раз превышает затраты на лечение онкологических заболеваний [219]. В Российской Федерации на лечение ХСН ежегодно тратиться до 295 млрд рублей в год, при этом расходы, связанные с повторными

госпитализациями больных, достигают 184,7 млрд рублей в год [78]. При этом частота повторных госпитализаций по поводу декомпенсации заболевания может достигать 30%, а расходы на лечение декомпенсированных больных достигают от 2/3 до 3/4 всех расходов здравоохранения, связанных с лечением ХСН [119].

Таким образом, несмотря на достижения медицинской науки в области изучения и лечения ХСН, она по-прежнему остается самым тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением всех заболеваний сердечно-сосудистой системы, снижающим качество жизни и обуславливающим высокую смертность и инвалидизацию больных. Кроме того, несмотря на все достижения современной медицины, ХСН ложится тяжелым бременем как на российское, так и на мировое здравоохранение [127].

Цель исследования: разработать новые методы кардиореабилитации и обосновать их экономическую целесообразность у больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2-го типа, осложненного 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 дислипотеинемии 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 чрескожного коронарного вмешательства 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, проявившиеся в стабилизации коронарного кровообращения, регрессе сердечной недостаточности, увеличении физической толерантности, улучшении качества жизни, отсутствии 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 метаболизм 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 в частоте развития основных конечных точек, включающих неблагоприятные сердечно-сосудистые события, повторную реваскуляризацию 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 смертности (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-месячной кардиореабилитации больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа на фоне умеренно выраженной ХСН – II ФК по NYHA, безопасна и эффективна, профилактирует атерогенную дислипидемию, обеспечивает плеiotропные эффекты.
6. Разработанная модель кардиореабилитации с анализом ее фармако-экономической эффективности в особой популяции больных 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.

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. Получены 3 патента Российской Федерации на изобретение. На основе полученных результатов издана 1 монография для врачей-кардиологов, терапевтов, врачей общей практики.

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

Разработка дизайна исследования и определение методологии исследования, курация пациентов, анализ и обобщение полученных данных, анализ данных литературы по теме диссертации, статистическая обработка материала и написание всех глав диссертации выполнено лично автором.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и особенностей клинического течения ХСН как самостоятельного синдрома

ХСН является комбинированным клиническим синдромом, патогенез которого многокомпонентен и формируется в результате полиэтиологичного повреждения миокарда. Манифестирование ХСН создает систолическую и(или) диастолическую дисфункцию ЛЖ с дальнейшим их прогрессированием, приводит к снижению возможности сердца в обеспечении гемодинамических потребностей организма и хронической гиперактивации систем нейрогуморальной регуляции [12].

По результатам ряда исследований и регистров (Reykjavik Study, Фремингемское исследование) отмечена достоверная ассоциация между ухудшением прогноза больных ХСН и наличием у таких пациентов СД 2-го типа. Считается, что СД 2-го типа является независимым (в том числе и от ФВ ЛЖ) прогностическим фактором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [200, 265].

Отмечено также нередкое сочетание СД 2-го типа и ХСН преимущественно с нарушением диастолической функции ЛЖ. Общепринятое патофизиологическое представление о сущности диастолической дисфункции (кстати, являющееся и её «классическим» определением) свидетельствует о констатации неспособности ЛЖ принимать внутрь своей полости такое количество крови, которое было бы достаточным для поддержания нормального сердечного выброса при условии нормальности среднего давления в лёгочных венах (< 12 мм рт ст). Вследствие этого для сохранения адекватности

сердечного выброса повышается давление в лёгочных венах и соответственно в левом предсердии [203, 214].

Диабетическая кардиомиопатия, ассоциированная с гипертоническим и ишемическим поражением миокарда, считается наряду с диастолической дисфункцией закономерным проявлением поражения сердца у пациентов с СД 2-го типа [145].

При этом до сих пор нет общепринятой точки зрения по вопросам патогенеза вышеуказанной диабетической кардиомиопатии. Многие придерживаются мнения, что и метаболические нарушения, и нарушенная чувствительность к инсулину (именно миокардиоцитов, а не системная) являются основными предикторами в её возникновении. Системная же инсулинорезистентность, приводящая к гиперинсулинемии, нарушенной секреции адипокинов с последующим повышением уровней плазменных медиаторов воспаления, гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, как следствие, оксидативный стресс – все эти факторы приводят к усилению нарушений в регуляции инсулина, результатом чего и является развитие диастолической дисфункции ЛЖ [111, 145].

В настоящее время общепринятой точкой зрения стало признание клеток эндотелия в качестве основного маркера функции сосудов, так как именно эндотелий участвует в синтезе как вазодилатирующих веществ, (оксид азота, эндотелий, вырабатываемый фактор гиперполяризации, простациклин), так и вазопрессорных веществ (ангиотензин-II и эндотелин-1) [245].

В условиях нарушения функции эндотелия отмечается преобладание вазоконстрикторных агентов, которые при отсутствии адекватного «противовеса» вазодилатации чрезмерно увеличивают сосудистый тонус. Кроме того, ассоциация некоторых патологических состояний с повышенной секрецией вазоконстрикторов может привести к усилению вазоспазма и увеличению артериальной жёсткости [195].

Эндотелий выполняет важную функцию регуляции артериолярного сосудистого тонуса, способствуя сохранению равновесия между нуждаемостью тканей в кислороде и его доставкой. Имеется значительная зависимость этого сложного процесса от секреции не эндотелиальных вазодилататоров (например, аденозина), уменьшающих сопротивление сосудов и увеличивающих кровотоков в тканях как реакцию на усиление потребления кислорода тканями. В то же время NO, который выделяет эндотелий, также приводит и к вазодилатации, вызванной ишемией, реализуя гиперемическую реакцию [218].

Дисфункция эндотелия при ХСН приводит к ухудшению регуляции кровообращения и способствует уменьшению толерантности к физическим нагрузкам. В клинических испытаниях доказана взаимосвязь СД 2-го типа, атерогенеза и дисфункции эндотелия, приводящая к фибротическим изменениям в миокарде, и эти результаты не являются неожиданностью, так как СД 2-го типа считается ведущим фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [190].

Традиционными биомаркёрами для диагностики острой и хронической сердечной недостаточности являются натрийуретический пептид В-типа — мозговой натрийуретический пептид и Т-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида. Эти пептиды экспрессируются при увеличении объёмов левого и правого желудочков с повышением давления в них и ростом сосудистой жёсткости. Реактивно на кислородное голодание миокарда при сердечной недостаточности кардиомиоциты синтезируют пре- и пропептиды, подразделяющиеся на сигнальные пептид и пропептид.

Метаболической особенностью pro-BNP является его разделение в пропорции 1:1 на активный BNP и неактивный NT-pro-BNP [135, 164, 180, 208]. Физиологические функции BNP многочисленны, но основная

– это осуществление снижения пред- и постнагрузки на миокард. Так, уменьшение сосудистого тонуса в результате его расслабляющего воздействия на гладкую мускулатуру уменьшает постнагрузку, а индукция движения жидкости в интерстициальные пространства приводит к снижению преднагрузки. BNP ингибирует процессы пролиферации фибробластов и клеток гладкомышечной мускулатуры, уменьшает активность симпатической нервной системы, активизирует синтез альдостерона и его секрецию из надпочечников. Результатом его воздействия на почки является увеличение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока. Также BNP ингибирует секрецию ренина и реабсорбцию натрия, увеличивая, таким образом, выведение воды и натрия из организма [108, 118, 121, 236].

Натрийуретические пептиды обладают низкой чувствительностью, но высокой предсказующей ценностью. Принято считать их неблагоприятными прогностическими маркерами ХСН как со сниженной, так и с сохранённой ФВ ЛЖ [130, 175, 232, 269, 273]. При этом следует учитывать, что уровень натрийуретических пептидов зависит от возраста, пола, конституции пациента и ряда других факторов. Сопутствующая патология, например почечная и печеночная недостаточность, также влияет на содержание пептидов в крови пациентов [233].

1.2. Сахарный диабет как важнейший фактор риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Сахарный диабет является одной из значимых причин развития ХСН. По данным зарубежных эпидемиологических исследований, примерно 12% больных СД 2-го типа имеют симптомы ХСН, а 15–26% лиц с ХСН имеют СД 2-го типа [193]. В Российской Федерации, по данным Национальных клинических рекомендаций по диагностике и

лечению ХСН, СД 2-го типа и хроническая обструктивная болезнь легких занимают 3–4-е места среди наиболее частых причин развития ХСН [51]. Развитие макроангиопатии коронарных артерий, структурного ремоделирования миокарда, миокардиодистрофии и нейропатии является основной причиной возникновения ХСН у больных с СД 2-го типа [192]. Согласно зарубежным публикациям, больные с СД 2-го типа на фоне ХСН умирают в 12 раз чаще, чем пациенты с сахарным диабетом без признаков сердечной недостаточности [136]. В крупномасштабных исследованиях RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction), MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) подтверждена более высокая частота госпитализации и продолжительность пребывания в стационаре пациентов с СД 2-го типа в сравнении с лицами без нарушенного углеводного обмена [142].

Установлено, что и для цереброваскулярных заболеваний СД 2-го типа также выступает в качестве важнейшего фактора риска [122]. По результатам, полученным в Фремингемском исследовании, инсульт у больных сахарным диабетом развивается в 4 раза чаще, чем в общей популяции [200]. Также в более ранних испытаниях установлено повышение частоты транзиторных ишемических атак при наличии сахарного диабета в 3 раза в сравнении с популяцией [108].

К настоящему времени СД 2-го типа рассматривают в качестве фактора риска развития не только инсультов, но и хронической ишемии головного мозга с прогредиентным нарушением когнитивных функций [128, 223]. В Роттердамском исследовании отмечено возрастание в 2 раза наличия у диабетиков болезни Альцгеймера и деменции в сравнении с одновозрастной группой без сахарного диабета, при этом самый высокий риск когнитивных нарушений (более чем в 4 раза выше среднестатистического) имеется у пациентов,

получающих инсулин [42]. В европейском исследовании LADIS (Leukoaraiosis and Disability Study) продемонстрирована взаимная связь между сахарным диабетом и развитием атрофии медиальных отделов височных долей головного мозга [75, 139]. Вне зависимости от типа диабета, инсулинотерапии, пола отмечена высокая частота встречаемости депрессии и тревоги [129]. Что же касается возраста, то показано, что у молодых пациентов (30–39 лет) значительно повышен риск развития депрессии [249].

Американская кардиологическая ассоциация, учитывая тесную взаимосвязь СД с сердечно-сосудистыми заболеваниями, рассматривает диабет как эквивалент последних [100].

Прогноз жизни больных СД 2-го типа в большой степени зависит от диабетического макрососудистого поражения, и наиболее серьезными из них являются цереброваскулярные и сердечно-сосудистые заболевания. Сахарный диабет служит причиной смерти не менее 4 миллионов человек по всему миру ежегодно [256]. При этом за последнее десятилетие отмечено значимое снижение смертности от острых осложнений сахарного диабета на фоне увеличения доли сердечно-сосудистой патологии в структуре общей смертности до 50–60% [26]. Американская диабетическая ассоциация официально заявила о превышении летальности от ССЗ при сахарном диабете в 70 раз по сравнению с таковой от диабетических ком и специфических микрососудистых осложнений.

В зарубежных исследованиях декларируется двукратное увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и от ОНМК при СД 2-го типа. Госпитальная смертность у пациентов с СД 2-го типа также значимо выше таковой у пациентов без сахарного диабета (16,9% против 5,2%) [162]. Повышение риска смерти в постинфарктном периоде пациентов с сахарным диабетом сохраняется

в течение нескольких лет. Смертность в течение первого года достигает 15–34%, а в течение 5-ти последующих лет – 45% [25, 138].

Особенно часто летальный исход у больных СД 2-го типа наступает при явлениях сердечной недостаточности. Риск развития сердечной недостаточности, по результатам Фремингемского исследования, у мужчин в 2,4 раза, а у женщин в 5,1 раза выше, чем у пациентов без сахарного диабета, и именно явления сердечной недостаточности особенно часто приводят к летальному исходу.

Атерогенная дислипидемия и АГ также являются общепризнанными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений при СД 2-го типа [114].

Международное исследование EUROASPIREIII (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events), одной из участниц которого являлась и Россия, показало, что факторы риска развития ССЗ – уровень холестерина, гликемии, артериального давления – у пациентов с СД контролируются недостаточно адекватно [167].

Нельзя утверждать, что к настоящему времени полностью изучено значение гипергликемии в развитии кардиоваскулярных осложнений у пациентов с СД 2-го типа.

В исследовании DECODE (deCODE Initiates Phase III Trial for DG031 for the Prevention of Heart Attack) установлено повышение в 2 раза вероятности развития ИБС, а смертности от кардиоваскулярных осложнений – в 1,5 раза при уровне гликированного гемоглобина менее 6,5% у пациентов с нарушением толерантности к углеводам в сравнении с аналогичными показателями у лиц без нарушенного обмена углеводов. Наиболее неблагоприятным прогностическим предиктором развития кардиоваскулярных осложнений является чрезмерная постпрандиальная гликемия. По данным вышеуказанного исследования, уровень гликемии спустя 120 минут после приема пищи

– более информативный предиктор смерти от кардиоваскулярного заболевания в сравнении с уровнем тощаковой гликемии. При значении постпрандиальной гликемии более 11,1 ммоль/л показатели смертности максимальны, а при снижении этого показателя на 2,0 ммоль/л отмечено снижение смертности при СД на 20–30% [52].

В исследовании STENO-2 (Intensified Multifactorial Intervention in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria), выполненным в Скандинавском регионе у больных СД, при определении тактики интенсивной терапии в дебюте заболевания СД общая смертность через 13 лет наблюдения снижалась на 20%, сердечно-сосудистая смертность – на 13% в сравнении с аналогичными показателями у лиц с выбранной тактикой позднего назначения интенсивной терапии (традиционной). Анализируя результаты, исследователи пришли к выводу о благоприятном влиянии интенсивной, многофакторной терапии в виде снижения рисков микро- и макрососудистых осложнений при СД в сравнении с традиционным подходом к лечению [155].

Крупнейшее международное исследование ZODIAC (Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care) позволило сформулировать следующее научно обоснованное утверждение: интенсивный контроль уровня сахара крови со снижением содержания HbA1c на 0,9% в течение 10 лет приводит к снижению риска развития всех осложнений СД 2-го типа на 12%, инфаркта миокарда – на 16%, микроангиопатий – на 25% (правда, с пограничными уровнями статистической значимости). Таким образом, как макроваскулярные, так и микроваскулярные осложнения находятся в тесной связи с гипергликемией, но окончательно не доказано снижение риска кардиоваскулярных осложнений при жестком контроле уровня гликемии в сравнении с традиционным лечением [140].

Как ни парадоксально, но в гипогликемической ветви исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in

Diabetes) с изучением возможности снижения риска ССЗ у пациентов с СД 2-го типа при одновременном назначении симвастатина с фенофибратом показана более высокая смертность в группе интенсивной терапии, и это явилось основанием для досрочного завершения испытания [121]. При этом вид сахароснижающей терапии не ассоциировался с изменением летальности [113, 147, 157].

Впрочем, неблагоприятная тенденция исследования ACCORD не подтвердилась в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation), хотя и отсутствие корреляции между достижением целевого уровня HbA1c и увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности, констатированное в этом испытании, вряд ли является большим успехом. Все же отмечено достоверное снижение частоты микрососудистых осложнений на 10%, нефропатий – на 21% и протеинурии – на 30% при выборе тактики интенсивного контроля гликемии, а также выявлена недостоверная статистически, но отчетливая тенденция к уменьшению кардиоваскулярной летальности на 12% [201].

Таким образом, в исследованиях ACCORD и ADVANCE не получено однозначного ответа о критериях адекватности контроля гликемии в профилактике ССЗ у больных СД 2-го типа, хотя они и внесли определенный вклад в изучение проблем терапии сахарного диабета.

В крупномасштабном исследовании VADT (Veteran Affairs Diabetes Trial), в которое включались пациенты в основном пожилого возраста с длительно персистирующим и неадекватно контролируемым СД 2-го типа, доказано отсутствие дополнительного эффекта профилактики макрососудистых осложнений при жестком контроле уровня глюкозы в течение 6 лет в сравнении с традиционным. Группа исследователей VADT пришла к выводу о большей эффективности в

профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных сахарным диабетом при достижении целевых значений «традиционных» факторов риска: артериального давления, гиперлипидемии и др., а достижение нормальных значений гликемии возможно осуществлять менее агрессивно [179].

Обобщая современные литературные данные, можно утверждать, что многофакторный контроль СД 2-го типа, включающий в себя достижения нормального АД, целевых значений липидного обмена и гликемии, способствует снижению развития кардиоваскулярных поражений и уменьшению летальности от сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимость жесткого контроля уровня гликемии продолжает обсуждаться [43].

Раннее возникновение генерализованной эндотелиальной дисфункции и усиление оксидативного стресса являются механизмами реализации гипергликемии в процессе атерогенеза и развития ССЗ [239]. Показано, что при хронической гипергликемии у пациентов с СД 2-го типа происходит накопление гликозилированных продуктов обмена в стенках сосудов, усиливающих их адгезивность с циркулирующими моноцитами и способствующих попаданию их в сосудистую интиму [241].

Гиперинсулинемия, являясь закономерной компенсаторной реакцией, направленной на борьбу с тканевой инсулинорезистентностью, в конце концов способствует развитию СД 2-го типа [54]. Выявлены тесные взаимосвязи между инсулинорезистентностью и снижением содержания ХС ЛПВП [61].

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются, и этот факт подтвержден в многочисленных исследованиях [197], значимыми предикторами манифестации ИМ и сердечно-сосудистой летальности. Неблагоприятные эффекты этих факторов не зависят от возраста пациента, веса, показателей АД, выраженности нарушений обмена

липидов и углеводов, стажа курения и физической активности. По результатам ангиографии с последующим корреляционным анализом показано увеличение риска развития коронарного атеросклероза, а также смертности от него у пациентов с гиперинсулинемией [109, 177, 188].

Первостепенное значение для предотвращения сосудистых атеросклеротических поражений имеет контроль не только над основными «традиционными», но и характерными только для СД 2-го типа предикторами кардиоваскулярного риска (хроническая гипергликемия, АГ, атерогенная гиперлипидемия) [133, 226, 237].

Ускоренные процессы сосудистого атеросклерозирования на фоне нехарактерного течения ИБС, клиническая манифестация заболевания только при выраженном диффузном поражении коронарных артерий ведут к трудностям диагностики кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с СД 2-го типа. Очевидна целесообразность проведения ранних скрининговых исследований сердечно-сосудистой системы у больных СД 2-го типа, несмотря на отсутствие клинических симптомов её поражения.

1.3. Особенности клинического развития коронарной и сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

Анализ результатов крупных клинических исследований, посвященных застойной сердечной недостаточности, показал частое сочетание у больных кардиологического профиля СД 2-го типа и недостаточности кровообращения. Доля больных сахарным диабетом среди лиц с застойной сердечной недостаточностью в исследовании CONSENSUS (Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study) составляла 23% [267], в исследовании SOLVD (Studies of Left

Ventricular Dysfunction) — 25% [271], а в исследовании V-HeFT II (Vasodilator Heart Failure Trial) — 20% [274]. В исследовании ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) [236] больные СД 2-го типа также составляли 20% от всех обследованных больных с застойной сердечной недостаточностью.

В исследовании RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) количество больных сахарным диабетом составило среди больных недостаточностью кровообращения 35%, кроме того, в данном исследовании, как и ранее в исследовании SOLVD, было продемонстрировано, что диабет является независимым фактором риска инвалидизации и смертности как при клинически явной, так и при бессимптомной застойной сердечной недостаточности [169, 178]. По данным Фремингемского исследования, у молодых мужчин с СД 2-го типа недостаточность кровообращения обнаруживалась в 4 раза чаще, а у женщин — в 8 раз чаще по сравнению с пациентами без сахарного диабета [126]. Многофакторный анализ показал, что увеличение в крови концентрации HbA1c увеличивает риск развития застойной сердечной недостаточности на 15% [141]. Ряд проведенных мета-анализов показал, что изменения сердечно-сосудистой системы, которые обусловлены нарушениями углеводного обмена, наблюдаются практически у 90% больных даже в отсутствие манифестирующей клиники [194]. Это позволило причислить СД 2-го типа к эквиваленту сердечно-сосудистых заболеваний [22, 23, 57, 94, 144].

Особенностью течения ХСН у больных СД 2-го типа является сочетание повреждающих факторов как ишемического, так и неишемического генеза. По данным ряда исследований, было показано, что инсулинорезистентность, гипергликемия, избыток жирных кислот, свободных радикалов и медиаторов системного воспаления могут выступать повреждающими факторами для миокарда, даже в

отсутствие ишемического повреждения [103, 167, 179, 190]. Более того, при сочетании «ишемических» и «метаболических» компонентов повреждения происходит не только отягощение структурно-функциональных расстройств в миокарде, но и формирование более выраженного поражения органов – мишеней (печени, почек) у таких категорий пациентов [244]. Известна тесная взаимосвязанность и взаимообусловленность ремоделирования сердца и структурно-функциональных изменений печени и почек при ХСН (кардиоренальный и кардиопеченочный синдромы), однако одновременно и почки и печень являются самостоятельными органами-мишенями сахарного диабета. Поражение печени при нарушениях углеводного обмена встречается у 49–62% больных [244, 248], печени – в 30-60% случаев [245]. Не стоит забывать и о том, что почки и печень не только «жертвы» - мишени при ХСН, но и сами по себе активные пособники дезадаптивного ремоделирования: степень нарушения функций значительно влияет на прогноз и исход ХСН и их поражение вызывает дальнейшее нарастание риска кардиоваскулярных осложнений [216, 243, 268].

Все это приводит в конечном итоге к тому, что наличие сопутствующего СД 2-го типа значительно ухудшает течение, эффективность лечения и прогноз больных ХСН. Так, около 36% больных СД 2-го типа погибают в течение одного года после первой госпитализации по поводу ХСН [183].

В исследовании J.P. van Melle, включавшем 839 больных ИБС, отмечено, что сахарный диабет увеличивает риск развития ХСН (отношение рисков (ОР) 2,17 [95% ДИ от 1,37 до 3,44]) [142]. После корректировки по возрасту, полу, расе, курению, физической активности, содержанию холестерина ХС ЛПНП в сыворотке крови, наличию в анамнезе артериальной гипертензии и ожирения риск развития ХСН не изменялся. Причем СД 2-го типа оставался

независимым предиктором сердечной недостаточности (ОР 3,34 [95% ДИ от 1,65 до 6,76]; $p = 0,001$) даже при добавлении таких факторов риска развития ХСН, как ФВ ЛЖ, диастолическая дисфункция, СРБ и медикаментозная терапия. Таким образом, развитие ХСН у больных СД 2-го типа лишь частично объясняется увеличенным риском атеросклеротических и сердечно-сосудистых осложнений. Неблагоприятное действие СД 2-го типа на развитие и прогноз ХСН реализуется рядом взаимосвязанных механизмов, таких как модуляция сигнальных путей инсулина и митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, накопление конечных продуктов избыточного гликолиза и липидов [275].

Нарушения энергетического обмена в кардиомиоцитах, возникающие при инсулиновой недостаточности, занимают главенствующее положение среди метаболических расстройств при сахарном диабете [22]. Обмен глюкозы в миокарде снижен и из-за нарушения транспорта глюкозы в клетки. Согласно современным представлениям, характерной особенностью СД 2-го типа является инсулинорезистентность, которая рассматривается как результат взаимодействия генетических и внешних факторов. В основе инсулинорезистентности лежит нарушение как рецепторных, так и пострецепторных механизмов передачи инсулинового сигнала. Установлено, что протеинкиназа-В требуется для инсулин-индуцируемой транслокации транспортера глюкозы-4. В нескольких исследованиях подтверждена сниженная экспрессия ГЛЮТ-4 с ингибированием тирозинкиназы инсулиновых рецепторов в клетках и тканях. Другим эффектом нарушения утилизации глюкозы в сердце и скелетных мышцах является гипергликемия [241].

Активация симпатической нервной системы усиливает липолиз, увеличивая концентрацию свободных жирных кислот и усугубляя инсулинорезистентность. Одним из ключевых патогенетических

звеньев развития инсулинорезистентности является нарушение метаболизма свободных жирных кислот и повышение их концентрации в крови, что влияет на интенсивность утилизации глюкозы. Повышенный уровень свободных жирных кислот считают более ранним маркером инсулинорезистентности, который появляется задолго до нарушения толерантности к глюкозе и развития СД 2-го типа [24]. Избыток свободных жирных кислот приводит к нескольким специфическим изменениям в метаболизме миокарда: угнетаются процессы захвата глюкозы кардиомиоцитами, а также ингибируется ее окисление [238]. Таким образом, в энергетическом обмене миокарда резко преобладают жирные кислоты, что ведет к кислородозатратному типу энергообмена [232]. Это делает больных СД 2-го типа чрезвычайно чувствительными к малейшему ограничению коронарного кровотока. Данные изменения в миокарде даже в условиях адекватного кровоснабжения аналогичны нарушениям обмена у пациентов с тяжелой формой ИБС.

Нарушенный метаболизм жирных кислот в миокарде инициирует целый ряд изменений деятельности сердца функционального характера. Накопление продуктов окисления жирных кислот ассоциировано со снижением сократительной функции, как общей, так и сегментарной [212], нарушением диастолической функции, укорочением мембранного потенциала действия в реполяризованном миокарде [204]. Предполагается возможность недоокисленных жирных кислот и продуктов их обмена выступать в качестве основных биохимических медиаторов, провоцирующих злокачественные аритмии и, как следствие, внезапную смерть [230]. Кроме того, повышенные концентрации свободных жирных кислот индуцируют апоптоз клеток миокарда через окислительный стресс [213] и ассоциируются с накоплением липидов в миокарде [98].

Эндотелиальная дисфункция занимает важное место в развитии микроангиопатии у больных сахарным диабетом. В исследовании, включавшем пациентов с сахарным диабетом, наблюдалось повышение фактора VIII (фактора фон Виллебранда), являющегося маркером дисфункции эндотелия и связанного с неблагоприятным прогнозом [269]. Эндотелию свойственна способность образования цитокинов и молекул адгезии, которые регулируют прямым способом процесс воспаления. В нормально функционирующем эндотелии сохраняется равновесие между репаративными и повреждающими процессами, прооксидантным и антиоксидантным действием, а также регуляция сосудистой проницаемости, адгезии лейкоцитов, ремоделирование сосудов. Продемонстрировано увеличение VCAM-1, ICAM-1 и изменение вазореактивности у больных СД 2-го типа в сравнении с пациентами без нарушенного углеводного обмена [250].

При СД 2-го типа наблюдается увеличение фактора некроза опухоли- α , ассоциирующегося с сосудистым воспалением и окислительным стрессом и, таким образом, с эндотелиальной дисфункцией [146]. Результатом эндотелиальной дисфункции является преобразование эндотелиоцитов. Причем утолщение их цитоплазмы может быть столь значительным, что существует угроза перекрытию просвета капилляра почти полностью. Со стороны просвета в капиллярах возможно образование мелких выпячиваний в виде ворсинок. Они также могут оказывать влияние на скорость кровотока в данном участке микрососуда. Несоответствие плотности капилляров миокарда может привести к ишемии и дисфункции миокарда.

Гликолиз является основным источником АТФ в целом ряде процессов, прямо или косвенно регулирующих уровень цитоплазматического кальция [228]. Несмотря на то, что преобладающий механизм синтеза АТФ в клетке – это окисление жирных кислот, небольшая часть «гликолизного» аденозинтрифосфата

является источником энергетическим источником в мембранном транспорте кальция, в частности для Са-АТФазы ионного насоса в саркоплазматическом ретикулуме [41]. Известно, что постоянный и выраженный переизбыток внутриклеточного кальция возникает в результате подавления гликолиза [188], так как нарушается способность саркоплазматического ретикулума к поглощению кальция с физиологической скоростью [149]. При накоплении кальция наблюдаются серьезные изменения, такие как провокация миокардиальной контрактуры. «Гликолитическая» фракция расходуется в энергетическом обеспечении реакций взаимосвязи сократительного и электрофизиологического процессов в миокарде, и поэтому нарушения, возникающие в процессах гликолиза, приводят к ухудшению диастолы миокарда и увеличению его жесткости.

Активизация кислородозатратного типа обмена, характерная для СД 2-го типа в условиях ухудшения кровотока, провоцируемого повышенной миокардиальной жесткостью, приводит к различным патологическим изменениям в нем, вплоть до необратимого повреждения. Также известно, что переизбыток кальция в митохондриях сам по себе приводит к дефициту АТФ. Механизм этого феномена объясняется наличием внутриклеточного защитного механизма, активизирующегося при избыточном содержании кальция в клетке, когда митохондрии начинают активный захват вышеуказанных ионов. Как результат – во внутримитохондриальном пространстве увеличивается потенциал положительного заряда, и для восстановления электрохимического равновесия из митохондрий активно выкачиваются протоны, при этом расходуя дополнительное количество АТФ, которое могло бы быть использовано в обеспечении миокардиальной сократимости. Также переизбыток кальция активизирует определенные виды фосфолипаз, разрушающих клеточные мембраны с последующим накоплением опасных

поверхностно-активных лизолейцинов [149], генерируя различные нарушения сердечного ритма. В качестве примера можно привести возникновение в подобных условиях ишемических или реперфузионных желудочковых тахикардий. И, наконец, «гликолизный» АТФ расходуется и в физиологическом метаболизме адренергических нейронов в миокарде [83].

Предполагается, что образование конечных продуктов избыточного гликирования может быть важным фактором развития ХСН у пациентов с сахарным диабетом. Так, в исследовании, включавшем пациентов с ХСН и СД 2-го типа, при проведении биопсии миокарда установлено увеличение осаждения конечных продуктов избыточного гликирования и объемной фракции интерстициального коллагена. Отмечено, что конечные продукты избыточного гликирования оказывают влияние на физиологические свойства белков в тканях, создавая дополнительные поперечные сшивки, и вызывают множественные сосудистые и тканевые изменения при взаимодействии с рецепторами конечных продуктов гликирования белков [168]. В дальнейшем исследовании у пациентов с ХСН выявлена прямая корреляция между растворимой формой рецептора конечных продуктов гликирования белков и выраженностью ИБС, тяжестью ХСН, а также уровнем BNP. В эксперименте на модели крыс с СД 2-го типа по сравнению с животными без СД выявлено увеличение диаметра кардиомиоцитов, осаждение конечных продуктов избыточного гликирования в миокарде, снижение контрактильности миокарда, замедление релаксации и ухудшение растяжимости миокарда. Кроме того, экспериментально [234] установлено взаимодействие конечных продуктов избыточного гликирования с Са-АТФазой саркоплазматического ретикулума, что может способствовать снижению контрактильности миокарда.

Продemonстрировано, что у пациентов с ХСН и СД 2-го типа натрийуретические пептиды являются мощными предикторами неблагоприятного прогноза. Так, в указанной когорте больных отмечены более высокие значения плазменного уровня NT-pro-BNP в сравнении с пациентами с ХСН без диабета. При этом содержание других нейрогормонов в плазме крови больных ХСН с СД 2-го типа без него значимо не отличалось.

1.4. Новые возможности инотропной терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска

История применения инотропных средств начинается с использования гликозидных препаратов. На настоящий момент гликозидные инотропные средства показаны при наличии мерцательной аритмии, возможно также их применение у больных с синусовым ритмом при декомпенсации ХСН. Однако использование препаратов данной группы ограничивается характерными для них побочными эффектами.

Существует достаточное количество негликозидных положительных инотропных средств с различными механизмами действия. Выбор того или иного препарата зависит от конкретной ситуации. Однако ряд препаратов из-за значительного числа побочных эффектов к настоящему моменту не используется. Сегодня достаточно широко применяются допамин и добутамин – стимуляторы бета-адренорецепторов, которые обеспечивают положительный инотропный и хронотропный эффекты. Однако поскольку при декомпенсированной ХСН уже существует гиперактивация симпатической нервной системы, применение этих препаратов лишь усугубляет ситуацию – увеличивается частота сердечных сокращений, потребность миокарда в кислороде и, наконец, возрастает частота нарушений ритма.

Однако, увеличивая сократительную способность миокарда, вышеуказанные средства вызывают периферический вазоспазм, провоцирующий ухудшение кровоснабжения тканевой периферии, пусть даже и на фоне повышения АД. Поэтому в дебюте инфузии препарата используют малые дозы, постепенно титруя (увеличивая) скорость введения до получения необходимого оптимального эффекта. В большинстве случаев для подбора дозы требуется инвазивное мониторирование гемодинамических параметров, включающих давление заклинивая легочной артерии и сердечный выброс. Вышеописанные препараты способны провоцировать и усиливать тахикардию (либо брадикардию при применении норадреналина), усугубляют ишемию в миокарде, вызывают различные аритмии, а также тошноту и рвоту. Указанные побочные эффекты являются общим недостатком данной группы лекарственных средств. Дозозависимость этих эффектов зачастую лимитирует скорость их введения [116].

Представителем другой группы негликозидных инотропных средств – селективных ингибиторов фосфодиэстеразы – является левосимендан. Левосимендан увеличивает чувствительность сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию путем связывания с тропонином С. В начале систолы под влиянием тока кальция происходит изменение конформации тропонина С. Препарат соединяется с насыщенным кальцием тропонином С, что ведет к увеличению времени связывания миозина с актином, за счет чего и достигается инотропный эффект. Во время диастолы при снижении концентрации кальция левосимендан отщепляется от тропонина С и не нарушает процесс расслабления миокарда. Поскольку препарат сохраняет активность в кислой среде, он эффективен в условиях гипоксии миокарда. За счет дилатации вен и артерий, включая коронарные, препарат снижает пред- и постнагрузку на сердце и оказывает антиишемическое действие [116, 134]. Период

полувыведения препарата составляет около часа. При внутривенной инфузии устойчивая концентрация достигается через 4 часа, а при схеме «болюс + инфузия» – через 2 часа. Стабильная концентрация препарата в крови при инфузии со скоростью 0,05 мкг/кг/мин составляет в среднем около 15 нг/мл, 0,1 мкг/кг/мин – около 30 нг/мл, 0,2 мкг/кг/мин – около 55–80 нг/мл.

В одном из исследований была изучена эффективность левосимендана в различных дозах. В исследовании участвовал 151 пациент с декомпенсированной ХСН III–IV ФК по NYHA. Целью исследования было определение минимальной гемодинамически эффективной дозы левосимендана. Результаты показали, что даже минимальная доза левосимендана (10-минутный болюс со скоростью 3 мкг/кг/мин и 24-часовая инфузия со скоростью 0,05 мкг/кг/мин) является эффективной. Препарат вызывал увеличение сердечного выброса на 10–40%, снижение давления заклинивания легочной артерии на 30%. Гемодинамический эффект левосимендана увеличивался во время проведения инфузии и сохранялся после ее завершения [152].

В настоящее время имеется достаточное количество данных о возможности применения левосимендана в различных клинических ситуациях декомпенсированной ХСН. В 2002 г. опубликованы результаты исследования LIDO (Levosimendan Infusion versus Dobutamine) [159], в которое были включены 203 пациента, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, с низкой ФВ. Пациентам вводился левосимендан или добутамин в виде 24-часовой инфузии. Общая смертность у получавших левосимендан в течение 31 суток была достоверно ниже, чем в группе добутамина, – 7,8 и 17% соответственно ($p = 0,049$). Через 180 суток наблюдения смертность в группе левосимендана также была ниже по сравнению с группой добутамина, 26% и 38% соответственно ($p = 0,029$). Частота повторных

госпитализаций в группе левосимендана была значимо ниже, реже возникали сердечные аритмии (3,9% против 13%, $p = 0,023$), однако левосимендан недостоверно увеличивал частоту развития артериальной гипотонии. В исследовании CASINO (Calcium sensitiser or inotrope or none in low-output heart failure) изучалась эффективность левосимендана у пациентов с декомпенсированной ХСН IV ФК по NYHA. Через 6 месяцев наблюдения смертность в группе левосимендана была достоверно ниже, чем в группе добутамина (15,3 и 39,6% соответственно, $p = 0,0001$) [163]. Однако в исследовании SURVIVE (Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support) у 1327 пациентов, госпитализированных по поводу ОЧН, с ФВ ЛЖ $\leq 30\%$ препарат не показал преимуществ в снижении летальности по сравнению с добутамином [199]. В исследовании REVIVE II (The second Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) сравнивалась эффективность левосимендана и плацебо у 600 пациентов с декомпенсированной ХСН. Оценка эффективности проводилась по комбинированной конечной точке в течение 5 дней, на основании чего пациенты были отнесены к группам: «улучшение», «без изменений», «ухудшение». В результате в группе левосимендана число пациентов с улучшением было на 33% больше, а число пациентов с ухудшением на 29% меньше по сравнению с плацебо ($p < 0,015$) [210].

В 2010 г. опубликованы результаты мета-анализа 27 рандомизированных исследований эффективности применения левосимендана у пациентов с декомпенсированной ХСН (3350 пациентов). Летальность в группе лечения левосименданом была ниже (333/1893 (17,6%)) по сравнению с летальностью в контрольной группе (326/1457 (22,4%), $p = 0,001$), частота развития инфаркта миокарда составила 3/493 (0,6%) в группе левосимендана по сравнению с 14/356 (3,9%) в контрольной группе ($p = 0,007$). Также выявлено достоверно

большее количество случаев гипотонии в группе левосимендана по сравнению с контрольной (164 (11,1%) и 106 (9,7%) соответственно, $p = 0,02$). Авторы заключают, что левосимендан обладает кардиопротективным эффектом, что проявляется в снижении летальности у данной группы больных [209].

Известно, что повышение тонуса симпатической нервной системы при декомпенсации ХСН является возможной причиной увеличения смертности у данных больных. Поэтому вызывает интерес сравнительное исследование по изучению влияния левосимендана и добутамина на симпатический тонус у пациентов с декомпенсацией ХСН. Исследование было основано на измерении мышечной симпатической нервной активности с помощью прямой микронейрографии. Работу сердца оценивали по данным плетизмографии. Сравнивались показатели до и после введения добутамина и 48-часовой инфузии левосимендана. В исследование было включено 13 пациентов, средний возраст $48 \pm 3,6$ лет. Систолическое артериальное давление и ЧСС (мм рт. ст. $\pm$ уд/мин) достоверно снижались после инфузии левосимендана ($p < 0,05$), а сердечный выброс и ударный объем достоверно увеличивались ($p < 0,05$). Было получено достоверное снижение показателя MSNA после инфузии левосимендана ($p < 0,01$). В исследовании впервые показано, что левосимендан не оказывает негативного влияния на симпатическую активность [153]. Несмотря на тот факт, что при декомпенсации ХСН бета-адреноблокаторы применяются с осторожностью, использование их может быть оправдано для нивелирования побочных эффектов инотропной терапии. В 2010 г. опубликованы результаты исследования, в котором сравнивали эффективность 24-часовой инфузии левосимендана и 48-часовой инфузии добутамина по данным инвазивного мониторинга гемодинамики у пациентов с декомпенсированной ХСН, получавших в составе терапии адекватную

дозу бета-адреноблокаторов. В исследование было включено 60 пациентов. В результате получено значительное увеличение сердечного индекса и снижение ДЗЛА в обеих группах, причем через 48 часов после начала инфузии сердечный индекс был достоверно выше в группе левосимендана ($0,44 + 0,56$ и $0,66 + 0,63$ л/мин/м², $p = 0,04$). Аналогично снижалось и ДЗЛА на фоне инфузии левосимендана по сравнению с добутамином через 48 часов ($23,6+7,6$ и $28,3+6,7$ мм рт ст, $p = 0,02$). В группе левосимендана достоверно снижался уровень BNP ($p = 0,03$). Однако гипотония отмечалась достоверно чаще ($p = 0,007$) [153]. Следует отметить, что в упомянутом выше исследовании LIDO применение β -адреноблокаторов приводило к заметному снижению влияния добутамина на сердечный выброс и ДЗЛА, в то время как действие левосимендана даже усиливалось [159].

Таким образом, можно заключить, что у больных, принимающих бета-адреноблокаторы, левосимендан является более эффективным. Немаловажное значение в лечении декомпенсированной ХСН имеет восстановление почечной функции и стимуляция диуреза. В исследовании с участием 71 пациента с ХСН IV функционального класса по NYHA и уровнем креатинина > 300 мкмоль/л на фоне инфузии левосимендана к моменту выписки диурез увеличивался с 50 мл/ч до 112 мл/ч, уровень BNP снижался с 1169 пг/мл до 630 пг/мл ($p < 0,0001$) [210].

Одним из доказанных эффектов левосимендана является его позитивное влияние на уровень нейрогормонов у больных с сердечной недостаточностью. Известно, что высокий уровень BNP и NT-proBNP является прогностически независимым неблагоприятным фактором у данных пациентов. A.N. Kitakaze et al. провели исследование с участием 14 пациентов с ХСН III–IV ФК по NYHA, получавших левосимендан в виде 24-часовой инфузии. Уровень BNP определялся до начала инфузии и через 20–24 часа после ее окончания. Также

пациентам проводилась ЭхоКГ в те же сроки. В результате ФВ ЛЖ достоверно выросла – с $27,4 \pm 4,3$ до $29,1 \pm 4,7$, а уровень BNP снизился с $1001,4 \pm 233,3$ до $543,7 \pm 181$ ($p < 0,001$) через 20–24 ч от начала введения препарата [255].

При сравнении влияния левосимендана и добутамина на уровень NT-pro-BNP у 44 пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН и нуждавшихся в инотропной поддержке, через 24 часа в обеих группах отмечено достоверное снижение уровня NT-pro-BNP. Однако через 48 часов от начала инфузии уровень NT-pro-BNP в группе добутамина вырос по сравнению с началом исследования, в то время как в группе левосимендана этот показатель продолжал достоверно снижаться [234].

В заключение необходимо отметить, что из всех негликозидных инотропных средств в лечении декомпенсированной ХСН левосимендан является одним из приоритетных препаратов. Он позитивно влияет на уровень нейrogормонов, показатели сократительной функции миокарда. Препарат не оказывает отрицательного действия на тонус симпатической нервной системы, что выгодно отличает его от других представителей данной группы. Применение левосимендана сопровождается значительным и быстрым регрессом симптоматики декомпенсации сердечной недостаточности. Препарат также может использоваться и для разрешения рефрактерности к диуретикам.

Ведущими лекарственными препаратами в комплексной терапии острой сердечной недостаточности, как было описано выше, являются агенты с положительным инотропным эффектом [116].

В связи с тем, что действие этих препаратов приводит к повышенной потребности миокарда в кислороде, использование их для улучшения сократимости миокарда в условиях ОСН ограничено [182, 93].

Механизмом действия препарата левосимендана является повышение сродства сократительных миофибрилл в кардиомиоцитах к кальцию. Считается, что реализация его положительного инотропного эффекта не приводит к повышению потребностей миокардиоцитов в кислороде и не усиливает симпатические влияния на миокард. Также установлены вазодилатирующие и антиишемические эффекты левосимендана, в основе которых лежит активация калиевых каналов препаратом. Сравнительно небольшое (504 пациента) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование, выполненное в Российской Федерации RUSSLAN (Randomised study on Safety and effectiveness of Levosimendan in patients with left ventricular failure due to an Acute myocardial infarction), показало безопасность и эффективность 6-часового внутривенного введения левосимендана пациентам с острой левожелудочковой недостаточностью, развившейся на фоне недавнего ИМ. Кроме уменьшения симптомов ОЧН зарегистрировано улучшение выживаемости пациентов к концу 2-й недели и сохранявшееся на протяжении минимум 6 месяцев после введения. Отмечена связь 24-часовой инфузии препарата с гемодинамическим и симптоматическим улучшением и снижением повторных эпизодов декомпенсации ХСН при исходно клинически выраженных признаках сердечной недостаточности [235].

1.5. Возрастающая роль эндоваскулярной коронарной реваскуляризации для вторичной профилактики коронарной и сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

Первые результаты первичной, или прямой, коронарной ангиопластики в качестве метода лечения инфаркта миокарда были опубликованы в 1983 году G. Hartzler et al. Отмечен крайне высокий

эффект процедуры как при однососудистом, так и при многососудистом поражении коронарного русла (99 и 90% соответственно), а также малое количество осложнений непосредственно при её выполнении, низкая госпитальная и трехлетняя летальность. Так, выживаемость к концу третьего года составила 87–92% [164].

В первом проспективном исследовании по сравнению результатов первичной коронарной ангиопластики и тромболизиса стрептокиназой внутривенно (W. O'Neill et al.) было продемонстрировано преимущество ангиопластики в виде более эффективного восстановления функции миокарда, но при этом достижение реперфузии коронарного сосуда при выполнении ангиопластики отмечено лишь у 83% пациентов. В испытании GISSI продемонстрирована безопасность, эффективность и положительное влияние коронарной ангиопластики в выборке из 43 пациентов в острой стадии инфаркта миокарда. Отмечено, что первичная ангиопластика является эффективным способом адекватной реваскуляризации за счет того, что значительно снижается степень остаточного стеноза инфаркт-связанной артерии у пациентов с ИМ [220].

При её выполнении опытным оператором редкость развития реокклюзии сочетается с восстановлением нормального кровотока более чем у 90% пациентов. Результаты первичной ангиопластики позволяют сделать предположение о её предпочтительности в сравнении с тромболизисом, когда адекватная реперфузия достигается в 50–80% случаев. Проводился сравнительный анализ объемов некроза миокарда при проведении тромболитической терапии и первичной баллонной ангиопластики (исследование GUSTO (Global Use of Strategies To Open occluded arteries in acute coronary syndromes)). Определялись размеры инфаркта и измерялась региональная и общая сократимость миокарда левого желудочка с целью определения объема

погибшего миокарда. Показано уменьшение размера инфаркта почти на 23% у испытуемых при проведении ангиопластики в сравнении с пациентами после тромболитической терапии. При этом при проведении процедур сравнения в первые 2 часа после развития симптомов, а также при передней локализации инфаркта миокарда это различие было еще более выраженным [94].

Для измерения общей и региональной сократимости миокарда левого желудочка применялся метод сцинтиграфии миокарда. Выявлено, что проведение ангиопластики приводило к сохранению лучшей сократимости миокарда, и чем меньше времени проходило между появлением симптомов и началом процедуры, тем выраженнее был этот положительный эффект. Совокупный анализ вышеуказанных испытаний показал клинические преимущества первичной ангиопластики перед тромболитической терапией. Смертность в группах ангиопластики составляла 2,5%, а в группах с проведенным тромболлизисом – 6,4% ($p = 0,008$). Также проведение ангиопластики ассоциировалось с уменьшением риска повторного инфаркта (2,0% в группе ангиопластики против 7,9% в группах ТЛТ, $p < 0,001$) и уменьшением вероятности развития церебрального инсульта (0,3% в группах баллонной ангиопластики против 2,5% в группах тромболитической терапии, $p = 0,007$). При этом в группах пациентов с проведенной тромболитической терапией вышеперечисленные осложнения отсутствовали у 85%, а в группах после ангиопластики – у 95% пациентов. При изучении долговременных результатов отмечена низкая встречаемость постинфарктной стенокардии, небольшая частота повторного инфарктирования и повторных госпитализаций, а также коронарных вмешательств после проведения ангиопластики в сравнении с тромболитической терапией [102].

Весьма значимый положительный перевес в сторону первичной ангиопластики наблюдался и при анализе частоты развития

нефатальных повторных ИМ и уровня общей смертности. После вмешательства отдаленный хороший результат сохраняется на протяжении длительного времени именно у тех пациентов, которым была проведена ангиопластика для экстренной реперфузии коронарного кровотока. В одноцентровых исследованиях выявлена непосредственная проходимость коронарных артерий после ангиопластики в 83–97% при госпитальной смертности на уровне 1,5–9,3 % и повторной окклюзии баллонированного участка артерии в 2–13 % случаев [94].

В исследовании MITI (Mobile Insulin Titration Intervention) изучались результаты эндоваскулярной тактики лечения ИМ. Прослежен результат лечения 3750 пациентов с ИМ в течение трех лет, выделены две группы пациентов – 653 (17%), подвергнутых фармакологической реперфузии, и 441 (12%), леченных путем эндоваскулярной реперфузии. Успешность ангиопластики составляла 88%. У пациентов после ангиопластики отмечено уменьшение сроков госпитализации (7,0 и 8,1 дней соответственно, $p < 0,001$), уменьшение встречаемости рецидивирования стенокардии (20 и 30% соответственно, $p = 0,009$) в сравнении с пациентами после тромболитической терапии [196].

Проведенный анализ 23 рандомизированных международных исследований по сравнению эффективности эндоваскулярной и фармакологической реперфузии (общее количество проанализированных случаев показал преимущества первичной ангиопластики для больных ИМ с подъемом сегмента ST. Так, выживаемость после проведения первичной ангиопластики составляла 93%, а после тромболитической терапии – 91% ($p < 0,05$), частота же повторных инфарктов после ангиопластики составляла 3% против 7% в группах тромболитической терапии [93].

Однако на фоне обнадеживающих результатов ангиопластики имеется отчетливая её ассоциация с повторной окклюзией инфаркт-связанного сосуда – с частотой до 10%, в том числе и приводящая к рецидивированию ИМ с частотой до 5%. Спустя 180 дней после баллонной ангиопластики у 15% больных отмечена окклюзия ранее баллонированной артерии, а частичная окклюзия (рестеноз) таких артерий констатирована почти у половины пациентов [157]. Описанные недостатки первичной баллонной ангиопластики явились стимулом для дальнейшего поиска более эффективного лечения атеросклероза и атеротромбоза артерий сердца.

В дебюте применения стентов в дополнение к ангиопластике отмечалась повышенная вероятность осложнения процедуры острым или подострым тромбозом стентированного симптом-связанного сосуда.

Это привело к непродолжительному забвению данного метода при остром ИМ. Однако в дальнейшем, с совершенствованием конструктивных особенностей стентов, способов их установки и с началом применения комбинированной дезагрегантной терапии (аспирин+клопидогрель, ингибиторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов), безопасность и эффективность стентирования в лечении ИМ были достоверно доказаны. Кроме того, усовершенствованная стратегия коронарного стентирования позволила решить ряд проблем, сопровождающих как тромболитическую терапию, так и баллонную ангиопластику [211].

Частота и отдаленного рестенозирования, и острой окклюзии инфаркт-зависимой артерии значительно снижается при выполнении стентирующей процедуры в сравнении с баллонной ангиопластикой. Исследование GRAMI (Balloon angioplasty followed electively with Gianturco Roubin II stents versus conventional balloon angioplasty) показало, что суммарная частота кардиологических осложнений при

стентировании составляет 3,8%, а при баллонной ангиопластике – 19,2%. Адекватный кровоток при стентировании достигался в 98% случаев, тогда как при выполнении первичной ангиопластики – в 83%. Благоприятный прогноз (отсутствие кардиальных осложнений) в периоде наблюдения до 17 месяцев при выполнении стентирования наблюдался у 82,7% пациентов, а после баллонной ангиопластики – у 65,4%.

Таким образом, в нескольких исследованиях с различным дизайном показано значимое преимущество стентирующей процедуры перед баллонной ангиопластикой у пациентов с ИМ. Успешность стентирования достигает 97 – 100%, смертность 0 – 3%, тромбоз *instent* развивается у 0 – 1,5% пациентов [157, 158]. Неслучайно последующее широкое внедрение этой процедуры в клиническую практику получило название «эра стентирования». Наилучшие результаты при использовании стентов получены у пациентов с острым ИМ либо с ранней сосудистой окклюзией после выполненной баллонной ангиопластики.

В настоящее время получены убедительные данные о том, что чрескожное коронарное вмешательство – лучший метод реперфузии при ИМсПСТ. Прежде всего, это обусловлено достоверно меньшим уровнем летальности у больных ИМсПСТ после первичного чрескожного коронарного вмешательства, нежели после тромболитической терапии. Классическим исследованием, подтверждающим лидирующую роль первичного чрескожного коронарного вмешательства, является мета-анализ E.C.Keeley et al. 2003 [164]. В анализ включены 23 рандомизированных исследования, сравнивающих результаты первичного чрескожного коронарного вмешательства ($n = 3872$) и тромболитической терапии ($n = 3867$). Оценка объединенного показателя (смерть+нефатальный ИМ+инсульт) в ближайшие сроки (6–8 недель) после реперфузии выявила

преимущество эндоваскулярного вмешательства (8% против 14%, $p < 0,0001$), в том числе и по количеству летальных исходов (7% против 9%, $p = 0,0002$). Достоверно лучшие результаты катетерного лечения сохранялись и в отдаленном промежутке времени (6 – 8 месяцев).

Дополнительно преимущество первичного чрескожного коронарного вмешательства отмечено в частоте восстановления антеградного кровотока по инфаркт-связанной артерии, качестве антеградной перфузии (градация кровотока по TIMI), в числе случаев реокклюзии инфаркт-связанной артерии, повторных инфарктов миокарда и геморрагических инсультов, лучших показателях глобальной сократимости левого желудочка. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение: первичное чрескожное коронарное вмешательство эффективнее тромболитической терапии в лечении больных с ИМсПСТ [164].

В настоящее время коронарная эндоваскуляризация, претерпевшая за последние десятилетия бурный рост, является перспективным и быстро развивающимся методом лечения пациентов с данной патологией.

1.6. Инновационные технологии кардиосоматической реабилитации и вторичной медикаментозной терапии больных ИМсПСТ с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью

Как известно, наиболее частыми причинами внезапной смерти у пациентов, перенесших ИМ, являются неустойчивые нарушения ритма, требующие энергичной и целенаправленной коррекции. Считается, что у больных с желудочковыми аритмиями при ИМ и в постинфарктном периоде эффективное антиаритмическое лечение способно резко снизить риск внезапной смерти [19, 37, 44, 71]. Но вместе с тем лекарственные препараты, значительно снижающие проводимость в

ишемизированном миокарде, одновременно могут и предрасполагать к возникновению аритмий, т.е. обладать проаритмогенным эффектом [86, 151]. Таким образом, поиск более эффективных и безопасных антиаритмических препаратов, способных предупредить внезапную смерть у больных с ИМ, отягощенным желудочковыми аритмиями, продолжается.

В настоящее время указаны возможные благоприятные эффекты в профилактике улучшения клинического течения постинфарктного периода при использовании ω -3-ПНЖК. Интерес к полученным данным о положительном влиянии ω -3-ПНЖК на течение ИБС в постинфарктном периоде оказался настолько большим, что за последнее время было проведено несколько исследований с применением ω -3-ПНЖК [154, 221].

По результатам крупного многоцентрового итальянского исследования GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) [177] показано, что пациенты, сравнительно недавно перенесшие ИМ (< 3 месяцев), в количестве 11324 человека были случайно распределены в четыре группы примерно по 2800 человек в каждой и получали соответственно: ω -3-ПНЖК, витамин Е, ω -3-ПНЖК + витамин Е, стандартное лечение. Продолжительность лечения составила в среднем 3,5 года. Применение ω -3-ПНЖК оказалось весьма эффективным и сопровождалось снижением риска общей и внезапной смерти (45%, $p = 0,0006$) на 4-й месяц лечения. Через 6 лет наблюдения положительное влияние ω -3-ПНЖК на предотвращение риска внезапной смерти у пациентов с систолической дисфункцией миокарда ЛЖ было в 4 раза выше, чем у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ.

Недавно проведенные исследования показали эффективность применения ω -3-ПНЖК для профилактики и лечения ХСН.

Так, в ходе исследования Cardiovascular Health Study, включавшего 4738 пациентов старше 65 лет, была обнаружена обратная зависимость между употреблением в пищу рыбы и частотой развития застойной СН [74, 135]. Позже эти данные были приведены и в исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Community), результаты которого также подтвердили профилактическое свойство ω -3-ПНЖК в отношении развития ХСН у пациентов женского пола. По итогам исследования К. Yamagishi et al., которое включало около 60 тыс. жителей японских островов, показано, что употребление в пищу рыбы и пищевых добавок, содержащих ω -3-ПНЖК, может снизить смертность от осложнений, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Данные результаты заслуживают пристального внимания, поскольку были получены в популяции людей, исторически приверженных к потреблению большого количества рыбы и ω -3-ПНЖК [222].

В крупном плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) с участием почти 7000 больных ХСН II – IV ФК по NYHA были получены следующие результаты: прием препаратов ω -3-ПНЖК по 1000 мг снизил общую смертность на 9% ($p < 0,05$), а значение комбинированного показателя, включавшего в себя общую смертность и частоту повторных госпитализаций, обусловленных кардиальными причинами, после приема уменьшилось на 8% ($p < 0,01$). Хотя преимущества применения ω -3-ПНЖК были незначительными, число больных, которых надо лечить в течение 4 лет препаратами ω -3-ПНЖК для предотвращения одного случая смерти или госпитализации по поводу ССЗ, составило 56 пациентов. Кроме того, исследователи отмечали, что предложенная терапия была безопасной и хорошо переносилась. К тому же, была показана безопасность применения ω -3-ПНЖК на фоне приема стандартной терапии ХСН,

включавшей β -адреноблокаторы, ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина-II [154]. В исследовании CISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico), в ходе которого применялась та же самая доза ω -3-ПНЖК, снижение общей смертности достигало лишь пограничной значимости. Поэтому, по-видимому, эффективность применения ω -3-ПНЖК при ХСН нельзя считать строго доказанной. Но в то же время можно согласиться с мнением D. Moerti о том, что пищевые добавки, содержащие ω -3-ПНЖК, следует включить в список «препаратов-кандидатов», для которых есть доказательства о возможности увеличения с их помощью продолжительности жизни больных ХСН [151, 177].

1.7. Возможности повышения эффективности и безопасности кардиореабилитации с использованием длительных физических тренировок у больных ИБС, отягощенной ХСН II – III ФК по НУНА

Одной из актуальных и нерешенных проблем лечения кардиологических больных является реабилитация после свершившегося ИМ [3, 10, 14, 18, 83, 111]. Повышенный интерес к этой проблеме в Российской Федерации и за ее пределами обусловил разработку различных программ физической реабилитации данной когорты пациентов, изучение прогноза для жизни и трудоспособности у больных с различными сроками стационарного и амбулаторного этапа кардиореабилитации [78, 85, 125, 134].

Что касается сроков расширения объема физической активности при ИМ, то отношение к ним за всю историю вопроса резко менялось [55, 115]. До недавнего времени господствовало мнение о необходимости шестинедельного постельного режима с последующей обязательной четырехнедельной иммобилизацией больных ИМ. Это

было обусловлено тем, что ИМ воспринимался врачами как крайне опасное, фатальное заболевание с полной утратой трудоспособности.

Л.Ф. Николаев и Д.М. Аронов в своих работах показали, что для больных младше 60 лет, перенесших крупноочаговый ИМ, более эффективной методикой является следующая программа кардиореабилитации: на 2 – 3-е сутки, при отсутствии осложнений и болевого синдрома, больному разрешается ходьба по палате, а на 13 – 16-е сутки, при благоприятном течении заболевания, пациент может подниматься на второй этаж, совершает прогулки на расстояние до 2 километров со средней скоростью 100 шагов в минуту [55].

А.Н. Сумин и соавт. обследовали 103 пациента, перенесших острую коронарную катастрофу (средний возраст составил $51,6 \pm 0,9$ года). Из них 22 пациента перенесли крупноочаговый ИМ, 21 пациент – мелкоочаговый ИМ и 60 пациентов были с прогрессирующей стенокардией. Целью исследования было изучить безопасность и эффективность статико-динамических тренировок в ходе стационарной реабилитации. Больные были разделены на две группы: группу статико-динамических тренировок и контрольную группу с обычной программой кардиореабилитации. У больных из группы статико-динамических тренировок было отмечено повышение силы и выносливости тренируемых мышечных групп. Кроме того, длительные тренировки приводили к снижению массы тела и объема жировых отложений, а у больных после трансплантации сердца – к восстановлению минеральной плотности костей по результатам денситометрии. И что самое любопытное – физические тренировки в раннем постинфарктном периоде не вызывали развитие таких сердечно-сосудистых осложнений, как аритмии, изменения АД и эпизоды ишемии миокарда [76].

Для оценки результатов реабилитации большое значение имеют методы контроля состояния больного. Клинические методы контроля

адекватности физической реабилитации должны быть дополнены инструментальными методами. В последние годы показана безопасность и целесообразность проведения пробы с физической нагрузкой (ВЭМ, тредмил-тест) в ранние сроки после ИМ, а также в отдаленном постинфарктном периоде с целью объективизации переносимости нагрузочных режимов в процессе физической реабилитации, определения состояния коронарного кровотока, прогнозирования исхода заболевания [64].

Для определения интенсивности физических тренировок при проведении программы реабилитации, оптимально влияющей на функцию ЛЖ, Г.А. Чумаков и соавт. обследовали 112 больных ИМ, имеющих ФВ ЛЖ не менее 45%. Физические тренировки на тредмиле через 1,5 – 2 месяца после ИМ в амбулаторных условиях и далее проводились самостоятельно – в виде ходьбы по ровной местности по заранее разработанной схеме. Лечебная тренирующая нагрузка рассчитывалась как 60% от максимальной переносимой нагрузки, достигнутой при тредмил-эргометрии. Все больные были разделены на четыре группы: 1-я группа – малая интенсивность ФТ, 2-я группа – средняя интенсивность ФТ, 3-я группа – интенсивные ФТ, 4-я группа являлась группой контроля. Было доказано, что наиболее оптимальны ФТ с нагрузкой 60% от максимальной умеренной интенсивности. Физические тренировки высокой интенсивности могут быть триггером патологического ремоделирования ЛЖ в первые 6 месяцев после ИМ [16].

Группой авторов во главе с Л.М. Бородиной было доказано положительное влияние двухэтапного 4-месячного курса физических тренировок, начатого во время госпитализации, у больных с крупноочаговым ИМ на улучшение насосной функции ЛЖ, увеличение ФВ ЛЖ и улучшение других показателей гемодинамики [13]. Д.М. Аронов и соавт. изучали влияние динамических ФТ различной

интенсивности (максимальной – 100% и субмаксимальных – 80, 70 и 60% от индивидуальной максимальной толерантности) на показатели липидного спектра крови у здоровых лиц и больных ишемической болезнью сердца. Пациенты, включенные в исследование, выполняли непрерывную ступенчато-возраставшую нагрузочную пробу на велоэргометре до достижения ЧСС не менее чем 95% от максимальной для данного возраста [5]. Было установлено, что динамические физические нагрузки высокой интенсивности (100 и 80% к уровню физической толерантности) у здоровых лиц и больных ишемической болезнью сердца вызывают изменения атерогенной направленности: повышение уровня общего холестерина, ТГ и ХС ЛПНП. А динамические нагрузки умеренной интенсивности (60% к уровню ТФН) у здоровых лиц и больных коронарной болезнью сердца приводят к антиатерогенным изменениям в системе транспорта липидов – снижению уровня липопротеидов. Поэтому динамические физические нагрузки умеренной интенсивности целесообразно включать в тренировочно-реабилитационные программы у больных коронарной болезнью сердца и в комплекс мероприятий по первичной профилактике атеросклероза у здоровых лиц с гиперлипидемией [5].

В многочисленных исследованиях, проведенных в разных странах, установлено, что комплексная программа реабилитации после перенесенного ИМ не только улучшает соматическое состояние больного, но и весьма положительно влияет на восстановление его трудоспособности, улучшение качества жизни и, кроме того, является экономически рентабельной [32, 39, 45].

В последние годы стало очевидно, что современный стандарт лечения пациентов с ХСН должен быть основан на многокомпонентном подходе и включать в себя как медикаментозное лечение, так и немедикаментозные методы терапии [15]. Из немедикаментозных методов лечения в последнее время особое внимание уделяется

физическим тренировкам [55]. Данный факт является доказательством того, что произошли существенные изменения в стандартах ведения пациентов с ХСН. Так, в начале 80-х годов имеющееся снижение систолической функции сердца являлось относительным противопоказанием к физическим тренировкам. В настоящее время физические нагрузки представляются необходимым компонентом лечения ХСН, так как установлено, что регулярные физические тренировки повышают толерантность к физическим нагрузкам, улучшают качество жизни больных и благоприятно влияют на клиническое течение ХСН. Кроме того, переносимость физических тренировок позволяет судить об эффективности лечения, в том числе и немедикаментозного, а также планировать расширение физической активности пациента [56].

В ряде исследований, проведенных в разных странах, установлено, что включение физических тренировок в программу комплексной кардиореабилитации больных ИМ улучшает не только соматическое состояние больного, но оказывает положительное влияние на восстановление трудоспособности и улучшает качество жизни [32, 39, 45].

Резюмируя изложенное выше, можно с большой уверенностью сказать, что регулярная физическая активность является существенной частью в программе реабилитации и вторичной профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений. Методика ранней физической реабилитации больных ИМ является безопасной и целесообразной для широкого применения в практической кардиологии.

В настоящее время существуют практические рекомендации использования физических нагрузок для пациентов с ХСН, но пока остаются нерешенными несколько вопросов, касающихся показаний и противопоказаний их применения, а также тактики выбора

оптимальной программы физических тренировок. Кроме того, мало изучены еще вопросы безопасности применения физических нагрузок у больных с недостаточностью кровообращения. Несмотря на это, постоянные физические тренировки широко используются в реабилитации больных ХСН [9].

Другим подходом в идеологии использования физических нагрузок во время кардиореабилитации являются интервальные физические упражнения, для которых характерно применение коротких подходов с большей мышечной нагрузкой. Но пока остаются неразрешенными вопросы относительно функции ЛЖ при интервальных физических тренировках. Так, в ряде исследований было показано, что при внезапном начале очень интенсивной нагрузки происходит существенное снижение ФВ ЛЖ. И ответная реакция ЛЖ на переход от тяжелой нагрузки к отдыху или к мягкой нагрузке [90], что предполагает большую вариабельность ФВ ЛЖ. И поскольку интервальные физические тренировки связаны с сериями переходов от легкой к тяжелой нагрузке и наоборот, переносимость этого метода в отношении функции ЛЖ у больных с ХСН неясна.

1.8. Новые горизонты вторичной профилактики сердечно-сосудистой патологии с использованием современной гиполипидемической терапии (синтетические статины, ингибиторы ацил-КоА-холестеринацилтрансферазы)

Согласно европейским и американским рекомендациям статины относят к наиболее эффективным ингибиторам эндогенного синтеза холестерина [124, 266]. По результатам ряда рандомизированных исследований, таких как 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [240], HPS (Heart Protection Study) [130], CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) [266], доказано, что терапия статинами

позволяет снизить смертность от ИБС у больных с СД 2-го типа. Мета-анализ 10 крупных исследований, включавших в общей сложности около 80 тыс. пациентов, показал, что лечение статинами приводит к уменьшению частоты развития сердечно-сосудистых осложнений на 27%, инсультов – на 18%, общей смертности – на 15% [206]. Крупный мета-анализ с участием 170 тыс. пациентов продемонстрировал, что уменьшение концентрации ХС ЛПНП на 1 ммоль/л приводит к уменьшению смертности от всех причин на 10%, смертности от ССЗ на 20%, при этом на 23% снижается риск патологии коронарных сосудов и на 17% – риск развития инсульта [240].

В настоящее время наиболее активно используются три представителя класса статинов: симвастатин, аторвастатин и розувастатин. Причем последний превосходит другие статины по гиполипидемической активности. В исследовании STELLAR (Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin and Pravastatin Across Doses) в среднем снижался уровень ХС ЛПНП на 52% и 63% в дозах 10 и 40 мг соответственно. Кроме того, данный препарат снижал содержание ТГ на 34% и повышал уровень ХС ЛПВП на 10%. Целевые уровни ХС ЛПНП на фоне стартовой дозы розувастатина 10 мг были достигнуты у 82% больных [263]. Достижение целевых значений липидов при стартовой дозе терапии розувастатином в реальной клинической практике предполагает уменьшение частоты побочных и нежелательных эффектов, связанных с применением высоких доз других статинов, а также повышает приверженность пациентов к терапии (отсутствует длительный период титрования доз, повторных анализов и визитов к врачу) [69].

Эффективность использования розувастатина с целью первичной профилактики ССЗ была изучена в исследовании JUPITER (Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). В исследование были включены 17802 пациента обоего

пола, которых рандомизировали в группу терапии розувастатином в дозе 20 мг/сут и группу плацебо. Период динамического наблюдения составил 5 лет (средний период 1,8 года). Более половины пациентов имели «высокий» риск на основе 10-летнего риска сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE. Преобладали пациенты старшего возраста, с длительным анамнезом артериальной гипертензии, низким уровнем ХС ЛПВП и мужчины-курильщики [251].

Исследование показало, что назначение розувастатина снижает частоту развития первичной конечной точки (инфаркт миокарда/инсульт/ необходимость реваскуляризации/ развитие нестабильной стенокардии/ сердечно-сосудистая смерть), а также фатального/нефатального ИМ и фатального/нефатального инсульта у пациентов с показателем по шкале SCORE > 5% (OR: 0,57, 95% ДИ: 0,43–0,78).

Необходимо отметить, что в исследовании JUPITER (Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) оценивали влияние 20 мг/сут розувастатина по сравнению с плацебо на частоту развития тяжелых сердечно-сосудистых событий в популяции, не требующей лечения, но с увеличенным сердечно-сосудистым риском в соответствии с возрастом и повышенным уровнем высокочувствительного СРБ.

В исследовании METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) оценивали влияние приема розувастатина в дозе 40 мг/сут на субклиническое течение атеросклероза в каротидном бассейне [229]. Длительность наблюдения составляла 2 года. В исследование были включены 984 больных с низким риском развития ИБС (10-летний риск менее 10%), незначительно повышенным уровнем ХС ЛПНП и толщиной комплекса интима – медиа сонных артерий в пределах 1,2–3,5 мм. Первичной конечной точкой в исследовании была скорость изменения (мм/год)

толщины комплекса интима – медиа. В конце периода наблюдения было показано, что в группе использования розувастатина изменение максимальной толщины комплекса интима – медиа составило 0,0014 мм/год против 0,0131 мм/год в группе плацебо (разница — 0,0145 мм/год, $p < 0,001$), в сегменте общей сонной артерии — 0,0038 мм/год против 0,0084 мм/год на плацебо (разница — 0,0122, $p < 0,001$), что указывало на регресс атеромы. Изменение толщины комплекса интима – медиа происходило на фоне снижения уровня ХС ЛПНП на 48,8% и повышения ХС ЛПВП на 8%. Исследование METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) показало, что назначение розувастатина в ранние сроки формирования атеросклеротической бляшки может способствовать снижению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в будущем.

Итак, результаты исследования JUPITER (Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) и METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) показали, что у пациентов с ССЗ и(или) сахарным диабетом медикаментозное лечение дислипотеинемии розувастатином следует начинать сразу же, независимо от уровня ХС ЛПНП [68].

Следует учитывать, что относительное снижение риска при назначении препаратов данной группы – величина постоянная. В связи с чем абсолютное снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий выше у более тяжелых пациентов (например, пациентов с острым коронарным синдромом), которые и получают максимальную пользу от приема препаратов данной группы [99].

Стоит отметить, говоря о вторичной профилактике ССЗ, способность розувастатина не просто тормозить процесс атеросклероза, но и вызывать его abortивное течение. Так, по результатам исследования ASTEROID (Effect of High-intensity Rosuvastatin therapy

on Regression of Coronary Atherosclerosis) было показано, что снижение уровня ХС ЛПНП и повышение концентрации ХС ЛПВП тормозят прогрессирование атеросклероза [105]. Включенные в исследование пациенты имели, по данным коронароангиографии, гемодинамически малозначимые стенозы венечных артерий сердца. И на протяжении 2 лет принимали розувастатин в дозе 40 мг/сут с целью поддержания концентрации ХС ЛПНП на уровне менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л). В конце периода наблюдения были отмечены такие ангиографические признаки регресса коронарного атеросклероза, как снижение процента стеноза по диаметру и увеличение минимального диаметра просвета артерий.

Статины обладают широким спектром дополнительных свойств, которые не связаны с их гиполипидемическим действием. Это так называемые плеiotропные, т.е. дополнительные эффекты препаратов, не зависящие от их основного механизма действия. В исследованиях со статинами как при первичной, так и при вторичной профилактике расхождение кривых выживаемости между больными основной и контрольной групп выявлялось уже через 1,5 года. Иначе говоря, статины обладают гораздо более значимым влиянием, чем просто гиполипидемическим эффектом, на липиды низкой плотности. Плеiotропные свойства обусловлены разными, не совсем еще изученными механизмами, но главные из них определенно связаны с улучшением под влиянием статинов функций эндотелия, нарушенных при атеросклерозе. На фоне розувастатина уменьшается выраженность асептического воспаления в атероме, может происходить укрепление покрышки фиброзной бляшки за счет подавления секреции металлопротеиназ, активность которых дестабилизирует атерому и разрушает коллаген фиброзной капсулы [4].

Данные эффекты развиваются быстро (часы, дни) в отличие от влияния статинов на липидный профиль (недели). К важнейшим из них, клинически доказанным, относят следующие:

1. Нормализация функции эндотелия за счет влияния на эндотелиальную NO-синтазу и увеличения концентрации NO и вазодилатации [155, 160, 181, 228].

2. Влияние на свертывающую систему крови. Статины снижают агрегацию тромбоцитов и активизируют фибринолиз [148, 156]. Доказано снижение риска венозных тромбоэмболий на фоне приема статинов [262].

3. Влияние на активность гладкомышечных клеток и фибробластов. Статины подавляют пролиферацию, что клинически проявляется в предотвращении рестенозов артерий [153], замедлении прогрессирования миокардиального фиброза [186]. При экспериментальном инфаркте миокарда показано [107], что применение аторвастатина в течение 4 недель после инфаркта резко снижает активность фибробластов и выраженность постинфарктного кардиосклероза.

4. Противовоспалительный эффект. Препараты из группы статинов снижают адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, подавляют миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, снижают активность макрофагов и нейтрофилов [165, 254]. Противовоспалительная активность статинов проявляется снижением уровня СРБ, провоспалительных цитокинов в крови и различных тканях [195, 207, 264].

5. Подавление перекисного окисления липидов. Терапия статинами нормализует окислительные процессы, в частности, снижает уровень маркеров перекисного окисления липидов [101, 269].

6. Противоаритмический эффект. Доказан как для желудочковых, так и для суправентрикулярных нарушений ритма, его связывают с изменением свойств ионных каналов кардиомиоцитов [31, 104, 261].

Одним из направлений профилактики ССЗ является фокус на субклинический атеросклероз. Отсутствие атеросклероза сопряжено с ежегодным риском коронарных событий в размере менее 1%, а наличие субклинического атеросклероза увеличивает этот риск до 1–3% и более [272]. В исследовании Cardiovascular Health Study (1994) было обнаружено, что субклинический атеросклероз имеет место у 36% женщин и 38,7% мужчин в возрасте 65 лет и старше. Позднее F.A. Jaffer et al. (2002) в рамках Фремингемского исследования в когорте лиц 36–78 лет (средний возраст 60 лет) получили почти такую же распространенность этой патологии – 38% у женщин и 41% у мужчин. В обоих исследованиях риск заболевания увеличивался с возрастом [276]. Для ранней диагностики атеросклероза (на субклиническом этапе) оптимальным по прогностической ценности и экономической доступности на данный момент является метод определения толщины комплекса интима – медиа сонной артерии. Имеются данные, что комплекс интима – медиа сонной артерии больше 0,63 мм увеличивает риск сердечно-сосудистых событий в 2 раза [252].

Исследование CORONA (Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure) – первое крупное рандомизированное проспективное исследование статинов у больных с тяжелой ХСН ишемической этиологии. Целью исследования была оценка влияния розувастатина в дозе 10 мг/сут на снижение общей и сердечно-сосудистой смертности. Более 5000 пожилых пациентов с ХСН (средний возраст составил 73 года) были рандомизированы в группы на прием розувастатина в дозе 10 мг/сут и плацебо. Достоверных различий по смертности в группах активной терапии и плацебо получено не было на протяжении двух-летнего периода наблюдения, однако выявлено статистически более

низкое количество «атеросклеротических» событий при приеме розувастатина. Кроме того, была отмечена хорошая переносимость при длительном приеме розувастатина в дозе 10 мг/сут в популяции больных с сердечной недостаточностью III–IV классов по NYHA [91].

Таким образом, розувастатин отличается от других статинов своими фармакологическими свойствами, высокой липидснижающей активностью и клинической эффективностью, особенно у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, что делает его перспективным в профилактике органических поражений у больных атеросклерозом на всех стадиях развития процесса.

Еще одним направлением гиполипидемической терапии является использование веществ, которые уменьшают абсорбцию холестерина в кишечнике. Из таких препаратов можно назвать эзетимиб, который блокирует фермент ацил-КоА-холестеринацилтрансферазу. В настоящее время интерес вызывает использование комбинации двух групп препаратов: статинов, которые снижают синтез холестерина и эзетимиба – препарата, который блокирует поступление экзогенного холестерина в организм.

Наиболее крупным исследованием, посвященным изучению целесообразности включения эзетимиба в терапию статинами, было EASE. В нем приняли участие 3030 больных, которые к началу исследования получали статины не менее 5 недель. На момент включения в исследование уровень триглицеридов был ниже 350 мг % [88], у 77% пациентов в анамнезе имелась ИБС, у 17% пациентов – два и более факторов риска ИБС. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: группу комбинированной терапии статином в дозе, принимаемой ранее, и эзетимибом в дозе 10 мг и группу изолированной терапии статинами. На протяжении 6 недель наблюдения регистрировали степень снижения ХС ЛПНП и число больных, достигших целевого уровня ХС ЛПНП. Среднее снижение уровня ХС

ЛПНП составило 23% (со 129 до 95 мг%) в группе дополнительного использования эзетимиба по сравнению с группой плацебо. Таким образом, добавление 10 мг эзетимиба к ранее проводимой терапии статином дополнительно снижает концентрацию ХС ЛПНП в среднем на 23%, что в первую очередь необходимо пациентам с резистентной к терапии статинами гиперхолестеринемией [88].

В исследование VYVA (The Vytorin Versus Atorvastatin Study) было включено 1902 больных, которые в течение 6 недель сравнивали действие аторвастатина (10, 20, 40 или 80 мг) с комбинированным препаратом, содержащим эзетимиб, и аторвастатин в соответствующих дозировках (10/10, 10/20, 10/40 или 10/80 мг). Было показано, что в эквивалентных дозировках комбинированный препарат был более эффективен, чем аторвастатин, при этом средняя степень снижения ХС ЛПНП при комбинированном лечении была достоверно выше (47–59 %), чем на фоне аторвастатина (36–53 %) [150].

К настоящему моменту исследована и эффективность комбинированной терапии эзетимибом и розувастатином. В исследовании EXPLORER (Examination of Potential Lipid-Modifying Effects of Rosuvastatin in Combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin Alone) розувастатин в дозе 40 мг снижал уровень ХС ЛПНП на 57,1 %, а в комбинации с эзетимибом (10 мг) эффект удалось увеличить до 69,8 % [160].

В исследование IMPROVE-IT (Ezetimibe/Simvastatin Combination Significantly Reduces More Cardiovascular Events Than Simvastatin Alone in Patients Presenting with Acute Coronary Syndromes) было включено 18144 больных, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома менее 10 дней тому назад, с исходными значениями ХС ЛПНП от 50 до 125 мг/дл (что соответствует примерно 1,3–3,2 ммоль/л). Важно, что в исследование не включались больные, получавшие более сильные статины (т.е. аторвастатин или

розувастатин). Это можно расценить таким образом, что организаторы исследования заранее решили поставить эзетимиб в более выгодные условия, исключив больных, получающих более мощную гиполипидемическую терапию.

В группе комбинированной терапии наблюдали существенно более выраженное снижение ХС ЛПНП (в группе монотерапии симвастатином этот показатель составил в среднем 69,5 мг/дл, в группе комбинированной терапии симвастатином и эзетимибом - 53,7 мг/дл). Частота достижения первичной конечной точки в группе комбинированной терапии составила 32,7%, в группе монотерапии симвастатином – 34,7% (уменьшение ОР 0,936, ДИ 0,887 – 0,988; $p = 0,016$). Таким образом, добавление к симвастатину эзетимиба достоверно снижало риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, однако очевидно, что само различие было не столь значительным, а статистическая значимость не очень высокой [273].

Таким образом, терапия гиперхолестеринемии комбинацией статинов и эзетимиба приводит к более выраженному снижению содержания липидов в крови в сравнении с монотерапией. Назначение эзетимиба в комбинации с высокоактивными статинами является в настоящее время рутинной практикой у пациентов с семейными формами нарушений липидного обмена [257]. Но в то же время остается открытым вопрос об эффективности использования двойной липидснижающей терапии у больных с субклиническими формами хронической сердечной недостаточности, умеренной гиперхолестеринемией и сопутствующим сахарным диабетом.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представленная работа является проспективным рандомизированным исследованием по изучению клинической эффективности новых подходов к комплексной реабилитации больных инфарктом миокарда на фоне СД 2-го типа, осложненного сердечной недостаточностью на стационарном и амбулаторном этапах.

Все исследования были выполнены с информированного согласия обследованных пациентов и соответствовали нормам Хельсинской декларации (2000 г.).

2.1. Общий дизайн исследования

Формирование исследуемых групп пациентов

В соответствии с поставленными задачами были сформированы следующие группы пациентов (рис. 1):

- Группа по изучению эффективности негликозидной инотропной стимуляции и миокардиальной цитопротекции у больных ИМсПСТ, осложненного ОЧН 2–3-го класса по Killip.
- Группа по изучению эффективности цитопротекции препаратами ω -3-ПНЖК у больных, перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство по поводу ИМсПСТ при наличии многососудистого поражения коронарного русла.
- Группа по изучению влияния контролируемых физических тренировок на качество жизни и выраженность тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с клиникой ХСН.
- Группа по изучению возможностей профилактической терапии статинами в процессе реабилитации больных ИБС с субклиническими проявлениями ХСН.

– Группа по изучению клинико-экономической эффективности комплексной модели 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).

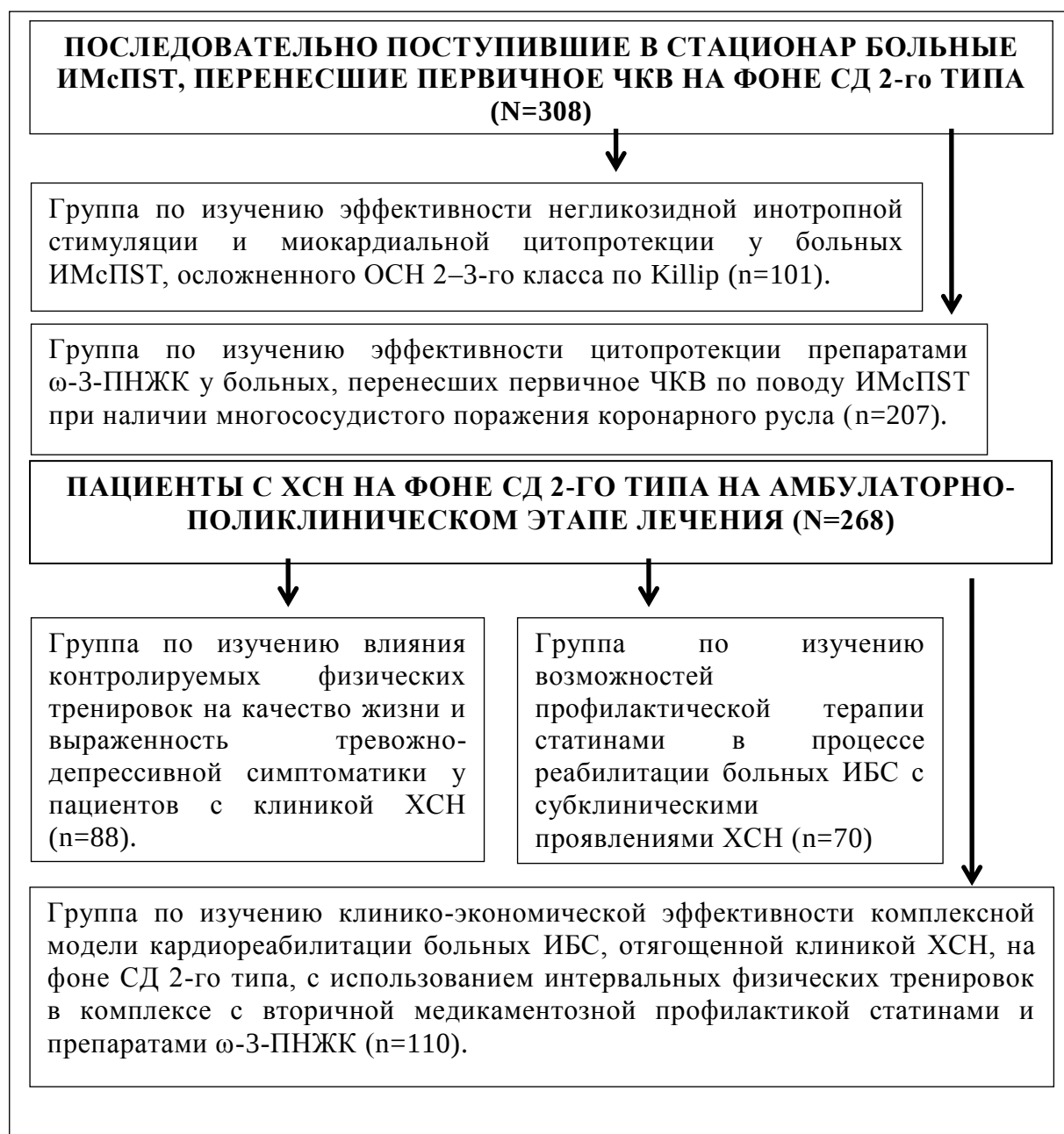


Рисунок 1. Общий дизайн исследования

Дополнительно, на основании регистра пациентов кардиологической поликлиники МБУЗ Кемеровского кардиологического диспансера за 2007 год, была сформирована когорта пациентов ($n = 224$) для изучения клинико-демографических особенностей течения ИБС после перенесенного инфаркта миокарда, ассоциированного с СД 2-го типа. Данная когорта пациентов не была включена в основной дизайн исследования ввиду ретроспективного наблюдения на основании анализа записей в амбулаторных картах пациентов и информации электронной базы данных учреждения.

2.2. Общая характеристика больных, включенных в исследование

Исследование проводилось в 2006-2015 году на базе Кемеровского кардиологического диспансера. В исследование было включено 576 пациентов, из них 308 последовательно поступивших на стационарное лечение больных ИМсПСТ и 268 пациентов с клиникой ХСН, находившихся на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения. Длительность диабетического анамнеза в среднем составляла 11,8 года, средний уровень гликированного гемоглобина был равен 8,3%. У 12,5% пациентов имелись данные о ранее проведенной реваскуляризации миокарда, чрескожное коронарное вмешательство было осуществлено у 8,3% ($n = 48$) пациентов, КШ – у 4,2% ($n = 24$) пациентов (табл. 1).

Осложнения сахарного диабета, такие как диабетическая нефропатия, ретинопатия и полинейропатия встречались у 20,4% ($n = 109$) пациентов, причем у части больных было более 2-х осложнений (табл. 2).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов (n=535)

Показатель	Абс. кол-во	%
Мужской/женский пол, n (%)	343 (59,5)/ 192 (40,5)	
Средний уровень гликированного гемоглобина, %	8,3	
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
Сахарный диабет	535	100,0
Артериальная гипертензия	475	82,5
Курение	317	55,1
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	72	12,5
Регулярный прием сахароснижающих препаратов	398	74,4
Из них, бигуаниды	91	22,8
Бигуаниды + препараты сульфанилмочевины	307	77,2
Примечание. ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.		

Таблица 2

Структура осложнений сахарного диабета у пациентов, включенных в исследование (n = 535)

Заболевания	Абс. кол-во	%
Диабетическая нефропатия	31	5,8
Диабетическая ретинопатия	47	8,8
Диабетическая полинейропатия	63	11,8

2.3. Характеристика исследуемых групп пациентов

Группа по изучению эффективности негликозидной инотропной стимуляции и миокардиальной цитопротекции у больных ИМсПСТ, осложненного ОН 2–3-го класса по Killip

Исследование выполнялось в рамках критической технологии «Технология снижения потерь от социально значимых заболеваний». В основе научной платформы исследования лежала «Стратегия развития клинической науки в РФ на период до 2025 года. Сердечно-сосудистые заболевания», руководитель – академик РАН Р.С. Карпов.

В проспективное рандомизированное исследование был включен 101 пациент, перенесший ИМсПСТ, осложненный клиникой острой сердечной недостаточности (ОН) 2–3-го класса по Killip. Было проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство со стентированием инфаркт-связанной артерии.

Критерии включения в исследование:

- ИМсПСТ, осложненный ОН 2-3-го класса по Killip.
- Проведенное экстренное чрескожное коронарное вмешательство на инфаркт-связанной артерии в первые 12 часов от начала заболевания.
- Сниженная фракция выброса ЛЖ менее 40%.
- Возраст от 40 до 75 лет включительно.
- Наличие СД 2-го типа.
- Подписанное пациентом информированное согласие на участие в проспективном клинически контролируемом исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- Возраст моложе 40 и старше 75 лет.
- Обострения хронической патологии внутренних органов.

– Клиника кардиогенного шока (острой сердечной недостаточности 4 класса по Killip).

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 [24], 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 ОСН назначалась комбинированная терапия иновазодилатором левосименданом с антиишемическим цитопротектором мельдонием дигидратом в течение 10 дней после рандомизации.

Всем больным проводилось общеклиническое обследование, включавшее подробный сбор жалоб и анамнеза, общеклинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (билирубин, АсАТ, АлАТ, КФК, МВ-КФК и т.д.), определение сывороточных биомаркеров некроза миокарда, запись ЭКГ, ЭхоКГ.

Конечные точки

Эффективность купирующей терапии ОСН оценивали по частоте развития первичной конечной точки: смерть от сердечно-сосудистых причин или частоте вторичной (дериватной) конечной точки в виде повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН, повторных ИМ, повторной экстренной реваскуляризации коронарного русла, эпизодов нестабильной (ранней постинфарктной) стенокардии и мозговых инсультов.

Контрольные сроки наблюдения:

- Госпитальный этап (сроком до 10 суток).
- Амбулаторно-поликлинический этап наблюдения (до 6 месяцев).
- Амбулаторно-поликлинический этап наблюдения (до 12 месяцев).

Схема применения левосимендана

Введение препарата 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. Инфузия левосимендана осуществлялась на фоне мониторингового наблюдения за ЭКГ, АД.

Схема применения мельдония дигидрата

Применение осуществлялось в условиях стационара по схеме, предложенной производителем: 10 мл раствора для инъекций (1000 мг действующего вещества) один раз в сутки в течение 10 дней.

Группа по изучению эффективности цитопroteкции препаратами ω -3-ПНЖК у больных, перенесших первичное чрескожное коронарное вмешательство по поводу ИМсПСТ при наличии многососудистого поражения коронарного русла

В исследование были включены больные ИМсПСТ, перенесшие первичное чрескожное коронарное вмешательство на инфаркт-связанной артерии при наличии многососудистого поражения коронарного русла.

Критерии включения в исследование:

- Возраст менее 75 лет.
- Наличие СД 2-го типа.
- Консервативная тактика лечения после выполнения первичного чрескожного коронарного вмешательства.
- Проведение чрескожного коронарного вмешательства на инфаркт-связанной артерии в первые 12 часов от начала развития заболевания.
- Больные ИМсПСТ с многососудистым поражением коронарного русла, выжившие в течение первых 3 суток с момента проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства.
- Подписанное пациентом информированное согласие на участие в проспективном клинически контролируемом исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- Возраст более 75 лет.
- Кардиогенный шок (3–4-й класс по Killip)

На 3-и сутки после первичного чрескожного коронарного вмешательства, 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.

Схема приема препарата ω -3-ПНЖК

Препарат ω -3-ПНЖК назначали в условиях стационара через 72 часа от развития ИМ по схеме, предложенной производителем, по 1000 мг/сут внутрь один раз в день.

Контрольные сроки наблюдения

Проспективное клинически контролируемое наблюдение за пациентами составило 12 месяцев. Контрольными точками состояния здоровья являлись 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Конечные точки

На этапах наблюдения оценивались конечные точки: первичная конечная точка – смерть от сердечно-сосудистых причин; комбинированная конечная точка – летальность, рецидив инфаркта миокарда, мозговой инсульт, прогрессирование ХСН, повторная реваскуляризация коронарных артерий, повторные госпитализации в клинику в связи с прогрессированием коронарной или сердечной недостаточности.

В процессе 12-ти месячного проспективного наблюдения определялась толерантность к физической нагрузке по тесту 6-минутной ходьбы. По данным суточного мониторинга ЭКГ во время первичной госпитализации оценивались нарушения сердечного ритма (особое внимание обращалось на желудочковые экстрасистолы >III градации по Lown, предсердные экстрасистолы, эпизоды фибрилляций предсердий и желудочков).

Группа по изучению влияния контролируемых физических тренировок на качество жизни и уровень тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с клиникой ХСН

В исследование было включено 88 больных ХСН, перенесших инфаркт миокарда, в возрасте от 40 до 70 лет, с наличием тревожно-депрессивной симптоматики. Все пациенты с ХСН получали

необходимую базисную терапию в индивидуально подобранных дозировках, включавшую 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.

Критерии включения в исследование:

- ХСН II – III ФК по классификации NYHA.
- Наличие тревожно-депрессивной симптоматики (более 9 баллов по шкале ДЕПС).
- Наличие СД 2-го типа.
- Ранее перенесенный инфаркт миокарда.
- Подписанное пациентом информированное согласие на участие в проспективном клинически контролируемом исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- ХСН I или IV ФК по классификации NYHA.
- Наличие сопутствующей соматической патологии, препятствующей выполнению физических тренировок.

Контрольные сроки наблюдения:

Состояние больных оценивали исходно, через 6 месяцев от момента включения в исследование.

Конечные точки:

У всех пациентов оценивали и наличие тревожно-депрессивной симптоматики (по данным опросников), качество жизни, толерантность к физической нагрузке (по результатам теста с 6-минутной ходьбой), частоту приступов стенокардии и недельную потребность в приеме нитратов.

Для оценки состояния пациентов использовали следующие опросники и шкалы:

- Шкала оценки клинического состояния больного с сердечной недостаточностью [11].
- Миннесотский опросник качества жизни у больных ХСН [129].
- Опросник MOSSF-36 [224].
- Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [205].
- Анкета субъективной оценки нарушений сна [11].
- Субъективная шкала оценки астении (MFI-20) [224].

Группа по изучению возможностей профилактической терапии статинами в процессе реабилитации больных ИБС с субклиническими проявлениями ХСН

В исследование было включены 70 амбулаторных больных обоего пола с клиникой умеренной хронической сердечной недостаточности и не получавшие гиполипидемические препараты в ближайшие 4 недели.

Критерии включения в исследование:

- ХСН I – II ФК по классификации NYHA.

- Наличие СД 2-го типа.
- Наличие признаков каротидного атеросклероза (толщина комплекса интима-медиа более 0,9 мм и (или) наличие атеросклеротической бляшки).
- Гиперхолистеринемия (уровень ХС ЛПНП натошак от 4,1 до 6,7 ммоль/л).

Критерии исключения из исследования:

- Больные с наследственной и вторичной гиперлипидемией, со злокачественной артериальной гипертензией.
- Острые цереброваскулярные и сердечно-сосудистые расстройства давностью менее 6 месяцев и (или) ИМ в анамнезе.
- Соматические заболевания в стадии декомпенсации, хронические заболевания печени или повышением уровня трансаминаз крови более чем в 2 раза от нормального уровня.
- Фракция выброса ЛЖ менее 40%.
- Перенесенные хирургические вмешательства в ближайшие 2 месяца.
- Наличие индивидуальной непереносимости статинов.

Всем больным, включенным в исследование, рекомендовалось придерживаться здорового образа жизни, в том числе отказ от курения, увеличение физической активности, соблюдение гипохолестериновой диеты. Если пациент не соблюдал рекомендации по изменению образа жизни, то он исключался из проспективного исследования на этапе рандомизации. Через 1 месяц из пациентов, включенных в исследование, методом простой рандомизации было сформировано две группы, по 35 человек каждая. В группе А лечение проводилось розувастатином в дозе 10 мг/сут в сочетании с приемом фиксированной

дозы эзетимиба 10 мг/сут, в группе В использовался только розувастатин в дозе 10 мг/сут.

Контрольные сроки наблюдения

Продолжительность исследования составила 12 месяцев. Плановые визиты осуществлялись через 1, 3, 6 и 12 месяцев от момента рандомизации.

Первичные конечные точки:

- Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт) при сроке наблюдения до 12 месяцев.
- Общее количество и время развития от начала лечения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий к 12-му месяцу наблюдения.
- Количество госпитализаций в стационар к 12-му месяцу наблюдений (общее количество госпитализаций; госпитализации, связанные с цереброваскулярными событиями; госпитализации, не связанные с цереброваскулярными событиями; госпитализации по поводу декомпенсации ХСН).

Вторичные конечные точки:

- Процент пациентов, достигших уровня ХС ЛПНП менее 2,5 ммоль/л к 3, 6 и 12-му месяцу от начала приема препаратов.
- Оценка динамики уровня изменений ХС ЛПНП на курсовой терапии розувастатином в дозе 20 мг/сут к исходному уровню ХС ЛПНП в сроки наблюдения 1, 3, 6 и 12 месяцев от начала приема препаратов.
- Изменения от исходного уровня ХС ЛПВП, ТГ исходно и через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения.

- Уровень С-реактивного белка оценивался исходно, через 6 и 12 месяцев наблюдения.
- Динамика толщины комплекса интима-медиа внутренней сонной артерии анализировалась к 12-му месяцу наблюдения.

Группа по изучению клинико-экономической эффективности комплексной модели 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

В исследовании приняло участие 110 амбулаторных пациентов с клиникой хронической сердечной недостаточности и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Были включены пациенты, состояние которых сохранялось стабильным в течение не менее 2 – 3 недель на постоянной базовой терапии, включавшей дезагрегант, ИАПФ, β -адреноблокатор, статин, диуретик и при необходимости антагонист альдостерона.

Критерии включения:

- Клиника хронической сердечной недостаточности II – III ФК по NYHA.
- Ранее перенесенный Q-образующий инфаркт миокарда.
- Наличие сахарного диабета 2-го типа.

Критерии исключения:

- Клиника ХСН I или IV функционального класса по NYHA.
- Возраст старше 80 лет на момент включения в исследование.
- Кроме того, на любом этапе проведения исследования могли быть исключены пациенты, которые обладали низкой комплаентностью

к рекомендуемой терапии и не соблюдали предписанные рекомендации.

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. Базовая терапия не различалась в обеих группах и включала в себя прием аспирина и клопидогреля в дозе 75 мг/сут, α 1- β 1- β 2-адреноблокатора карведилола (в дозе, начиная с 6,13 мг/сут с увеличением до максимально переносимой (в среднем $19,6 \pm 5,4$ мг/сут), ИАПФ энап (в дозе, начиная с 5 мг/сут до максимальной дозировки 40 мг/сут) и диуретик гипотиазид (в дозе, начиная с 12,5 мг/сут до максимальной дозировки 75 мг/сут).

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. За 60 минут до начала физических тренировок (дозированной ходьбы) пациенты принимали препарат ω -3-ПНЖК по 1000мг один раз в день (Патент РФ № 2554756).

Каждые 3 месяца проводили контроль физического состояния пациентов с использованием ВЭМ-пробы, и при необходимости

корректировали уровень физической нагрузки (исходя из полученных результатов ВЭМ) (рис. 2).

Контрольные сроки наблюдения

Состояние больных оценивали исходно, через 6 и 12 месяцев от момента включения в исследование.

Первичные конечные точки:

- Смерть, обусловленная сердечно-сосудистой патологией.
- Госпитализация по поводу декомпенсации ХСН.
- Общее число неблагоприятных событий (госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и летальные исходы, обусловленные сердечно-сосудистыми причинами).

Вторичные конечные точки:

- Оценка систолической функции левого желудочка (по ЭхоКГ).
- Толерантность к физической нагрузке (по результатам теста с 6-минутной ходьбой).
- Суточная потребность в нитратах.
- Изменение функционального класса ХСН по NYHA.
- Частота приступов стенокардии в неделю.
- Уровень гликированного гемоглобина.
- Липидный спектр крови.

Для изучения экономической составляющей эффективности внедрения предложенной методики проводились следующие методы клинико-экономического анализа:

- Анализ «общей стоимости лечения».
- Анализ «затраты – эффективность» кардиореабилитации.

– Анализ «затраты – полезность» восстановительного лечения на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации больных, перенесших ИМ.

При расчетах затрат на восстановительное лечение больных ИБС, ассоциированной с коморбидной патологией, учтены цены на услуги и оборудование на момент завершения набора пациентов в исследование. Стоимость лекарственных средств определяли по оптовым ценам дистрибьюторов на рынке РФ и из данных аптек г. Кемерово на 2011 г [62]. Стоимость (койко-дня) затрат во время пребывания в кардиологической клинике указана в соответствии с нормативами финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи согласно Программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи [60]. Цены на лабораторные и инструментальные исследования определены по тарифам на платные услуги в МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», так как на данные виды исследований не существует единых тарифов по линии обязательного медицинского страхования [70].



Рисунок 2. Индивидуализированная программа кардиореабилитации с использованием фармакоинвазивных модифицирующих воздействий на физическую реабилитацию и контролируемых физических тренировок больных ИБС с СД 2-го типа на фоне ХСН (модификация алгоритма ведения пациентов ИБС на фоне СД 2-го типа по J.Niebauer, 2012)

2.4. Методика обследования и наблюдения за пациентами, включенными в исследование

Методика клинического наблюдения за пациентами

Источником информации выступала первичная медицинская документация: на стационарном этапе – медицинская карта стационарного больного, на амбулаторном этапе – амбулаторная карта пациента. Кроме того, использовались различные анкеты-опросники, которые или заполнял самостоятельно пациент во время очных визитов, или исследователь, опираясь на информацию, полученную во время телефонной беседы, при невозможности личной встречи с пациентом.

Длительность наблюдения за пациентами составила от 6 до 12 месяцев, в зависимости от протокола исследования. По окончании стационарного этапа лечения пациенты, включенные в исследование, приглашались на очный визит, где фиксировался объективный статус пациента и достижение конечной точки исследования. Жесткими конечными точками являлись: смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, общее число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть, инфаркт, инсульт). Вторичные конечные точки для каждого из протоколов были различны и подробно отражены в соответствующих разделах работы.

Методика проведения электрокардиографического исследования

Электрокардиограмма записывалась в 12 отведениях: 3 стандартный и 3 однополюсных (aVR, aVL, aVF) отведениях и 6 усиленных грудных отведениях (V1 – V6) [36]. Регистрация ЭКГ проводилась на электрокардиографе «Megacart-400» (Siemens, Германия).

Методика эхокардиографического исследования

Ультразвуковое исследование проводилось на аппаратах «Sonos 2500» (Hewlett Packard, США) и «Acuson 128XP» (Acuson, США). Для исследования сердца использовались секторные датчики с частотой 2,5–4 МГц, для ангиологического исследования – линейные датчики с частотой 7–7,5 МГц. Оценивались средние значения, полученные при регистрации не менее 3 кардиоциклов для каждого измерения. В М-режиме измерялись КДР и КСР левого и правого желудочков, переднезадний размер левого предсердия. В режиме двухмерной ЭхоКГ определяли продольный размер полости ЛЖ в диастолу и систолу, поперечный и продольный размеры правого предсердия. Конечно-диастолический объем, конечно-систолический объем, фракция изгнания левого желудочка были вычислены с применением алгоритма Simpson [49, 95].

Методика ультразвукового исследования сонных артерий

Для диагностики поражения сонных артерий проводилось дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным картированием кровотока и импульсной доплегографией на аппарате Sonos – 2500 (HewlettPackard, США) линейным датчиком с частотой 5 и 7 МГц. Определяли степень стеноза ВСА по NASCET, коэффициент сосудистого сопротивления, толщину комплекса интима-медиа [42].

Методика суточного мониторингирования ЭКГ

Проводили на 3–4-е сутки ИМ с помощью системы «Кардиотехника 4000 АД» (Санкт-Петербург). Запись ЭКГ осуществляли в течение 24 часов в 3 двухполюсных отведениях. Пациент самостоятельно вел дневник, в котором отмечал свои ощущения, такие как общее самочувствие, наличие болей и

дискомфорта в грудной клетке, эпизоды нарушений ритма и одышки [46].

Методика проведения и оценки ангиографии коронарных артерий

Коронарография проводилась с использованием чрескожного трансфеморального доступа по методике Judkins в рентгеноперационной, оснащенной ангиографической установкой «Innova 2100» (General Electric, США). Оценка гемодинамических параметров и электрокардиографический контроль осуществлялся при помощи физиологической станции «Solar» (General Electric, США). Исследование начиналось с проведения левой селективной коронарографии, затем выполнялась селективная правая коронарография. Левая селективная коронарная ангиография проводилась не менее, чем в 5-и проекциях, правая не менее, чем в 3-х. При неудовлетворительной визуализации необходимых деталей коронарного русла из стандартных проекций использовались дополнительные проекции в объеме, достаточном для четкой регистрации деталей интересующей сосудистой области. Левая вентрикулография выполнялась в двух проекциях. Расчет степени стеноза производился на компьютере центральной станции «Innova 2100» (General Electric, США) с использованием компьютерной количественной обработки изображения [164].

Оценка тяжести поражения коронарного русла проводилась в соответствии с методиками, предложенными Американской Ассоциацией Сердца и Американским Кардиологическим Колледжем и в соответствии со шкалой SYNTAX [164].

Учитывались локализация, протяженность, множественность, выраженность атеросклеротического поражения коронарного русла. За стеноз коронарной артерии принималось $\geq 50\%$ сужение диаметра

сосуда. Термины «одно», «двух» и «трехсосудистое» поражение означали стеноз на 50% (и выше 50%), одного, двух, трех и более сосудов из нижеперечисленных: магистральные - проксимальная, средняя или дистальная часть передненисходящей артерии; проксимальная, средняя или дистальная часть правой коронарной артерии; проксимальная, дистальная часть огибающей артерии; интермедианная артерия; ветви второго порядка - первая и вторая диагональные; первая септальная; первая и вторая ветви тупого края; правая желудочковая ветвь; ветвь острого края; задняя межжелудочковая ветвь. Стеноз ствола левой коронарной артерии на 50% и более приравнивался к трехсосудистому поражению. Причем, если помимо определенного количества пораженных магистральных или ветвей второго порядка имелся стеноз ствола левой коронарной артерии, то общее количество пораженных сосудов увеличивалось на три. При стенозе трех и более сосудов пациент расценивался как больной с трехсосудистым поражением. Тип кровотока в зависимости от места отхождения задней межжелудочковой артерии делился на «правый», «левый» и «сбалансированный» [164].

Методика проведения чрескожного коронарного вмешательства

Показания к чрескожному коронарному вмешательству в качестве лечебной стратегии для пациентов, включенных в исследование, определялись рекомендациями по диагностике и лечению ИМсПСТ и рекомендациями по коронарной ангиопластике Американской Ассоциации Сердца и Американского Кардиологического Колледжа [93, 164].

Основные этапы чрескожного коронарного вмешательства выполнялись по общепринятой методике:

а) катетеризация устья пораженной коронарной артерии проводниковым катетером;

б) проведение по проводниковому катетеру металлического внутрикоронарного проводника через целевой стеноз в дистальное русло поврежденного венечного сосуда;

в) доставка баллонного катетера в пораженный коронарный сосуд по металлическому проводнику и позиционирование баллона в место целевого стеноза;

г) раздувание баллона;

д) доставка стента в пораженный коронарный сосуд, позиционирование его в место целевого стеноза и имплантация путем раздувания баллона системы доставки.

Выбор необходимого диаметра и длины баллонного катетера и баллона системы доставки стента осуществлялся по следующему, описанному в литературе, принципу [164]. Диаметр баллонного катетера подбирался в соотношении баллон/диаметр артерии – 1:1,2. Длина эндопротеза выбиралась с таким расчетом, чтобы проксимальная и дистальная его кромки на 2-3 мм выходили за пределы атеросклеротической бляшки. Диаметр стента либо равнялся базовому диаметру сосуда, либо в 1,1 раза превосходил его.

Методика прямого стентирования использовалась при наличии следующих клинических, анатомических и ангиографических характеристик: возраст больного менее 70 лет, диагноз острого коронарного синдрома, длина стеноза менее 15 мм в сосуде диаметром 3 мм и более, отсутствие выраженного кальциноза и извитости целевого сосуда, адекватная поддержка проводникового катетера. Техника прямого стентирования аналогична описанной выше за исключением этапа баллонной дилатации стеноза.

Медикаментозное обеспечение планового чрескожного коронарного вмешательства заключалось в рутинном назначении антиагрегантов сразу после установки диагноза инфаркта миокарда. При выполнении коронарной ангиопластики по экстренным показаниям непосредственно после коронарографии, пациенту, как правило, получавшему аспирин, дополнительно назначалась ударная дозировка клопидогреля – 300 мг per os. Принцип введения гепарина основан на методике Lincoff и соавт. [164] – дозировке, подобранной по весу тела. 100 Ед/кг гепарина вводится болюсом внутривенно перед началом процедуры и в дальнейшем повторно (по 2500 ЕД) до достижения АТВ > 300 сек.

Биохимические методы исследования

Липидный спектр крови определяли на биохимическом анализаторе «SynchronCX-7» фирмы «Beckman» (США) с использованием реактивов фирмы «Human» (Германия). Оценивали следующие показатели: общий холестерин сыворотки крови, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды, холестерин липопротеидов низкой плотности.

Содержание глюкозы в сыворотке крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста (Biocon ®Diagnostik, Германия), основанного на реакции Триндера. Перерасчёт глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы осуществлялся по формуле: концентрация глюкозы плазмы в крови (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times \text{концентрация глюкозы в сыворотке крови (ммоль/л)}$.

Определение гликированного гемоглобина проводили с помощью системы капиллярного электрофореза Capillarys – 2 Flex Piercing (Германия).

Уровень С-реактивного белка в плазме крови определялся методом иммунотурбидиметрии с помощью реактивов производства фирмы «Lachema» (Чехия).

Проведение теста с 6-минутной ходьбой

Тестирование было обязательно перед выпиской из стационара. Проведение теста 6-минутной ходьбы в данном исследовании было возможно для всех пациентов, независимо от наличия сопутствующей патологии, выраженности сердечной декомпенсации, так как оно вполне приближено к повседневной активности пациентов. Кроме того, для выполнения данного теста не требовалось специального оборудования, оно просто в исполнении, безопасно и хорошо воспроизводимо. С помощью теста 6-минутной ходьбы достоверно оценивалась физическая активность, толерантность к физической нагрузке и её динамика на фоне проводимой терапии.

Перед выполнением теста определяли исходные параметры ЧСС и АД. Каждому пациенту предлагалось в течение 6 минут ходить по размеченному, с интервалами в 1–2 метра, коридору с целью преодолеть максимальную дистанцию. Пациент сам выбирал скорость ходьбы, которая не вызывала у него одышки, утомляемости, сердцебиения и приступов стенокардии. При необходимости пациент мог останавливаться, присаживаться для отдыха. По окончании теста выполняли повторный контроль ЧСС и АД. При необходимости проводился ЭКГ-контроль. Оценивали расстояние, которое пациент мог преодолеть за 6 минут, и соответственно этому расстоянию определяли ФК ХСН: если пациент преодолевал расстояние 426–550 м, то его относили к I ФК ХСН, 301–425 м – II ФК ХСН, 150–300 м – III ФК ХСН, менее 150 м – IV ФК ХСН. В итоге получали информацию о функциональных возможностях и определяли динамику состояния наблюдаемых пациентов [59].

Методика проведения велоэргометрии

Пробу проводили на системе TORNEO RUMBA за 2–3 дня до выписки. Коронароактивная терапия перед проведением пробы на стационарном этапе не отменялась.

Пробу проводили со скоростью педалирования 60 оборотов в минуту, со ступенчатой, непрерывно возрастающей нагрузкой, начиная с 50 Вт с последующим увеличением нагрузки на 25 Вт каждые 3 минуты до достижения критериев прекращения пробы. Проба проводилась под контролем самочувствия пациента, ЭКГ, ЧСС и АД. Прирост ЧСС не превышал 75% от пороговой величины. Критерии прекращения пробы являлись общепринятыми, но не допускали превышения ЧСС более 120 ударов в минуту [50].

Проба считалась положительной при горизонтальном, косонисходящем или косовосходящем смещении сегмента ST при условии, что через 0,08 с он оставался на 1 мм ниже изоэлектрической линии. Подъем сегмента ST на 1 мм также расценивали как положительный критерий.

Были выделены 4 степени ишемического подъема или снижения сегмента ST при различных локализациях ИМ: 1-я степень – 1 мм, 2-я степень – 1,1 – 1,5 мм, 3-я степень – 1,6 – 2,0 мм, 4-я степень – более 2 мм. Мощность выполненной нагрузки в ваттах определяли как: очень низкая – менее 50 Вт, низкая – 50 – 74 Вт, средняя – 75 – 99 Вт, высокая – 100 Вт и более Вт.

Методика обследования психологического статуса у пациентов с клиникой тревожно-депрессивного синдрома

Для оценки уровня депрессии и тревожности были использованы следующие разнонаправленные опросники и шкалы:

– Шкала ДЕПС (Русская версия Шкалы Депрессии).
Использовалась для экспресс-скрининга тревожно-депрессивных

расстройств у амбулаторных пациентов [27]. Опросник шкалы ДЕПС состоит из 10 вопросов: испытывали ли вы бессонницу; чувствовали ли вы себя грустным; чувствовали ли, что всякие физические и умственные действия требуют усилия; испытываете ли недостаток энергии или чувство усталости; ощущаете ли одиночество; не испытываете удовольствия от жизни; чувствуете себя никчемным или ненужным; чувствуете, что в жизни нет никакой радости; чувствуете, что не можете развеять свою грусть даже с помощью семьи или друзей. Каждый пункт ДЕПС оценивается от 0 до 3 баллов: нет – 0 баллов, иногда – 1 балл, часто – 2 балла, почти всегда – 3 балла), суммарная оценка шкалы может варьировать от 0 до 30 баллов. Суммарная оценка шкалы от 9 баллов и выше с большой вероятностью указывает на наличие депрессии.

– Миннесотский опросник качества жизни у больных с ХСН. Опросник содержит 21 вопрос, ответы на которые позволяют оценить, насколько имеющаяся ХСН ограничивает: физические возможности больного справляться с обычными повседневными нагрузками (самообслуживание, толерантность к физическим, социальным, эмоциональным нагрузкам, необходимость иметь адекватный сон и отдых, мобильность и независимость); социально-экономические аспекты и общественные связи пациента (участие в жизни семьи, материальное обеспечение и расходы на лечение, профессиональные обязанности, связь с друзьями и активный отдых); негативное эмоциональное восприятие жизни (ощущение себя обузой для родных, потеря контроля над жизнью, страх за будущее, безысходность). Этот опросник с успехом используется во многих исследованиях, в том числе и в России [136].

– MOS SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey). Опросник используется в клинических исследованиях и при индивидуальном мониторинге качества жизни здорового населения и

больных с различными заболеваниями. MOS SF-36 содержит 9 шкал, каждая из которых состоит из 2–10 подпунктов, отражающих физическое, социальное, эмоциональное функционирование человека, а также изменения состояния здоровья. По специальной формуле рассчитывался коэффициент качества жизни, выражаемый в процентах [224].

- Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) относится к субъективным шкалам. Шкала предназначена для выявления тревоги и депрессии в общесоматической практике. HADS содержит две подшкалы – «тревога» и «депрессия». При интерпретации результатов учитывался суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделялись три области его значений: 0–7 – «норма», 8–10 – «субклинически выраженная тревога/депрессия», 11 и выше – «клинически выраженная тревога/депрессия» [205].

- Анкета субъективной оценки нарушений сна. Суммарная оценка 22 и более баллов – сон нормальный, 19–21 балл – пограничные значения, менее 19 баллов – сон нарушен [257].

- Субъективная шкала оценки астении (MFI-20) позволяет диагностировать наличие общей, физической, психической астении, а также пониженную активность и снижение мотивации у пациента. При интерпретации результатов учитывался суммарный показатель по каждой подшкале. При этом сумма баллов более 12 хотя бы по одной подшкале служила основанием для диагноза «астения» [258].

Разделение пациентов на функциональные классы ХСН

Разделение пациентов на функциональные классы ХСН проводилось согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов с использованием теста 6-минутной ходьбы [59].

2.5. Статистическая обработка результатов

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 результативного 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».

ГЛАВА 3. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, КОМОРБИДНОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, НАПРАВЛЕННАЯ НА ПРОФИЛАКТИКУ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Разработка новых подходов к диагностике, лечению и кардиореабилитации на основе принципов доказательной медицины и в соответствии с современными научными достижениями и положениями важнейших международных рекомендаций показала, что в настоящее время клиническая патофизиология и лечебная кардиологическая практика ишемической болезни сердца, сопровождаемой коронарными атеросклеротическими осложнениями на фоне развития СД 2-го типа, рассматривает таковые в виде “своеобразного континуума” ишемической дисфункции миокарда и диабетической кардиомиопатии [145].

Установлено, что частота сочетания сердечной недостаточности и СД 2-го типа регистрируется у 0,5% пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистой патологии. С увеличением возраста пациентов возрастает частота регистрации сердечной недостаточности до 12% у больных сахарным диабетом и всего у 3% пациентов без данной сопутствующей патологии [203]. Показано, что повышение гликемии на 1 ммоль/л увеличивает риск развития сердечной недостаточности на 4%.

В представленном анализе показаны клинико-демографические особенности течения ишемической болезни сердца после перенесенного инфаркта миокарда, ассоциированного с СД 2-го типа, на основании анализа работы кардиологической поликлиники МБУЗ Кемеровского кардиологического диспансера за 2007 год.

Проведен анализ амбулаторных карт пациентов, состоявших на учете в кардиологической поликлинике. Методом случай–контроль (для соблюдения возрастной идентичности сравниваемых групп) были сформированы следующие группы: группа А (n=114) – пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, без клиники СД 2-го типа и группа В (n=110) – пациенты, перенесшие инфаркт миокарда на фоне СД 2-го типа (табл. 3).

Характеризуя больных из группы В, коморбидных с СД 2-го типа, следует отметить преобладание в этой группе женщин (28,07 vs 60,9%, $p = 0,001$). Кроме того, у пациентов группы В чаще регистрировались повторные инфаркты миокарда (20,2% vs 33,6%; $p = 0,037$) и ОНМК в анамнезе (6,4% vs 14,55%; $p = 0,001$), диагностировалась отягощенная наследственность по ишемической болезни сердца (30,7% vs 50,9%; $p = 0,021$) и клиника мультифокального атеросклероза (24,56% vs 35,45%; $p = 0,04$).

Экстренное чрескожное коронарное вмешательство проведено 66,7% пациентам группы А и 58,2% пациентам группы В, полная реваскуляризация коронарного русла выполнена у 47,7 и 50% больных соответственно ($p = 0,182$) (табл. 4).

Уровень базальной гипергликемии у больных СД 2-го типа, на период включения в исследование, составил 9,8 [7,3-11,5] ммоль/л, постпрандиальной гипергликемии – 15,1 [14,2-16,0] ммоль/л, гликированного гемоглобина – 8,1 [7,2-8,7] %. Основные показатели липидограммы были сопоставимы ($p > 0,05$), различия отмечались по уровню ТГ плазмы крови (2,0 ммоль/л vs 2,5 ммоль/л; $p = 0,02$) и индексу атерогенности (3,42 у.е. vs 3,89 у.е.; $p = 0,048$) (табл. 5).

Таблица 3

Клинико-демографические особенности течения ИБС после перенесенного ИМ, ассоциированного с СД 2-го типа (Ме [НQ-LQ])

Показатели	Группа А «Без СД 2-го типа (n=114)»	Группа В «С СД 2-го типа (n=110)»	p
1	2	3	4
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)	0,09
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
Курение, n (%)	72 (63,16)	58 (52,73)	0,001
Мультифокальный атеросклероз, n (%)	28 (24,56)	39 (35,45)	0,04
Реваскуляризация миокарда в анамнезе (ЧКВ или КШ), n (%)	18 (15,7)	21 (19,09)	0,351
Экстренное ЧКВ, n (%)	76 (66,7)	64 (58,2)	0,234
Передний ИМ, n (%)	59 (51,75)	47 (42,73)	0,08
Примечание. АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОКС – острый коронарный синдром, КШ – коронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ИМ – инфаркт миокарда.			

Таблица 4

Ангиографическая характеристика поражения коронарного русла
больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа ($M \pm m$)

Показатели	Группа А «Без СД 2-го типа (n=76)»	Группа В «С СД 2-го типа (n=64)»	p
1	2	3	4
Инфаркт-связанная КА: Передняя нисходящая артерия, n (%)	57,8	62,5	0,646
Огибающая артерия, n (%)	5,2	9,4	
Правая коронарная артерия, n (%)	36,8	28,1	
Общее число пораженных КА: Однососудистое, n (%)	44,7	37,5	0,111
Двухсосудистое, n (%)	34,2	18,7	
Трехсосудистое, n (%)	21,1	43,7	
Тяжесть поражения по шкале SYNTAX, баллы	17,59±8,9 8	20,95±10, 31	0,209
Полная реваскуляризация коронарного русла, n (%)	47,7	50	0,182
Примечание. КА – коронарная артерия.			

В целом, в обеих обследованных группах по данным коронароангиографии диагностировался тяжелый стенозирующий коронарный атеросклероз с поражением двух или трех коронарных артерий у 55,3% и 62,4% соответственно. Этому соответствовала явная атерогенная гиперхолестеринемия (ХС ЛПНП на уровне 3,1 ммоль/л), отражавшая низкую эффективность профилактической холестеринснижающей терапии и низкую приверженность пациентов к здоровому образу жизни: к контролю веса тела, соблюдению рациональной диеты, контролю за уровнем глюкозы и холестерина в крови, а также к мотивации необходимой физической активности.

По данным проведенного анализа, всем больным назначалась соответствующая комбинированная патогенетическая антиишемическая, антитромботическая, сахароснижающая и дислипидемическая терапия. В целом пациенты сравниваемых групп

были сопоставимы по основным классам (деагреганты, β -блокаторы, ИАПФ, статины), назначенных препаратов (табл. 6).

Таблица 5

Показатели липидного спектра у больных ИБС, перенесших ИМ, ассоциированный с СД 2-го типа (Ме [НQ-LQ])

Показатели	Группа А «Без СД 2-го типа (n=114)»	Группа В «С СД 2-го типа (n=110)»	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 [5,2-5,7]	5,4 [5,2-5,6]	0,834
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [1,1-1,2]	1,1 [1,0-1,2]	0,505
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1 [3,1-3,2]	3,1 [2,9-3,3]	0,713
ТГ, ммоль/л	2,0 [1,9-2,1]	2,5 [2,1-2,9]	0,022
Индекс атерогенности	3,42 [3,1-3,64]	3,89 [3,32-3,92]	0,048
Примечание. ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды.			

Таблица 6

Лечение больных ОКС с подъемом сегмента ST с наличием и отсутствием СД 2-го типа

Препараты, % назначения	Группа А «Без СД 2-го типа (n=114)»	Группа В «С СД 2-го типа (n=110)»
Аспирин	97,40	96,82
β -блокаторы	93,51	95,67
ИАПФ	94,81	94,51
Статины	100	100
Антагонисты Са	66,23	70,81
Нитраты	50,65	47,98
Диуретики*	48,05	31,21
Антагонисты альдостерона	23,38	20,23
Инотропные препараты*	15,58	9,54
Примечание. * $p < 0,05$, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.		

Ретроспективный анализ результатов госпитального этапа лечения, предшествовавший развитию ИМ, показал, что в группе пациентов с сопутствующим сахарным диабетом регистрировалась высокая госпитальная летальность (9,65% vs 17,2%; $p = 0,042$) и достоверно более частые рецидивы инфаркта миокарда (7,8% vs 13,1%; $p = 0,042$). Потребность в повторной реваскуляризации на целевой коронарной артерии была в три с лишним раза выше в группе пациентов с ИБС, коморбидной с СД 2-го типа (3,5% vs 11,8%; $p = 0,031$), что объяснялось более тяжелым поражением коронарного русла у данной когорты пациентов (табл. 7).

В данной выборке пациентов величина ФВ ЛЖ в обеих группах была в пределах нормальных величин (57% vs 50%; $p = 0,023$), при этом значения КДО ЛЖ в группах А и В были также сопоставимы (табл. 8).

Таблица 7

Результаты госпитального этапа восстановительного лечения

	Группа А «Без СД 2-го типа (n=114)»	Группа В «С СД 2-го типа (n=110)»	p
Ранняя постинфарктная стенокардия, n (%)	13 (11,40)	7 (6,36)	0,128
Рецидив ИМ в стационаре, n (%)	9 (7,8)	14 (13,1)	0,033
Госпитальная летальность, n (%)	11 (9,65)	19 (17,27)	0,042
ОНМК, n (%)	—	—	—
АГ, n (%)	103 (90,3)	106 (96,4)	0,984
Повторная реваскуляризация целевой КА, n (%)	1 (0,87)	—	0,284
Повторная реваскуляризация не-целевой КА, n (%)	4 (3,5)	13 (11,8)	0,031
Общее число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, n (%)	38 (33,3)	53 (48,1)	0,017
Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, КА – коронарная артерия, ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия.			

Таблица 8

Характеристика внутрисердечной гемодинамики к концу госпитального этапа лечения (Me [HQ-LQ])

Показатели	Группа А «Без СД 2-го типа (n=114)»	Группа В «С СД 2-го типа (n=110)»	p
ФВ ЛЖ, %	57 [48-61]	50 [41-54]	0,023
КДО ЛЖ, см ²	110 [95-120]	112 [94-130]	0,441
КСО ЛЖ, см ²	47 [41-60]	68 [49-99]	0,042
Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка.			

Анализируя частоту регистрации комбинированных конечных точек через 12 месяцев от начала наблюдения посредством телефонного опроса, мы выявили значимые различия по основному числу зарегистрированных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИМ, ассоциированного с сахарным диабетом в сравнении с пациентами без СД 2-го типа: чаще регистрировались повторные острые коронарные инциденты в виде ИМ, нестабильной стенокардии и декомпенсации ХСН (табл.9).

Таблица 9

Частота регистрации неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по конечным точкам у больных ИМ с наличием и отсутствием СД 2-го типа через 12 месяцев от начала наблюдения

Конечные точки, n/%	Группа А «Без СД 2-го типа (n=114)»	Группа В «С СД 2-го типа (n=110)»	p
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
Примечание. ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.			

У больных ИМ, коморбидного с СД 2-го типа, зарегистрировано достоверно (в два с лишним раза) большее количество смертельных исходов ($p=0,001$) заболевания, достигавшее 17,3% в течение 12-месячного проспективного наблюдения (рис. 3).

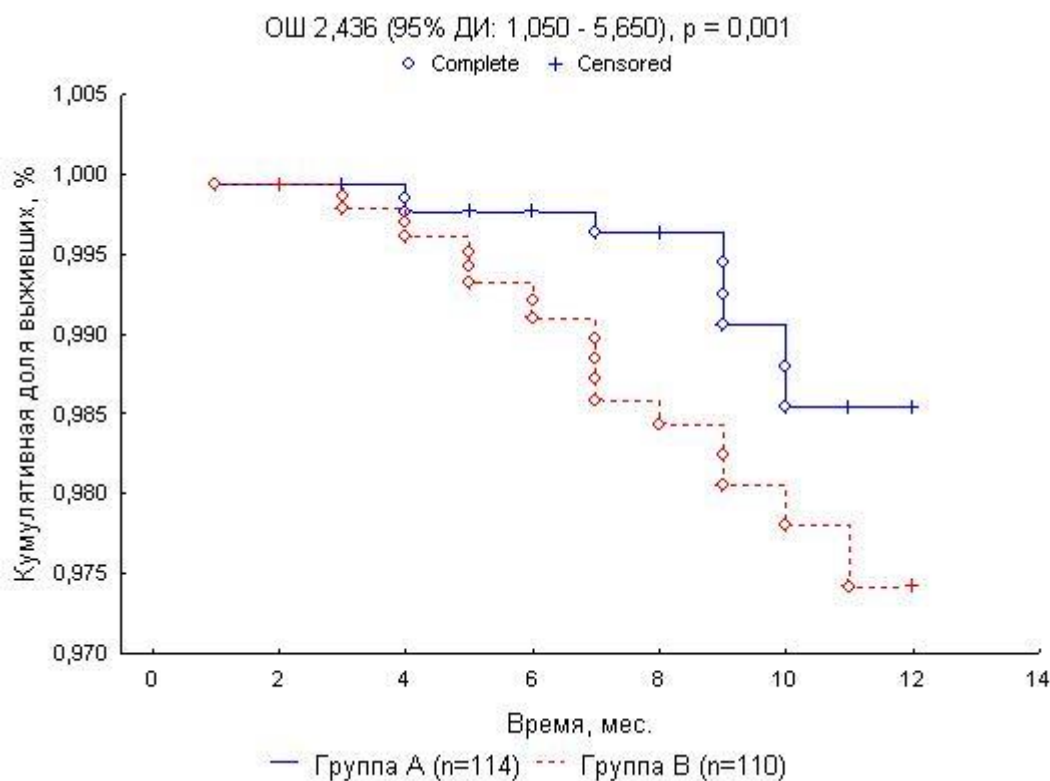


Рисунок 3. Кривые выживаемости по Каплану-Майеру, влияние коморбидной патологии: ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа

Таким образом, больные группы В с ИМ, ассоциированным с СД 2-го типа, характеризовались худшим краткосрочным (30-дневный период) и отдаленным (12 месяцев) прогнозом как в отношении выживаемости, так и в развитии частоты комбинированной конечной точки, включавшей неблагоприятные сердечно-сосудистые события, а также проведенные экстренные коронарные реваскуляризации и инциденты декомпенсированной сердечной недостаточности.

В целом менее благоприятный прогноз у больных ИМ на фоне СД 2-го типа, по данным анализа состояния коронарного русла, определялся, как указано выше, более тяжелым, мультифокальным

атеросклерозом с преимущественным поражением дистального отдела коронарного русла; наличием предшествующего ИМ с ишемической дисфункцией ЛЖ на фоне диабетической кардиопатии; развитием у больных СД 2-го типа периферической диабетической нейропатии, являющейся агрессивным фактором риска как нарушений вегетативной регуляции сердечного ритма, так и восприятия боли, а также замедлением репаративных процессов в инфарктированном миокарде [203].

Оценка прогноза у больных группы В с ИМ, ассоциированным с СД 2-го типа, относящихся к особой популяции больных высокого риска, представляет собой достаточно многогранную сложную проблему, решение которой требует не только определения состояния сердечно-сосудистой системы, но и учет нарушений метаболизма углеводного и жирового обмена, а также связанных с ними нейро-гормональных расстройств, в частности ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной системы. Важна оценка прогностической значимости патогенетических факторов при СД 2-го типа, ответственных за баланс свертывающей системы крови, дисфункции эндотелия и факторов клеточного и гуморального иммунитета.

Полученные данные, идентифицированные на основе анализа пациентов городской кардиологической поликлиники г. Кемерово, оказались вполне репрезентативно согласованными с результатами, полученными при коморбидной патологии, представленной ИБС на фоне СД 2-го типа в других солидных исследованиях, в частности в Фрамингемском исследовании и с результатами регистра UKPDS. Все это диктует настоятельную необходимость разработки инновационных персонализированных алгоритмов диагностики, профилактики и лечения пациентов особой популяции очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений с использованием фармакоинвазивных (в частности, современных эндоваскулярных коронарных вмешательств)

технологий, направленных на осуществление ранней диагностики, повышение эффективности первичной и вторичной профилактики коморбидной патологии для улучшения качества жизни и отдаленного прогноза жизнедеятельности, предусматривающих улучшение выживаемости пациентов. В настоящее время накапливаются все новые и новые данные о том, что эффективный контроль как конвенционных, так и неконвенционных, не вполне эффективно контролируемых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, предотвращает либо существенно отдаляет начало неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, связанных с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа.

Резюмируя изложенное, следует указать, что в результате ретроспективного и проспективного сравнительного анализа установлены новые научные данные, свидетельствующие об исключительно высоком вкладе коморбидной патологии, представленной ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа (даже после перенесенной, успешно выполненной коронарной реваскуляризации) в патогенез жизнеугрожающей сердечно-сосудистой инцидентности ($p=0,03-0,001$): атерогенной гиперхолестеринемии – 100%, повторных ИМ – 19,1%, декомпенсированной ХСН – 17,2%, острого коронарного синдрома – 21,8%, летальности от сердечно-сосудистых причин – 17,3%, общего числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – 48,1%. Тяжелый стенозирующий коронарный атеросклероз доминировал у подавляющего большинства пациентов с СД 2-го типа.

ГЛАВА 4. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КУПИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕГЛИКОЗИДНОЙ ИНОТРОПНОЙ СТИМУЛЯЦИИ И МИОКАРДИАЛЬНОЙ ЦИТОПРОТЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТом МИОКАРДА, АССОЦИИРОВАННЫМ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Дисфункция ЛЖ различной степени тяжести наблюдается у большинства больных инфарктом миокарда. У многих больных инфарктом миокарда болезнь не сопровождается заметными гемодинамическими нарушениями, и, приведет ли дисфункция ЛЖ к клиническим проявлениям сердечной недостаточности, зависит от обширности и глубины некроза, наличия или отсутствия нарушений сердечного ритма и проводимости и других осложнений острого инфаркта миокарда.

Согласно современным рекомендациям [52], пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда, осложненный декомпенсированной острой сердечной недостаточностью, должны принимать медикаментозную терапию: антикоагулянты, антиагреганты, ИАПФ, β -блокаторы, БРА, статины, нитраты и инотропные препараты по показаниям.

В последнее время повышенное внимание уделяется представителю нового класса «инодилататоров с кардиопротективным действием» сенситайзеру кальциевых каналов левосимендану. Благодаря сенситизации к кальцию путем селективного связывания левосимендана с насыщенным кальцием сердечным тропонином С, возрастает инотропная способность кардиомиоцитов без влияния на релаксацию миокарда. Открытие АТФ-чувствительных калиевых каналов в гладкомышечных клетках сопровождается артериальной и

венозной вазодилатацией и улучшением перфузии миокарда. Открытие АТФ-чувствительных калиевых каналов в митохондриях кардиомиоцитов обуславливает кардиопротективный эффект, особенно выраженный в условиях ишемии миокарда.

У больных с манифестной ХСН левосимендан вызывает дозозависимый инотропный и вазодилатирующий эффекты, сопровождается дозозависимое увеличение сердечного выброса за счет активации ишемизированного миокарда, снижает легочное капиллярное давление и общее периферическое сопротивление кровотоку, уменьшая пред- и постнагрузку [17].

В клиническом рандомизированном исследовании LIDO (Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure), выполненном Fallathetal. [149], включавшем ($n = 203$) пациентов с IV ФК ХСН по NYHA и ФВ ЛЖ $< 35\%$, средний возраст пациентов составил 59 лет, преобладали пациенты мужского пола. Установлено абсолютное снижение общей летальности на 12% и относительной на 43% к концу 6-го месяца у пациентов, получавших левосимендан, по сравнению с группой добутамина.

В солидном слепом клинически контролируемом исследовании SURVIVE (Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure), включавшем ($n = 1327$) пациентов с острой сердечной недостаточностью и ФВ ЛЖ $< 30\%$, у пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью, получавших левосимендан, в 88% случаев эффективность лечения оказалась выше по сравнению с пациентами, получавшими добутамин [210].

В исследовании LEAF (Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention-treated acute ST-elevation myocardial infarction), касавшемся оценки эффективности левосимендана у пациентов с ОЧН, подвергшихся эндоваскулярной

коронарной реваскуляризации для лечения ИМсПСТ, T. Husebye et al. [209], наблюдали пациентов с тяжелой острой декомпенсированной сердечной недостаточностью, у 15% диагностировался кардиогенный шок. На 5-й день обследования у пациентов в группе левосимендана значительно улучшались показатели инотропной функции левого желудочка по сравнению с плацебо ($p = 0,031$; 95% CI).

Препараты, относящиеся к группе метаболических, кардиопротективных средств, не входят в перечень основных препаратов, однако острая сердечная недостаточность не является противопоказанием для назначения данной группы лекарственных средств [79].

Результаты госпитального этапа наблюдения (сроком до 10 суток)

Пациенты доставлялись в клинику бригадами скорой помощи в среднем через 242 (от 215 до 296) минуты от начала болевого приступа с последующим проведением экстренной коронарной реваскуляризации и госпитализацией в отделение интенсивной терапии Кемеровского кардиологического диспансера для динамического наблюдения и симптоматической терапии.

На момент включения в исследование пациенты были однородны по таким показателям, как пол, возраст, количество перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе, артериальной гипертензией, наличие СД 2-го типа, тяжесть острой декомпенсированной сердечной недостаточности по классификации Killip и сопутствующая патология (табл. 9). Медикаментозная терапия на момент включения в исследование не различалась у пациентов всех трех групп (табл. 10).

Таблица 9

Клинико-демографическая характеристика пациентов включенных в исследование

Показатель	Группа А «Стандартная терапия» (n=36)	Группа В «Левосимендан» (n=31)	Группа С «Левосимендан+ мельдония дигидрат» (n=34)	р
1	2	3	4	5
Возраст, лет	68,14	68,12	67,33	р 2 – 3=0,48 р 2 – 4=0,23 р 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%)	р 2 – 3=0,59 р 2 – 4=0,45 р 3 – 4=0,43
Передний ИМ (на момент поступления) , n (%)	17 (47,22%)	19 (61,29%)	18 (52,94%)	р 2 – 3=0,25 р 2 – 4=0,43 р 3 – 4=0,90
Задний ИМ (на момент поступления) , n (%)	17 (47,22%)	11 (35,48%)	12 (35,29%)	р 2 – 3=0,16 р 2 – 4=0,19 р 3 – 4=0,18
Боковой ИМ (на момент поступления) , n (%)	2 (5,56%)	1 (3,23%)	3 (8,82%)	р 2 – 3=0,58 р 2 – 4=0,56 р 3 – 4=0,47

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5
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
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
Примечание. ИМ – инфаркт миокарда, ОСН – острая сердечная недостаточность, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АГ – артериальная гипертензия, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, КА – коронарная артерия.				

Таблица 10

Медикаментозная терапия на момент включения в исследование

Препарат	Группа А «Стандартная терапия» (n=36)	Группа В «Левосимендан» (n=31)	Группа С «Левосимендан+ мельдония дигидрат» (n=34)	р
1	2	3	4	5
Варфарин, n (%)	1 (2,79%)	1 (3,23%)	1 (3,03%)	p 2 – 3=0,54 p 2 – 4=0,49 p 3 – 4=0,51
ИАПФ, n (%)	28 (77,79%)	24 (77,41%)	25 (73,54%)	p 2 – 3=0,79 p 2 – 4=0,89 p 3 – 4=0,94
Кордарон, n (%)	6 (16,68%)	5 (16,14%)	8 (23,52%)	p 2 – 3=0,78 p 2 – 4=0,67 p 3 – 4=0,66
β-блокаторы, n (%)	36 (100%)	31 (100%)	34 (100%)	p 2 – 3=1,00 p 2 – 4=1,00 p 3 – 4=1,00
Амлодипин, n (%)	23 (63,87%)	20 (64,53%)	20 (58,84%)	p 2 – 3=0,84 p 2 – 4=0,69 p 3 – 4=0,78

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5
Кордипин, п (%)	1 (2,79%)	1 (3,22%)	3 (8,83%)	p 2 – 3=0,54 p 2 – 4=0,67 p 3 – 4=0,57
Фуросемид, п (%)	9 (25%)	9 (29,04%)	13 (38,24%)	p 2 – 3=0,87 p 2 – 4=0,65 p 3 – 4=0,36
Тиазидные диуретики, п (%)	4 (11,11%)	9 (29,04%)	10 (29,42%)	p 2 – 3=0,27 p 2 – 4=0,65 p 3 – 4=0,51
Нитраты, п (%)	16 (44,45%)	17 (54,85%)	20 (58,83%)	p 2 – 3=2,87 p 2 – 4=0,51 p 3 – 4=0,42
Статины, п (%)	36 (100%)	31 (100%)	34 (100%)	p 2 – 3=1,00 p 2 – 4=1,00 p 3 – 4=1,00
Сахароснижающие препараты, п (%)	21 (58,3%)	19 (61,3%)	22 (64,7%)	p 2 – 3=0,41 p 2 – 4=0,76 p 3 – 4=0,97

Результаты госпитального этапа свидетельствуют о том, что дополнительное использование цитопротектора мельдония дигидрата к терапии левосименданом в группе С позволило уменьшить количество как предсердных ($p = 0,038$), так и желудочковых ($p = 0,026$) нарушений ритма. Госпитальная летальность ($p = 0,073$) и частота развития ранней постинфарктной стенокардии ($p = 0,054$) имели более низкие значения как в группе В, так и, в особенности, в группе С на фоне комбинированного применения препаратов. Кроме того, как при использовании комбинации левосимендана и мельдония дигидрата, так и на монотерапии левосименданом не было получено положительного влияния на результаты теста 6-минутной ходьбы и снижение частоты рецидивов инфаркта миокарда (табл. 11).

Всем пациентам проводили ЭхоКГ с измерением размеров левого желудочка и фракции выброса. На момент включения не было достоверных различий между изучаемыми группами по таким усредненным показателям, как КСО ЛЖ, КДО ЛЖ и ФВ ЛЖ (табл. 12).

Результаты исследования внутрисердечной гемодинамики на 10-е сутки течения инфаркта миокарда, осложненного сердечной недостаточностью показали статистически достоверное повышение ФВ ЛЖ у пациентов с использованием комбинации мельдония дигидрата и левосимендана (рис. 4).

Таблица 11

Эффективность лечения острой декомпенсированной сердечной недостаточности с использованием левосимендана и мельдония дигидрата в сравнении с стандартной патогенетической терапией на госпитальном этапе у больных ИМсПСТ, коморбидным с СД 2-го типа (n,%), (Me [HQ-LQ])

Показатель	Группа А «Стандартная терапия» (n=36)	Группа В «Левосимендан» (n=31)	Группа С «Левосимендан+мельдония дигидрат» (n=34)	р
Рецидив инфаркта миокарда, n (%)	6 (16,6%)	3 (9,68%)	2 (5,88%)	p 2 – 3=0,63 p 2 – 4=0,29 p 3 – 4=0,91
Ранняя постинфарктная стенокардия	15 (41,7%)	10 (32,2%)	6 (17,64%)	p 2 – 3=0,58 p 2 – 4=0,05 p 3 – 4=0,28
Смерть, n (%)	5 (13,89%)	2 (6,45%)	0	p 2 – 3=0,55 p 2 – 4=0,07 p 3 – 4=0,49
Предсердные нарушения ритма, n (%)	35 (97,2%)	21 (68,74%)	13 (41,17%)	p 2 – 3=0,03 p 2 – 4=0,04 p 3 – 4=0,03
Желудочковые нарушения ритма, n (%)	21 (58,34%)	17 (54,83%)	10 (29,41%)	p 2 – 3=0,04 p 2 – 4=0,17 p 3 – 4=0,02
ТШХ, метры (средний; медиана)	136,68; 135	153,55; 156	166,78; 171,5	p 2 – 3=1,00 p 2 – 4=1,00 p 3 – 4=1,00

Таблица 12

Показатели внутрисердечной гемодинамики пациентов на момент включения в исследование (по данным ЭхоКГ),
(Me [HQ-LQ])

ЭхоКГ	Группа А «Стандартная терапия» (n=36)		Группа В «Левосимендан» (n=31)		Группа С «Левосимендан+ мельдония дигидрат» (n=34)		р (исх.)	р (+10 суток)
	Исходно	+10 суток	Исходно	+10 суток	Исходно	+10 суток		
	1	2	3	4	5	6		
ФВ ЛЖ, %	34,4; 35 [32,5 – 37]	35,55; 36 [33 – 38]	33,5; 34 [31 – 36]	37,46; 38 [35,5 – 40]	33,71; 34,0 [32 – 36]	38,34; 37,5 [36 – 41,5]	р 1 – 3=0,362 р 1 – 5= 0,379	р 2 – 4= 0,317 р 2 – 6= 0,037
КДО ЛЖ, см ²	225,72; 221 [210 – 238,5]	223; 215 [210 – 235]	224,43; 212,5 [200 – 245]	206,6; 202,5 [185 – 222,5]	223,29; 213,5 [200 – 245]	205,81; 198 [185 – 220]	р 1 – 3=0,112 р 1 – 5=1,00	р 2 – 4= 0,081 р 2 – 6= 0,164
КСО ЛЖ, см ²	148,08; 148 [135 – 154,5]	143,68; 140 [131 – 152]	150,31; 139,17 [133 – 165,75]	129,75; 124,5 [113,5 – 145,5]	148,46; 140,25 [131,2 – 167,5]	127,2; 120,3 [108 – 147]	р 1 – 3=1,00 р 1 – 5= 1,00	р 2 – 4= 1,00 р 2 – 6= 1,00
Примечание. ФВ – фракция выброса, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем.								

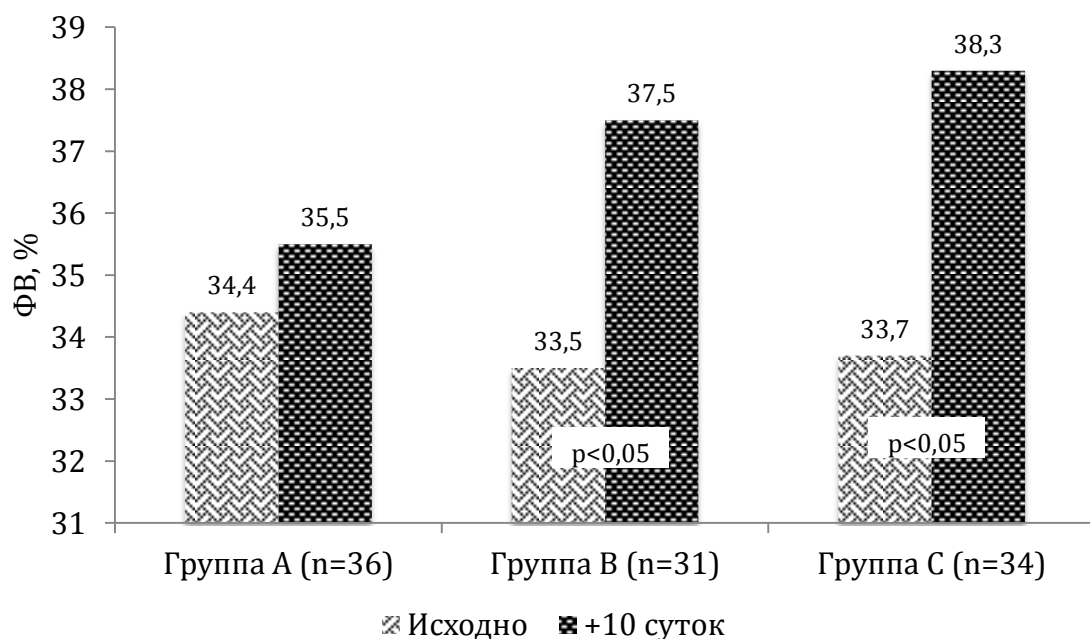


Рисунок 4. Изменение ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ на 10-е сутки лечения

Математическая модель прогнозирования развития неблагоприятных исходов у больных ИМ на фоне применения комбинированной терапии левосименданом и мельдония дигидратом

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 чрескожного коронарного вмешательства (да/нет); ФВ ЛЖ менее 30% (да/нет).

Построение прогностической модели производилось с использованием множественной регрессии с пошаговым включением переменных в модель (табл. 13).

Таблица 13

Результаты регрессионного анализа с пошаговым включением переменных в модель ($\chi^2 = 156,7$; $p = 0,002$)

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 астмы (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:

- время от начала симптомов ИМ более 6 часов ($p = 0,035$);
- осложненное течение ИМ, проявляющееся в развитии атриовентрикулярной блокады ($p = 0,001$);
- клиника сердечной астмы как осложнение острого периода ИМ ($p = 0,048$);
- фракция изгнания ЛЖ менее 30% ($p = 0,022$);
- комбинированное лечение левосименданом и мельдония дигидратом ($p = 0,001$).

С использованием логистического регрессионного анализа, составлена математическая модель:

Вероятность неблагоприятного (летального исхода) =
 $1/(1+\exp(-z))$, где $z = 0,294469 \times \text{время от начала симптомов ИМ} > 6$
 $\text{часов (1-да, 0-нет)} - 0,287812 \times \text{комбинированное лечение (1-да, 0-нет)}$
 $+ 0,460482 \times \text{осложненное течение ИМ, проявляющееся в развитии}$
 $\text{атрио-вентрикулярной блокады (1-да, 0-нет)} + 0,202072 \times \text{клиника}$
 $\text{сердечной астмы как осложнение острого периода ИМ (1-да, 0-нет)} +$
 $0,216989 \times \text{фракция изгнания ЛЖ менее 30\% (1-да, 0-нет)}$

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).

Полученная модель статистически значима (объединенный тест коэффициентов модели, $\chi^2 = 156,7; p = 0,002$). Модель позволила выявить совокупность факторов, значимо связанных с исходом, и определить, какие факторы увеличивают, а какие снижают шансы неблагоприятного исхода.

Влияние левосимендана и мельдония дигидрата на частоту летальности и неблагоприятных нефатальных сердечно-сосудистых событий на амбулаторно-поликлиническом этапе наблюдения (сроком до 6 месяцев)

К концу 6-го месяца наблюдения летальный исход от сердечно-сосудистых причин наступил у 8 пациентов, что составило 7,9% от общего количества пациентов, включённых в исследование (табл. 14).

Таблица 14

Частота первичной и комбинированной конечной точки по данным 6-месячного проспективного наблюдения пациентов с острой декомпенсированной СН

Показатель	Группа А «Стандартная терапия» (n=36)	Группа В «Левосимендан» (n=31)	Группа С «Левосимендан+мельдония дигидрат» (n=34)	р
Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	5 (16,12%)	2 (6,45%)	1 (3,13%)	p 2 – 3=0,24 p 2 – 4=0,22 p 3 – 4=0,93
Прогрессирование ХСН, n (%)	14 (45,16%)	8 (27,59%)	6 (18,75%)	p 2 – 3=0,28 p 2 – 4=0,04 p 3 – 4=0,08
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	4 (12,9%)	3 (10,34%)	2 (6,25%)	p 2 – 3=0,53 p 2 – 4=0,32 p 3 – 4=0,91
Повторные госпитализации, связанные с обострением ИБС, n (%)	21 (67,74%)	10 (34,48%)	10 (31,25%)	p 2 – 3=0,02 p 2 – 4=0,01 p 3 – 4=0,98
ТШХ, метры средний; медианна)	151,62; 154,5	230,77; 231	251,97; 253	p 2 – 3=0,03 p 2 – 4=0,02 p 3 – 4=0,03
Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ТШХ – тест 6-минутной ходьбы.				

Частота первичной конечной точки, представленной летальность от сердечно-сосудистых причин, оказалась наибольшей в группе А на фоне патогенетической стандартной терапии – 16,1%, в группе В – 6,5% (в два с лишним раза меньше) и самая низкая частота летальности в группе С – один случай (3,1%) против пяти случаев в группе А. Вторичная комбинированная точка, представленная случаями прогрессирования ХСН, нефатальными повторными ИМ, повторными госпитализациями, вызванными обострениями ИБС, чаще ($p=0,001$) регистрировались в группе А на стандартной патогенетической терапии, существенно реже на 59% ($p=0,001$) она регистрировалась в группе В на фоне левосимендана и на 48,75 ($p=0,001$) реже – в группе комбинированной терапии левосименданом с мельдонием дигидратом.

Летальность в течение первых 6-ти месяцев наблюдения в группе В (изолированного использования левосимендана) и группе С (с добавлением мельдония дигидрата) не существенно различалась (6,45 и 3,13% соответственно, $p=0,925$). В группе А (стандартная терапия) показатель летальности за указанные период составил 16,12%.

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 сердечной недостаточностью, выявил существенную прибавку в преодолеваемой дистанции ходьбы в

группе В – с применением левосимендана и в группе С – с применением левосимендана и мельдония дигидрата и составил 52,20 и 66,19% соответственно, в сравнении с показателями госпитального этапа наблюдения ($p = 0,032$ и $p = 0,021$ соответственно).

При анализе показателей внутрисердечной гемодинамики через 6 месяцев определено следующее: не было получено статистически достоверных различий по величине ФВ ЛЖ и КСО. КДО статистически значимо отличался только в группе В – изолированного использования левосимендана ($p = 0,043$) (табл. 15, рис. 5).

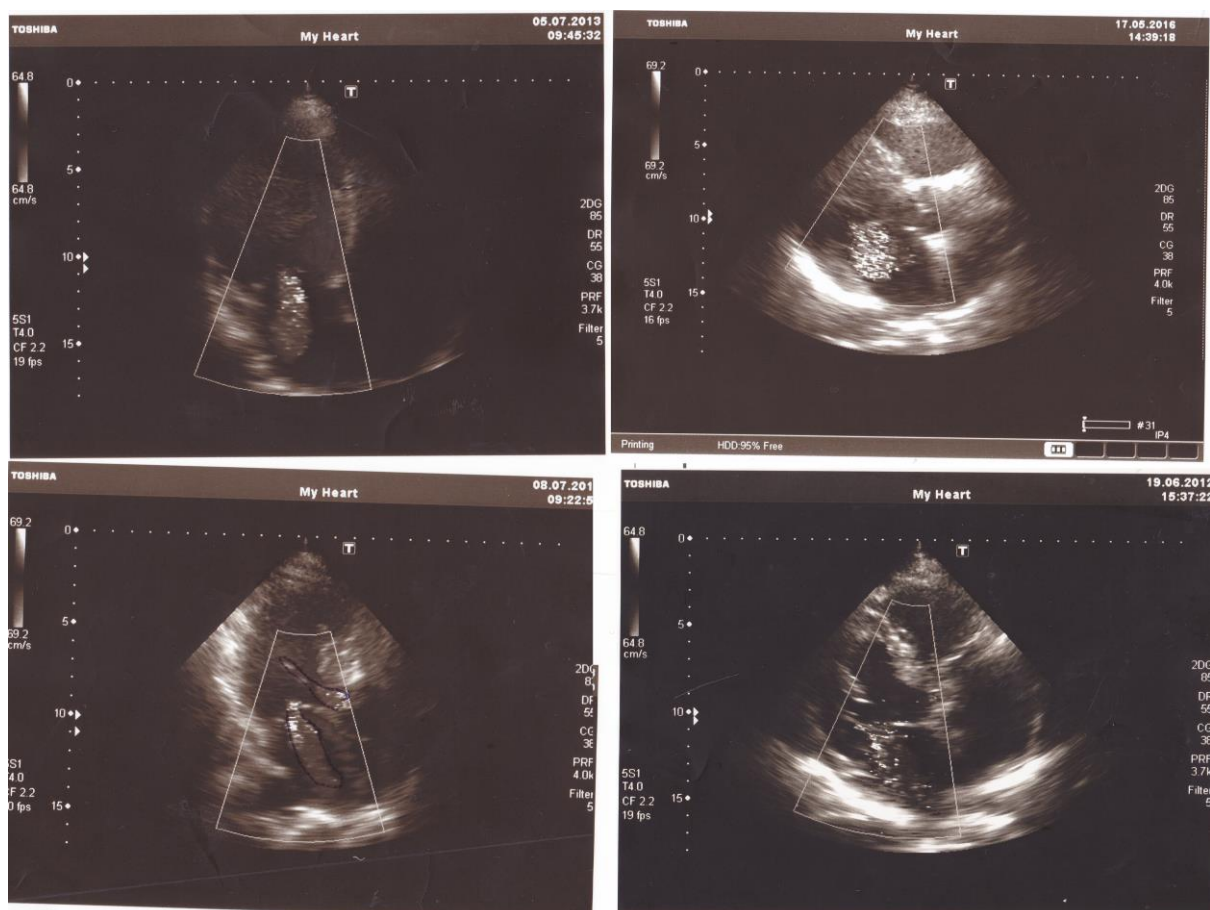


Рисунок 5. ЭХО-КГ пациента из группы использования комбинации левосимендана и мельдония дегидрата

Таблица 15

Показатели внутрисердечной гемодинамики к концу 6-го месяца наблюдения (Me [HQ-LQ])

Показатель	Группа А «Стандартная терапия» (n=36)	Группа В «Левосимендан» (n=31)	Группа С «Левосимендан+мельдония дигидрат» (n=34)	р
ФВ ЛЖ, %	36,23; 36 [35 – 39]	38,38; 38 [36 – 40]	39,32; 40 [36 – 42]	р 1 – 2=0,12 р 1 – 3=1,00 р 2 – 3=0,76
КДО, см ²	220; 210 [205 – 240]	202,31; 200 [185 – 220]	203,51; 195 [185 – 220]	р 1 – 2=0,37 р 1 – 3=0,04 р 2 – 3=0,34
КСО, см ²	120,85; 133,8 [124,26 – 148,8]	108,42; 114,35 [107,3 – 136,4]	116,52; 111,15 [106,2 – 140,8]	р 1 – 2=1,00 р 1 – 3=1,00 р 2 – 3=0,98
Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем.				

Результаты амбулаторно-поликлинического этапа наблюдения (сроком 12 месяцев)

Отдаленные результаты изучены в период до 12 месяцев посредством телефонного опроса пациентов. Полученная в течение первых 6-ти месяцев тенденция (уменьшении летальности больных с сочетанным применением мельдония дигидрата и левосимендана) сохранилась и после 12-ти месяцев наблюдения (рис. 6, табл. 16).

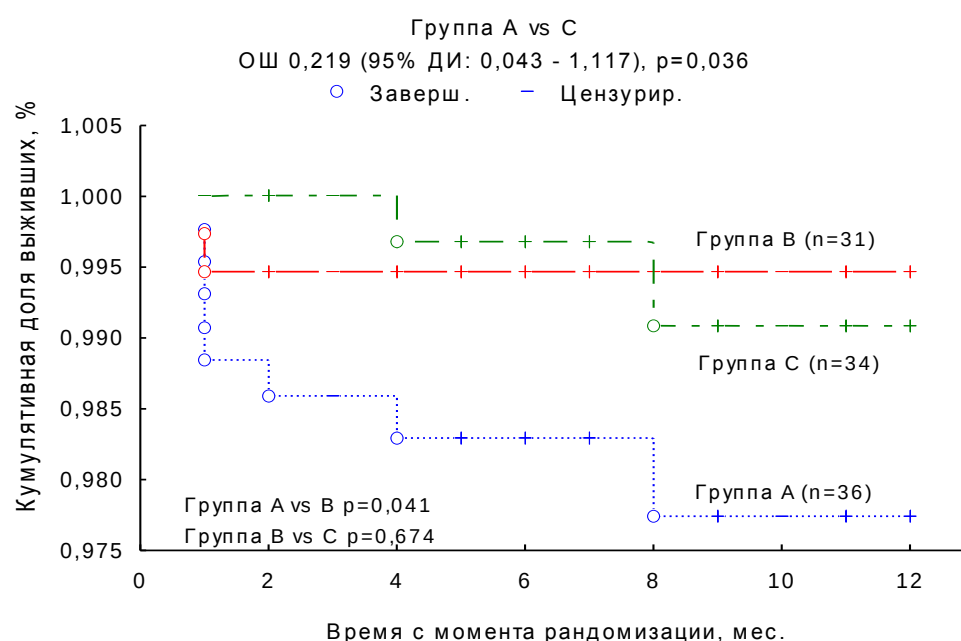


Рисунок 6. Выживаемость в группах больных ИМ, коморбидного с СД 2-го типа, после гибридного подхода: коронарного стентирования + левосимендана и после комбинации левосимендана и мельдония дигидрата по Каплану – Майеру

Таблица 16

Результаты 12-ти месячного этапа лечения больных, перенесших ИМ, осложненного сердечной недостаточностью

Показатель	Группа А «Стандартная терапия» (n=36)	Группа В «Левосимендан» (n=31)	Группа С «Левосимендан+мельдония дигидрат» (n=34)	р
	1	2	3	
Смерть от сердечно-сосудистых причин, n (%)	8 (25,81%)	2 (6,45%)	2 (6,25%)	p 2 – 3=0,04 p 2 – 4=0,03 p 3 – 4=0,67
Прогрессирование ХСН, n (%)	20 (64,52%)	9 (31,03%)	9 (28,12%)	p 2 – 3=0,03 p 2 – 4=0,01 p 3 – 4=0,96
Повторный инфаркт миокарда, n (%)	9 (29,03%)	5 (17,24%)	3 (9,37%)	p 2 – 3=0,31 p 2 – 4=0,04 p 3 – 4=0,61
Повторные госпитализации, связанные с обострением ИБС, n (%)	27 (87,09%)	15 (51,72%)	15 (46,87%)	p 2 – 3=0,01 p 2 – 4=0,01 p 3 – 4=0,92
Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца.				

Через 12 месяцев проспективного наблюдения в группе А – со стандартным подходом к лечению ИМ более 64% пациентов обратились за медицинской помощью в связи с декомпенсацией ХСН. В группе В – с назначением левосимендана в острой стадии ИМ 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 – стандартной терапии.

Эффективность лечения декомпенсированной сердечной недостаточности левосименданом в острой стадии ИМ больных с СД 2-го типа проиллюстрирована следующим примером:

П а ц и е н т Ж., 73 лет, поступил в приемное отделение с диагнозом: ИБС: инфаркт миокарда, повторный (2), передний распространенный с подъемом сегмента ST, осложненный отеком легких, Killip III. ПИКС (2009 г). СД 2-го типа, целевой Hb A1c менее 7,5%. ГБ III риск 4 (рис. 7).

За 4 часа до поступления в клинику на фоне стресса развился типичный ангинозный приступ, сопровождавшийся выраженной одышкой в покое. Вызвал бригаду скорой медицинской помощи, проведено стандартное лечение, включая обезболивание наркотическим анальгетиком (морфин 5 мг в/в), внутривенное введение диуретика (лазикс 60 мг), инфузии нитроглицерина (введено 5 мг капельно), инсуффляции увлажненного кислорода. При поступлении в стационар жалобы на невыраженную одышку в положении лежа.

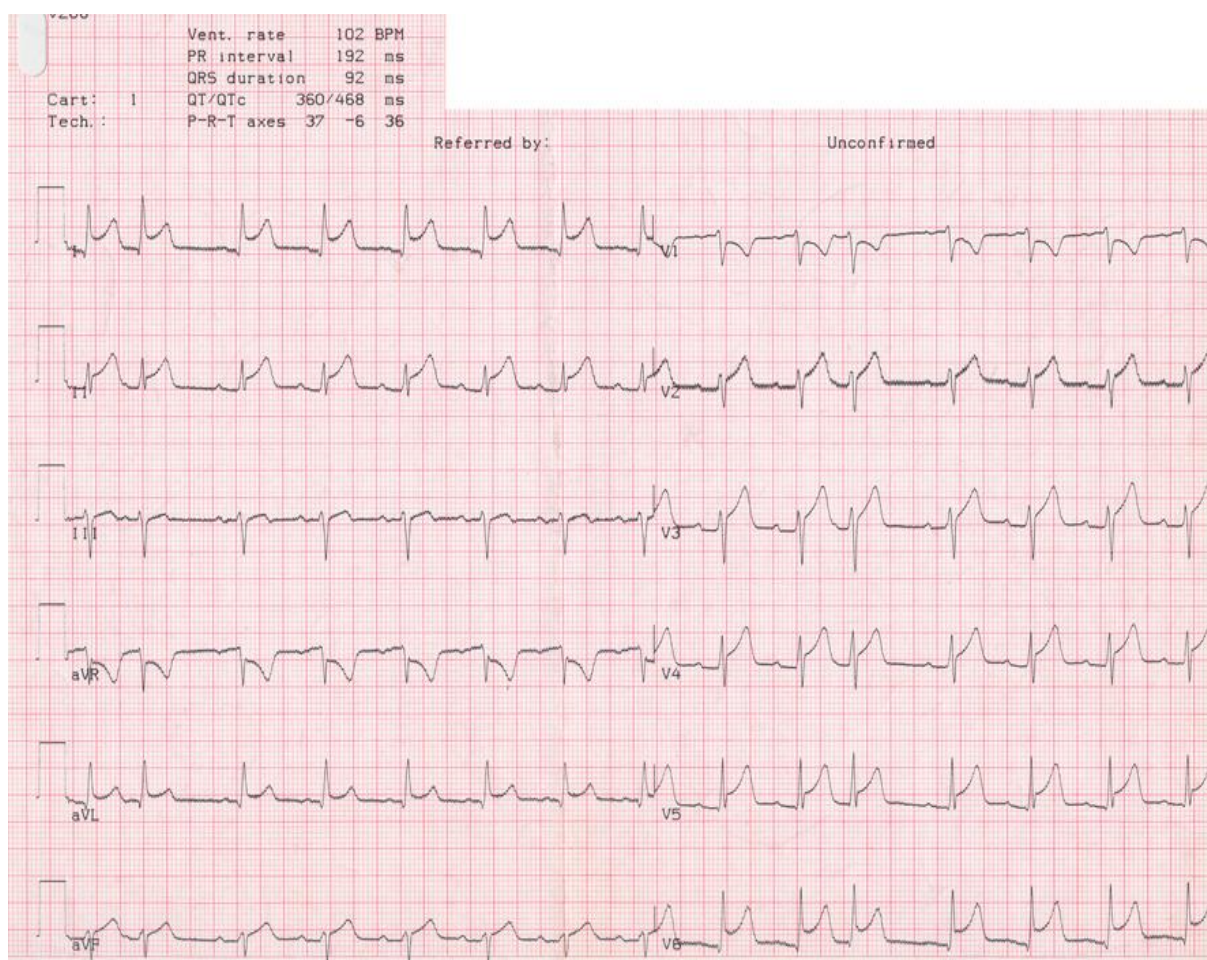


Рисунок 7. ЭКГ пациента «Ж» при поступлении

Объективно: общее состояние тяжелое, обусловлено острой стадией повторного осложненного ИМ. Положение лежа на каталке с приподнятым на 30% головным концом. Телосложение правильное. Конституция нормостеническая. Питание нормальное. Кожные покровы чистые, повышенной влажности, бледные, с цианозом носогубного треугольника. Лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечный аппарат без видимых изменений. Число дыхательных движений 20 в минуту. Ритм правильный. Дыхание через нос свободно. Расширение вен шеи. Перкуторный звук над легкими ясный, легочный. Дыхание везикулярное с жестким оттенком. В подлопаточных отделах – незвучные влажные хрипы с обеих сторон. Верхушечный толчок в V межреберье по среднеключичной линии. Тоны сердца глухие.

Ритм сердечных сокращений правильный. ЧСС 89 ударов в 1 минуту. Принято решение о проведении экстренного чрескожного эндоваскулярного коронарного вмешательства, после получения согласия больной транспортирован в операционную ангиоблока.

На обзорной коронароангиограмме: тип кровотока – правый. Множественный стенозирующий атеросклероз коронарного русла (стеноз ОА в средней трети – 50%, второй ВТК в проксимальном отделе – 70%, ПКА на границе средней и дистальной третей – 40%). Тромботическая субокклюзия ПНА на уровне среднего сегмента. Проведена чрескожная баллонная ангиопластика со стентированием инфаркт связанного тромбоза ПНА, с положительным эффектом (кровооток восстановлен до 3 градации по TIMI) (рис. 8-9).

Госпитализирован в блок интенсивной терапии, налажено прикроватное мониторирование АД, ЧСС, ЭКГ, SpO₂. АД при поступлении – 115/72 мм. рт. ст., ЧСС – 86 уд/мин, сатурация кислорода – 89 %, По монитору ЭКГ – ритм синусовый, регистрируется подъем ST в передних отведениях, предсердная экстрасистолия. При ЭхоКГ исследовании в палате – расширение полости ЛЖ (КДР – 5,9 см). Гипо-, акинезия передне-перегородочных, передних базальных и средних сегментов. ФВ ЛЖ 35%, толщина задней стенки ЛЖ – 13 мм, межжелудочковой перегородки – 11 мм. Левое предсердие – 45 мм. Аорта уплотнена – 37 мм.

Назначена терапия: инсуффляция увлажненного кислорода со скоростью 5 л/мин, внутривенная инфузия нитроглицерина в начальной дозе 1 мг/ч, лазикс 40 мг в/в однократно, аспирин 0,125 мг в обед, клопидогрель 75 мг утром, эгилек 25 мг x 2 раза в день, эналаприл 2,5 мг x 2 раза в день, верошпирон 25 мг x 2 раза в сутки, фуросемид 40 мг утром, аторвастатин 40 мг на ночь.



Рисунок 8. Коронарограмма пациента «Ж», тромботическая субокклюзия ПНА на уровне среднего сегмента

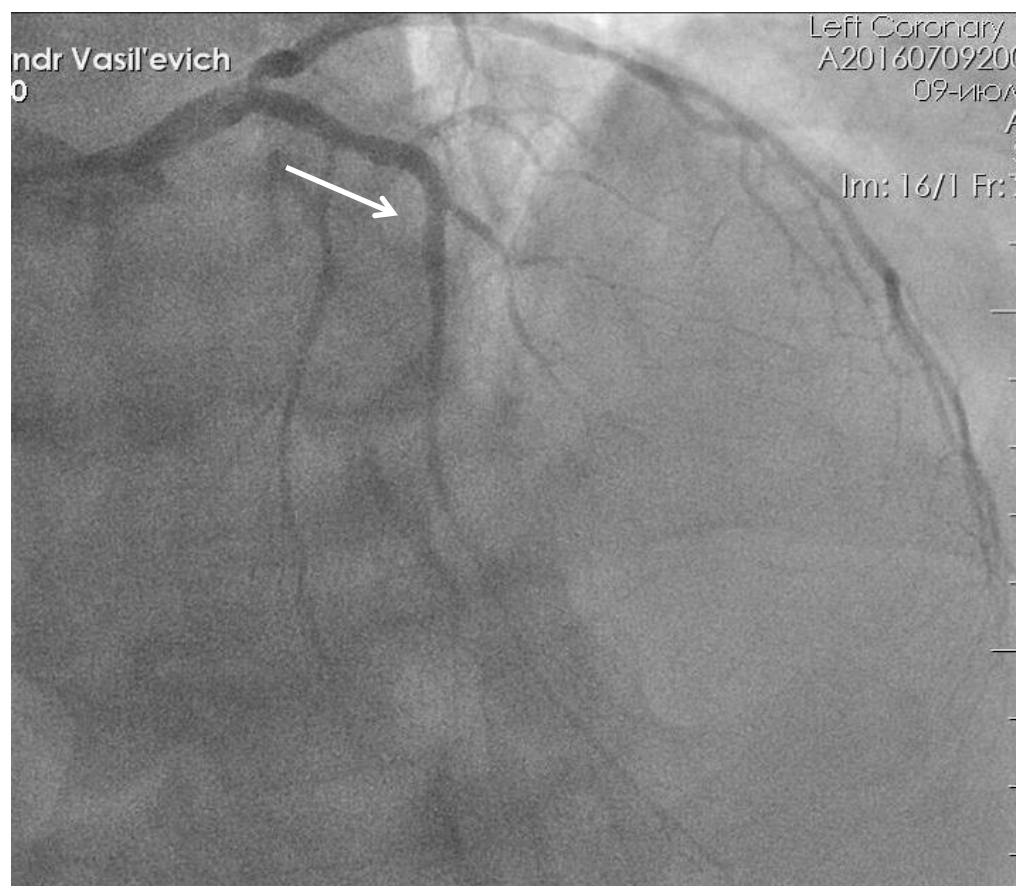


Рисунок 9. Ангиограмма пациента «Ж», выполнена реканализация коронарной артерии с последующей имплантацией стента, кровоток уровня 3 гр. по TIMI

Принято решение о включении пациента в проспективное клинически контролируемое исследование; после подписания информированного согласия пациент рандомизирован в группу С, введен болюс левосимендана из расчета 16 мкг/кг за 10 минут. АД после введения болюса – 111/71 мм. рт. ст., начата внутривенная инфузия левосимендана со скоростью 0,1 мкг/кг/мин. Суммарная продолжительность введения препарата 26 часов. Общая введенная доза препарата – 12,5 мг. Дополнительно назначено введение 1000 мг мельдония дигидрата внутривенно, однократно, N10.

К 10-му дню госпитализации – состояние пациента стабильное, самочувствие удовлетворительное, ангинозные боли не рецидивировали, регресс клинических признаков СН в покое; назначено проведение комплекса физической кардиореабилитации. К 10-му дню по данным ЭхоКГ – ФВ 38% , дистанция 6 минутной ходьбы составила 165 метров.

Спустя 6 месяцев – состояние удовлетворительное, проводится профилактическая антиишемическая терапия, регистрируется стенокардия напряжения – II ФК, ХСН – II ФК по NYHA. Положительная клиническая динамика проявилась возрастанием ФВ до 41%, ТШХ до 240 м. Через 12 месяцев наблюдения – состояние удовлетворительное, назначенную терапию получает, стенокардия напряжения – II ФК, ХСН – II ФК по NYHA, однократная госпитализация с прогрессированием стенокардии (КАГ не проводилась), ФВ – 40%, ТШХ – 242 метра.

Как показало проведенное исследование, лучшие результаты получены при использовании у больных острой сердечной недостаточностью на фоне инфаркта миокарда, после проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства, комбинации негликозидного кардиотоника левосимендана и миокардиального цитопротектора мельдония дигидрата. Вероятно, в данном случае имеет место более эффективная антиишемическая адаптация кардиомицитов к

возникающим изменениям в период коронарной катастрофы. В любом случае антиишемический эффект, наблюдаемый после применения использованных нами препаратов, имеет опосредованный механизм реализации. Что, вероятно, связано с комплексным воздействием левосимендана и мельдония дигидрата на основные патогенетические факторы развития отсроченных сердечно-сосудистых осложнений у больных острой сердечной недостаточностью на фоне крупноочагового инфаркта миокарда.

Одним из таких факторов являются гемодинамические расстройства, ведущие к снижению артериального давления и, соответственно, к тканевой гипоперфузии и нарушению оксигенации. При этом имеет место активация симпатической системы, что приводит к повышению тонуса артериальных и венозных сосудов, задержке натрия и жидкости в организме. Происходит компенсаторное увеличение артериального давления, частоты сердечных сокращений и сократимости миокарда и возрастает преднагрузка. Если функция левого желудочка ослабевает, то увеличивается конечно-диастолическое давление и объем. Теоретически эти адаптивные меры должны способствовать поддержанию циркуляции и тканевой перфузии. Однако когда сократимость миокарда резко снижается, увеличение пред- и постнагрузки вызывает дальнейшее уменьшение сердечного выброса. Таким образом, профилактика развития застойной сердечной недостаточности в отдаленном периоде должна начинаться в первые часы инфаркта миокарда. Следует использовать мероприятия и медикаментозную терапию, ограничивающие зону некроза, такие как ранняя реперфузия, β -блокаторы, а в последующие дни – препараты, уменьшающие нагрузку на миокард и устраняющие избыточную активацию нейрогормональной системы.

С этих позиций было бы уместным использование кальциевого сенситизатора левосимендана, обладающего мощным вазодилатирующим, инотропным действием, с уменьшением пред- и постнагрузки на миокард,

улучшением перфузии сердца. С целью нивелирования ишемического воздействия на кардиомиоциты теоретически уместно применение миокардиального цитопротектора мельдония дигидрата.

Увеличение КДО левого желудочка в остром периоде ИМ и, как следствие, его дилатации является ранним ответом на повреждение миокарда и преследует цель сохранить нормальный ударный объем ЛЖ. Длительное повреждающее воздействие на миокард ограничивает значение этих компенсаторных механизмов и обуславливает продолжительное увеличение объема и массы миокарда ЛЖ, который в последующем прогрессирует и способствует проявлению клинических признаков сердечной недостаточности. В связи с этим применение препарата левосимендана является чрезвычайно важным и актуальным для предупреждения развития ишемического повреждения миокарда.

Проведенное исследование свидетельствует о том, что впервые установлены новые научно обоснованные результаты и возможности в лечение осложнений острого ИМсПСТ – декомпенсированной острой сердечной недостаточности с использованием кардио-, вазодилататоров нового поколения: селективного митохондриального сенситайзера кальциевых каналов миокардиоцитов левосимендана в комбинации с миокардиальным антиишемическим цитопротектором (ингибитором β -окисления свободных радикалов жирных кислот) мельдонием дигидратом, которые в течение 12-месячной проспекции обеспечивали снижение летальности от сердечно-сосудистых причин на 19,5% ($p = 0,03$), регресс ишемической дисфункции ЛЖ у 72% ($p = 0,001$) пациентов, на 19,6% ($p = 0,04$) предотвращали повторные нефатальные ИМ, на 40% ($p = 0,001$) уменьшалась потребность в повторной госпитализации в связи с обострениями ИБС и прогрессированием ХСН у пациентов с СД 2-го типа.

ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ω -3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПРИ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА НА ФОНЕ МНОГОСОСУДИСТОГО ПОРАЖЕНИЯ КРОНАРНОГО РУСЛА

Задачей исследования, представленного в данной главе, являлось изучение клинической эффективности применения ω -3-ПНЖК кислот в комплексной программе кардиореабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда на фоне многососудистого поражения коронарного русла и сопутствующим СД 2-го типа.

Результаты госпитального этапа наблюдения

Средний возраст анализируемых больных по группам составил 65 лет (группа А) и 67 лет (группа В). В 75,2% (группа А) и 70,5% (группа В) это были мужчины, у 86,1% (группа А) и 92,3% (группа В) больных имела место артериальная гипертензия. В анамнезе: ИМ наблюдался у 34,2% (группа А) и 45,8% (группа В) пациентов, ОНМК – у 6,5% (группа А) и 11,5% (группа В) пациентов. Среднее значение величины ФВ ЛЖ составило 52% (группа А) и 51% (группа В). Лишь 14,8% (группа А) и 23,9% (группа В) пациентов имели ФВ ЛЖ <45%. Частота выявления желудочковых нарушений ритма > III градации по Lowen – 36,1% (группа А) и 43,8% (группа В) пациентов; наджелудочковых нарушений сердечного ритма составила 49,7% (группа А) и 58,32% (группа В) пациентов (табл. 17).

Таблица 17

Клиническая и демографическая характеристика пациентов
(Me [HQ-LQ])

Показатели	Группа А «Стандартная медикаментозная терапия» (n=129)	Группа В «Дополнительное использование ω-3-ПНЖК» (n=78)	p
Возраст, лет	65,17 [59 – 72]	67,23 [64 – 71]	0,461
Мужской/женский пол, n (%)	97 (75,2%) / 32 (24,8%)	55 (70,5%) / 23 (29,5%)	0,533
СД 2-го типа, n (%)	129 (100%)	78 (100%)	1,000
Артериальная гипертензия, n (%)	111 (86,1%)	72 (92,3%)	0,211
ФВ ЛЖ, %	47,2 [41 – 52]	49,2 [42 – 52]	0,637
ФВ ЛЖ < 45%, n (%)	19 (14,8%)	18 (23,9%)	0,124
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
Желудочковые нарушения ритма > III градации по Lown, n (%)	47 (36,1%)	34 (43,8%)	0,329
Наджелудочковые нарушения ритма, n (%)	64 (49,7%)	45 (58,32%)	0,274
Перенесшие коронарную реваскуляризацию в анамнезе: ЧКВ или КШ, n (%)	38 (29,5 %)	24 (30,7%)	0,544
Примечание. СД – сахарный диабет, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения			

Медикаментозная терапия в обеих группах включала антиангинальные препараты, пролонгированные формы антагонистов кальция, нитратов и их комбинации. При соответствующих показаниях

пациенты принимали ИАПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина. Кроме того, пациенты получали аторвастатин в дозе, необходимой для достижения целевых уровней холестерина и его фракций, но не менее 40 мг. Дозы назначаемых препаратов подбирались индивидуально путем титрования (табл. 18).

Таблица 18

Медикаментозная терапия на момент включения пациентов в исследование

Показатели	Группа А «Стандартная медикаментозная терапия»(n=129)	Группа В «Дополнительное использование ω-3-ПНЖК»(n=78)	р
ИАПФ, n (%)	99 (77,1%)	52 (67,6%)	0,113
БРА, n (%)	26 (20,3%)	22 (28,5%)	0,211
β-адреноблокаторы	114 (88,1%)	72 (92,7%)	0,530
Антагонисты кальция	22 (17,2%)	14 (18,6%)	0,869
Статины	112 (87,4%)	71 (92,2%)	0,362
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	124 (96,7%)	76 (98,4%)	0,612
Клопидогрель, n (%)	129 (100%)	78 (100%)	1,000
Варфарин, n (%)	4 (3,4%)	3 (4,1%)	0,713
Кордарон, n (%)	18 (14,3%)	6 (8,1%)	0,172
Нитраты, n (%)	61 (47,2%)	36 (45,6%)	0,837
Диуретики, n (%)	26 (20,2%)	16 (21,5%)	0,955
Сахароснижающие препараты, n (%)	58 (44,9%)	43 (55,1%)	0,171
Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.			

В подавляющем большинстве случаев медикаментозная терапия в обеих группах была оптимальной и соответствующей современным рекомендациям. При включении в исследование проводили при

необходимости коррекцию медикаментозной терапии в соответствии с существующими рекомендациями. Все пациенты на этапе включения в исследование получали двухкомпонентную антиагрегантную терапию – ацетилсалициловую кислоту (125 мг) и клопидогрель (75 мг) согласно рекомендациям по реваскуляризации миокарда [164]. Запланированный период приема клопидогреля после чрескожного коронарного вмешательства составлял 12 месяцев, по истечении которого было рекомендовано продолжить прием ацетилсалициловой кислоты.

Исходно достоверных отличий в показателях липидного обмена в исследуемых группах выявлено не было (табл. 19).

Таблица 19

Показатели липидного спектра крови на начало исследования
(Me [HQ-LQ])

Показатель, ммоль/л	Группа А «Стандартная медикаментозная терапия» (n=129)	Группа В «Дополнительное использование ω-3-ПНЖК» (n=78)	p
ОХС	5,21 [4,4 – 5,8]	4,99 [4,4 – 5,8]	0,136
ХС ЛПНП	3,64 [3,51 – 3,97]	3,63 [3,56 – 3,97]	0,873
ХС ЛПВП	1,14 [1 – 1,2]	1,12 [1,01 – 1,21]	0,678
ТГ	1,25 [0,97 – 1,51]	1,22 [1,1 – 1,5]	0,784
Примечание. ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды.			

Так, средний показатель общего холестерина составил 5,21 ммоль/л (группа А) и 4,99 ммоль/л (группа В). Среднее значение липопротеидов низкой плотности равнялось 3,64 ммоль/л (группа А) и 3,63 ммоль/л (группа В), а липопротеидов высокой плотности 1,14 ммоль/л (группа А) и 1,12 ммоль/л (группа В).

Тяжесть проявления коронарного атеросклероза оценивалась по результатам коронарографии с помощью шкалы SYNTAX, в

соответствии с которой выделялись: средняя тяжесть поражения КА, тяжелое поражение КА и крайне тяжелое поражение КА (табл. 20, рисунок 10-11).

Таблица 20

Распределение больных по тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла по шкале SYNTAX

Тяжесть поражения КА	Группа А «Стандартная медикаментозная терапия» (n=129)	Группа В «Дополнительное использование ω-3-ПНЖК» (n=78)	p
Средняя тяжесть поражения КА (SYNTAX <22 баллов), n (%)	37 (28,7%)	18 (22,9%)	0,376
Тяжелое поражение КА (SYNTAX от 22 до 32 баллов), n (%)	62 (48,2%)	37 (47,9%)	0,93
Крайне тяжелое поражение КА (SYNTAX >32 баллов), n (%)	30 (23,2%)	23 (29,2%)	0,31
Примечание. КА – коронарные артерии.			

Анализ распределения больных по шкале SYNTAX показал, что средняя тяжесть поражения (<22 баллов) имела место у 28,7% (группа А) и 22,9% (группа В) пациентов. В подавляющем большинстве случаев наблюдалось тяжелое поражение коронарных артерий: у 48,2% (группа А) и 47,9% (группа В) пациентов. Крайне тяжелое поражение коронарных артерий было отмечено у 23,2% (группа А) и 29,2% (группа В) пациентов соответственно.



Рисунок 10. Коронарография пациента «А», 67 лет, с тяжелым поражением коронарного русла (по шкале SYNTAX 24 балла):
stenoz ПНА – 60%, stenoz ВТК – 90%, stenoz ПКА – 90%.

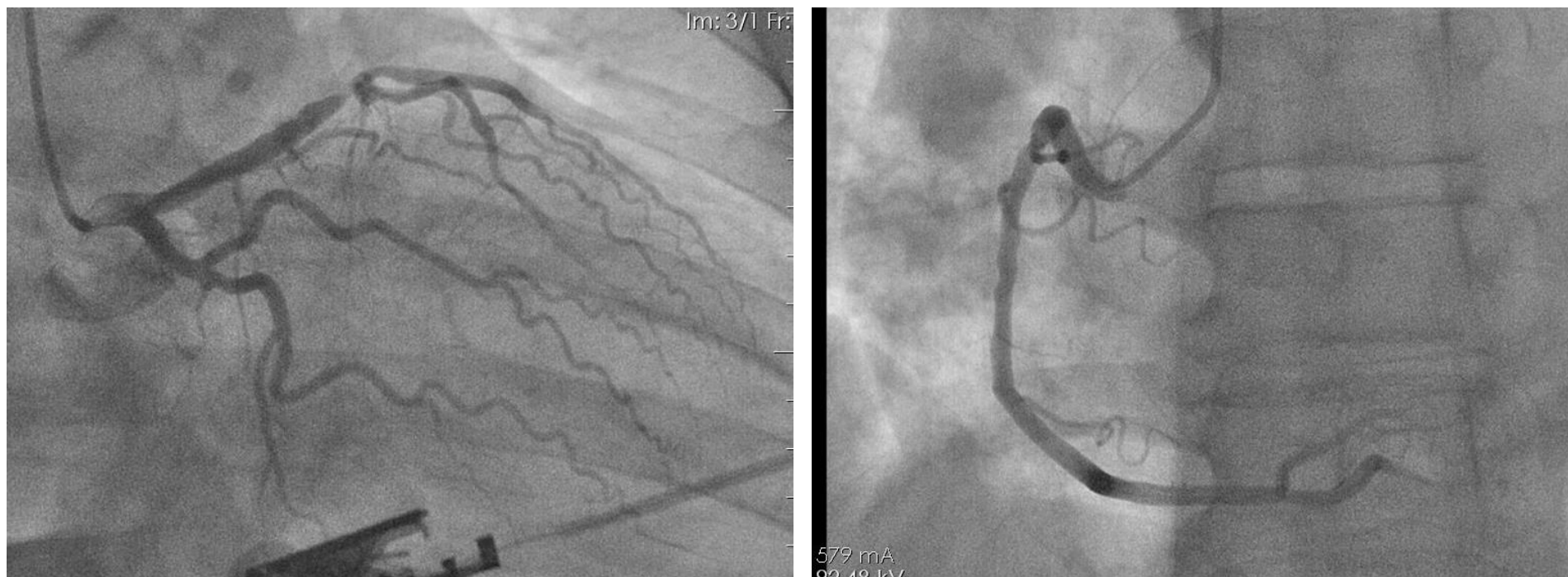


Рисунок 11. Коронарография пациента «К», 71 года, со средней тяжестью поражения коронарного русла (по шкале SYNTAX 14 баллов): стеноз ПНА – 99%, стеноз ПКА – 50%.

На протяжении всего периода наблюдения (3, 6, 12 месяцев) регистрировали следующие неблагоприятные сердечно-сосудистые события, представленные в комбинированной конечной точке: смерть, ишемический инсульт, нефатальный инфаркт миокарда, экстренную повторную реваскуляризацию миокарда (ЧКВ или КШ), частоту госпитализаций по поводу обострений ишемической болезни сердца. Прослеживалась динамика клинических проявлений сердечной недостаточности, градация нарушений ритма желудочков, липидный спектр крови, морфофункциональное состояние миокарда, размеры камер сердца и параметры внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ.

Результаты госпитального этапа лечения больных ИМсПСТ при многососудистом поражении коронарного русла на фоне приема препаратов ω -3-ПНЖК

Средняя продолжительность госпитализации в группе А – стандартной медикаментозной терапии составила 15,3 (11–17) дня, в группе В – с дополнительным использованием препаратов ω -3-ПНЖК 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. При этом показатели частоты рецидивов инфаркта миокарда, госпитальной летальности, частота повторной реваскуляризации были статистически одинаковыми в обеих группах (табл. 21).

Установленные данные, касающиеся высокой частоты ранней постинфарктной стенокардии, можно объяснить продолжающейся нестабильностью атеросклеротической бляшки в остром периоде ИМ у пациентов группы А. Полученный благоприятный эффект обусловлен скорее всего плеiotропным антитромботическим влиянием ω -3-ПНЖК, опосредованным уменьшением агрегационной реактивности

тромбоцитов и подавлением адгезивности моноцитов к эндотелию [151, 154].

Таблица 21

Сопоставление ближайших результатов в исследуемых группах
(госпитальный этап лечения)

Показатели	Группа А «Стандартная медикаментозная терапия» (n=129)	Группа В «Дополнительное использование ω-3-ПНЖК» (n=78)	p
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: ЧКВ или КШ	3 (2,3%)	4 (5,1%)	0,494
Повторная реваскуляризация нецелевой КА: ЧКВ или КШ	2 (1,6%)	3 (3,8%)	0,565
Ранняя постинфарктная стенокардия	45 (34,9%)	17 (21,8%)	0,035
Примечание. ИМ – инфаркт миокарда, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование, КА – коронарная артерия.			

Анализ суточного мониторингирования ЭКГ во время первичной госпитализации показал, что в группе В применение ω-3-ПНЖК сопровождалось достоверно более низкой частотой регистрации (на 15,8%, $p = 0,034$) желудочковых экстрасистол высокой градации (> III градации по Lown) и низкой частотой предсердной экстрасистол. При этом ФВ левого желудочка, физическая толерантность по тесту с 6-минутной ходьбой достоверно не различались у пациентов обеих групп (табл. 22).

Сопоставление клинико-функциональных данных в исследуемых группах (госпитальный этап лечения) (Me [HQ-LQ])

Показатель	Группа А «Стандартная медикаментозная терапия» (n=129)	Группа В «Дополнительное использование ω-3- ПНЖК»(n=78)	p
Частота ЖЭ >III градации по Lown, n (%)	63 (49,1%)	26 (33,3%)	0,034
Частота ПЭ, n (%)	118 (91,5%)	61 (78,2%)	0,042
Частота фибрилляции предсердий, n (%)	8 (6,2%)	5 (6,41%)	0,813
ФВ ЛЖ, %	50,3 [45 – 56]	51,4 [46 – 57]	0,401
Тест 6-минутной ходьбы, м	163,4 [157 – 174]	166,2 [152 – 177]	0,256
Примечание. ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ПЭ – предсердная экстрасистолия, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КЖ – качество жизни.			

Таким образом, применение ω-3-ПНЖК на госпитальном этапе ИМсПСТ после проведения эндоваскулярной коронарной реваскуляризации посредством первичного чрескожного коронарного вмешательства безопасно и сопровождается снижением частоты ранней постинфарктной стенокардии на 13,1%% ($p = 0,035$) в госпитальном периоде наблюдения, а также снижением антиаритмической активности, проявившейся уменьшением на 15,8% ($p = 0,034$) выраженности желудочковых нарушений ритма сердца.

Отдаленные результаты лечения больных ИМсПСТ при многососудистом поражении коронарного русла на фоне приема препаратов ω -3-ПНЖК

В соответствии с дизайном исследования проспективное наблюдение через 3 и 6 месяцев осуществлялось посредством телефонных контактов, а к 12-месячному периоду наблюдения все выжившие пациенты обследовались кардиологом во время очных визитов в поликлинику. Контрольное обследование включало в себя: регистрацию ЭКГ, оценку физической толерантности по тесту 6-минутной ходьбы, ЭхоКГ-контроль ишемической дисфункции левого желудочка с анализом изменения постинфарктного ремоделирования левого желудочка и оценку внутрисердечной гемодинамики, суточное мониторирование ЭКГ.

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 высокого риска внезапной смерти, обусловленного фатальными нарушениями ритма сердца (табл. 23).

Аналогичные данные в отношении снижения риска общей летальности на фоне длительной курсовой терапии ω -3-ПНЖК представлены в литературе [71, 177, 231]. Патогенетические механизмы этого эффекта ω -3-ПНЖК не вполне ясны. В литературе такой плейотропный эффект ω -3-ПНЖК объясняется стабилизацией ишемизированных мембран миокардиоцитов с увеличением их эффективной рефрактерности.

Таблица 23

Оценка влияния 12-месячной курсовой терапии ω -3-ПНЖК в дополнение к стандартной терапии на частоту регистрации первичной и комбинированных конечных точек пациентов, перенесших ИМ

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

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-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 имеют менее благоприятный прогноз течения ИБС, чаще госпитализируются в стационар, более длительное время являются нетрудоспособными на фоне низкого качества жизни.

Кроме того, в процессе 12-месячного проспективного наблюдения произошло снижение частоты госпитализации по поводу декомпенсации ХСН (ОШ 0,49; 95% ДИ 0,32 – 0,56; $p = 0,04$) среди пациентов группы В. Доказано влияние ω -3-ПНЖК в дополнение к стандартной медикаментозной терапии на сердечно-сосудистую летальность (рис. 12) и на суммарную частоту комбинированной конечной точки (рис. 13) пациентов, перенесших ИМ на фоне тяжелого коронарного атеросклероза.

Суточное мониторирование ЭКГ было проведено 87 пациентам группы А – стандартной медикаментозной терапии, что составило 69,04%, и 64 пациентам группы В – с назначением ω -3-ПНЖК в дозе 1000 мг/сут, 84,2% соответственно.

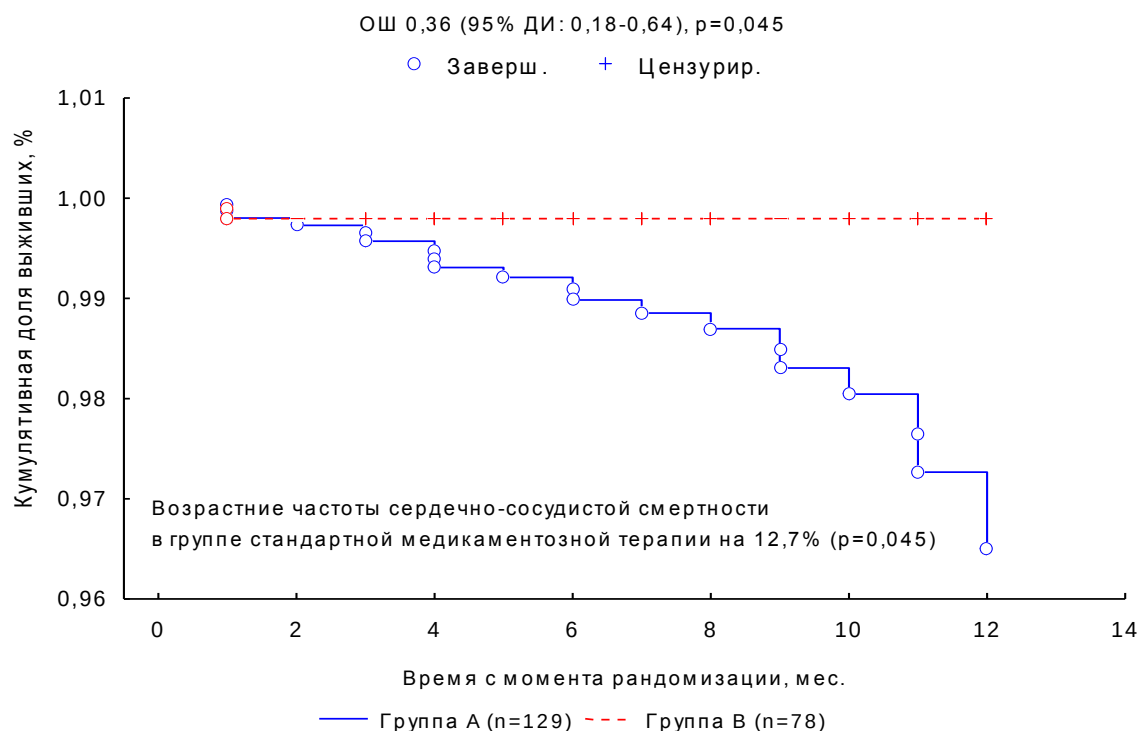


Рисунок 12. Влияние ω -3-ПНЖК в дополнение к стандартной медикаментозной терапии на выживаемость пациентов, перенесших ИМ на фоне тяжелого коронарного атеросклероза (по Каплану-Майеру)

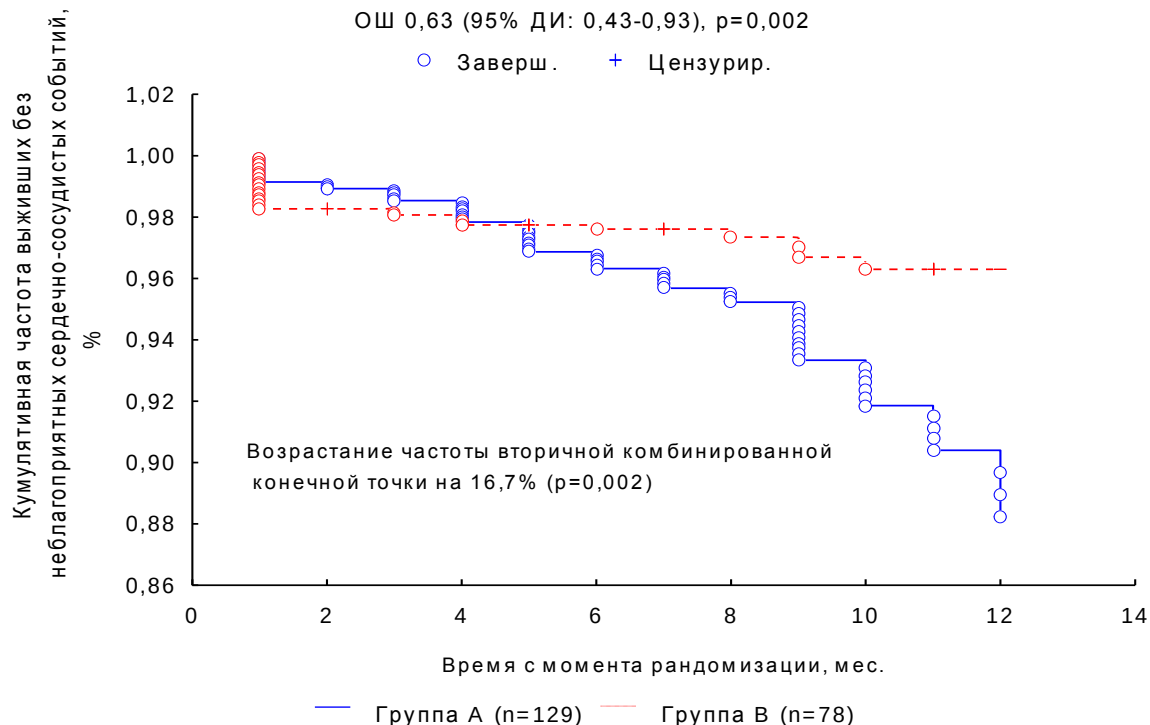


Рисунок 13. Влияние ω -3-ПНЖК в дополнение к стандартной медикаментозной терапии на суммарную частоту комбинированной конечной точки у пациентов перенесших ИМ на фоне тяжелого коронарного атеросклероза (кривые выживаемости по Каплану-Майеру)

Анализ результатов суточного мониторингирования ЭКГ подтвердил выраженный антиаритмический эффект ω -3-ПНЖК. Так, желудочковая экстрасистолия выше III градации по Lown в группе А со стандартной медикаментозной терапией регистрировалась в 66,7%, в группе В с дополнительным использованием ω -3-ПНЖК - в 34,4% ($p = 0,01$); предсердная экстрасистолия регистрировалась - в 77,1 и 60,9% соответственно ($p = 0,03$) (рис. 14).

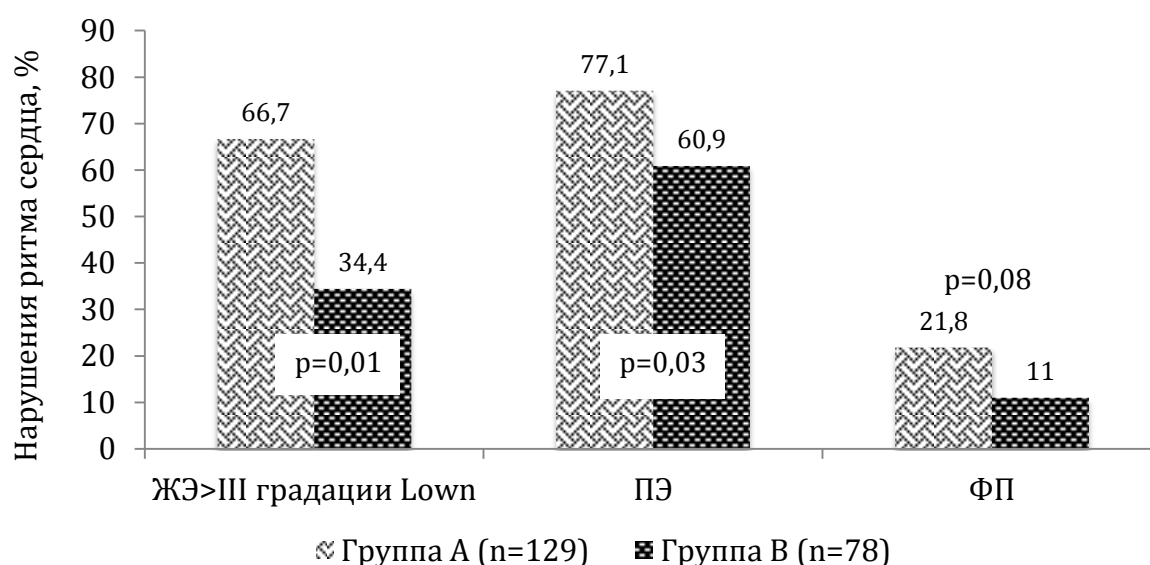


Рисунок 14. Частота развития нарушений ритма сердца по результатам суточного мониторингирования ЭКГ

Следовательно, представленные данные свидетельствуют о том, что антиаритмический эффект ω -3-ПНЖК является одним из основных патогенетических факторов этого препарата. Несомненно, это фармакодинамическое влияние ω -3-ПНЖК улучшает дальнейший прогноз больных после ИМ. Реализация антиишемического и метаболического плеiotропных эффектов ω -3-ПНЖК в группе больных с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла и соответственно большей электрической нестабильностью миокарда оказалась весьма благоприятной.

ЭхоКГ к концу первого года проведена 92 пациентам группы А со стандартной медикаментозной терапией и 69 пациентам группы В с

дополнительным назначением препаратов ω -3-ПНЖК (73,01% и 90,8%, соответственно, табл. 24).

Таблица 24

Влияние ω -3-ПНЖК на показатели внутрисердечной гемодинамики, физическую толерантность и качество жизни по данным 12-месячного проспективного наблюдения (Me [H_Q-L_Q])

Показатель	Группа А «Стандартная медикаментозная терапия» (n=129)	Группа В «Дополнительное использование ω -3- ПНЖК» (n=78)	p
ФВ ЛЖ, %	52,4 [46 – 57]	56,4 [49 – 63]	0,032
КСО, мл	82 [76 – 87]	73 [65 – 78]	0,04
КДО, мл	218,5 [186 – 247]	177,9 [146 – 200]	0,041
Тест 6-минутной ходьбы, м	295,2 [189 – 304]	336,5[298 – 254]	0,038
КЖ (SF-36), баллы	37,5 [36,3 – 38,7]	32,3 [30,2 – 34,4]	0,034
Частота эпизодов стенокардии в неделю	12,4 [8,7 – 15,2]	8,4 [4,6 – 11,]	0,05
Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем, КЖ – качество жизни.			

Установлено значимое ($p = 0,032$) улучшение фракции выброса ЛЖ на 7,1% в группе В – с применением ω -3-ПНЖК по сравнению с таковой в группе А – сравнения.

Одним из интегральных и достаточно надежных показателей функциональной адаптации пациента, а также маркера степени выраженности сердечной недостаточности является удобный в практическом применении тест 6-минутной ходьбы (рис. 15).

Анализ физической толерантности с использованием теста 6-минутной ходьбы показал существенное улучшение физической толерантности, проявившееся существенным возрастанием (на 12,3%, $p = 0,041$) дистанции 6-минутной ходьбы пациентами группы В – длительно принимавшим ω -3-ПНЖК. Действительно, дистанция ходьбы возросла с 166,2 до 336,5 метров, качество жизни улучшилось на 13,8 ($p = 0,03$), а недельная частота стенокардии сократилась на 47,6% ($p = 0,05$) по сравнению с группой А, пациенты которой находились на стандартной медикаментозной терапии.

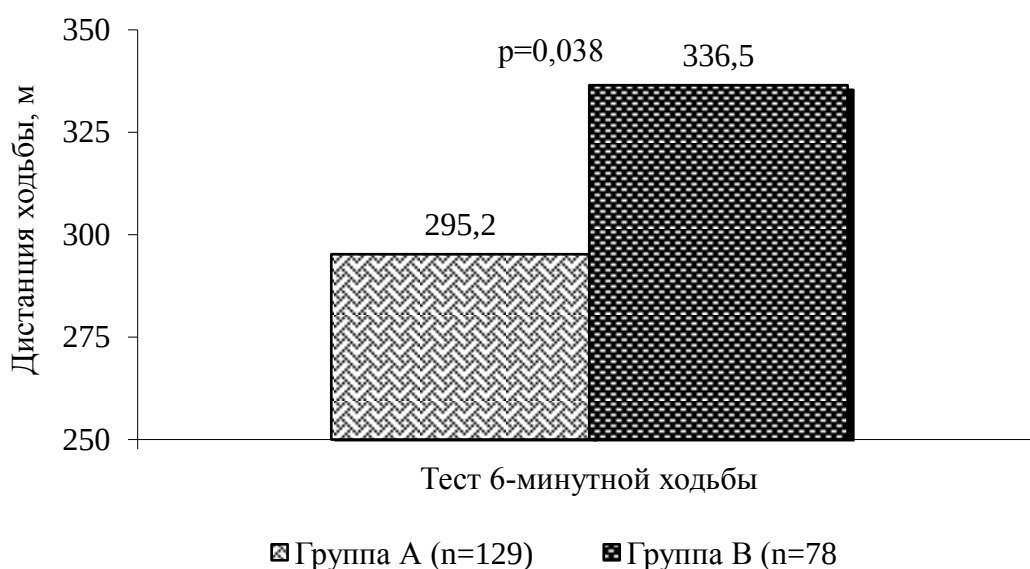


Рисунок 15. Влияние ω -3-ПНЖК на возрастание физической толерантности на 12,3% по данным 12-месячного проспективного наблюдения

Таким образом, 12-месячное применение ω -3-ПНЖК приводит к повышению физической толерантности на 12,3% и улучшению качества жизни на 13,8% ($p = 0,05$) у пациентов, перенесших ИМ, развившийся на основе многососудистого поражения коронарного русла, что может быть патогенетически обусловлено вазо- и кардиопротективными эффектами ω -3-ПНЖК, обеспечивавшими улучшение инотропной функции миокарда и показателей внутрисердечной гемодинамики ЛЖ.

Лучшие морфофункциональные показатели сердца, большая дистанция теста 6-минутной ходьбы, меньшая частота случаев декомпенсации ХСН являются своеобразными клинико-функциональными маркерами существенного регресса клинических симптомов сердечной недостаточности и в конечном счете лучшего качества жизни и выживаемости пациентов, перенесших ИМ.

Анализ влияния 12-месячной терапии ω -3-ПНЖК в процессе реабилитации больных, перенесших ИМ, показал достоверное ($p = 0,023$) снижение в крови (на 16,7%) содержания триглицеридов, однако по другим показателям, в частности по содержанию в крови общего ХС и атерогенного ХС ЛПНП, имелась лишь тенденция к их снижению (табл. 25).

Таблица 25

Оценка влияния 12-месячной курсовой терапии ω -3-ПНЖК на липидный спектр крови на амбулаторно-поликлиническом этапе наблюдения (Ме [НQ-LQ])

Показатель, ммоль/л	Группа А «Стандартная медикаментозная терапия» (n=129)	Группа В «Дополнительное использование ω -3-ПНЖК» (n=78)	p
ОХС	5,63 [5,1 – 5,8]	4,8 [4,5 – 5,1]	0,483
ХС ЛПНП	3,8 [3,67 – 3,93]	3,44 [3,03 – 3,75]	0,125
ХС ЛПВП	1,17 [1,01 – 1,3]	1,17 [1,03 – 1,3]	0,998
ТГ	1,8 [1,2 – 2,1]	1,5 [1,1 – 1,8]	0,023
Примечание. ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды.			

В связи с этим для адекватной коррекции атерогенной дислипидемии и достижения целевых уровней, прежде всего атерогенного ХС ЛПНП в соответствии с современными рекомендациями ООСН, РКО и РНМОТ, специалистов по

кардиосоматической реабилитации, целесообразно назначение ω -3-ПНЖК в комбинации с холестеринснижающими средствами первого ряда, например, со статинами

Полученные нами результаты свидетельствуют о безусловной пользе и перспективности применения ω -3-ПНЖК в комплексной терапии больных ИМ, коморбидным с метаболическим синдромом, 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, необходимость использования ω -3-ПНЖК становится очевидной. При этом реализация плеiotропного эффекта этих препаратов, на наш взгляд, объясняется не только гиполипидемическим их действием, но и мембраностабилизирующим, антиаритмическим и антиишемическим эффектами, что особенно актуально при раннем его назначении, в острой стадии ИМ – в стадии «борьбы за гибернирующий миокард». В конечном итоге, за счет сохранения большей массы жизнеспособного миокарда появляется и благоприятный эффект в постинфарктном периоде.

По результатам проведенного исследования длительное применение ω -3-ПНЖК на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации в когорте сложных пациентов, перенесших ИМсПСТ на фоне многососудистого стенозирующего атеросклероза КА, безопасно и эффективно, приводит к статистически значимому уменьшению на 8,6% ($p = 0,045$) летальности от сердечно-сосудистых причин, на 8,6% ($p = 0,030$) общей летальности. При этом расхождение кривых Каплана – Майера было достаточно значимым (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,18 – 0,64; $p = 0,045$). Кроме того, происходило улучшение качества жизни на 13,8% (37,5 vs 32,3 баллов) и повышение физической толерантности по данным теста 6-минутной ходьбы на 12,3% (295,2 vs 336,5 метров) по сравнению с группой А – оптимальной медикаментозной терапии. На

фоне терапии ω -3-ПНЖК прогрессирование сердечной недостаточности регистрировалось реже ($p = 0,05$) на 35,1%, реже возникала и необходимость в повторной госпитализации на 10,9% ($p = 0,04$) в связи с декомпенсацией ХСН.

Настоящее исследование показало главный эффект ω -3-ПНЖК – явное вазо- и кардиопротективное воздействие. В клинических исследованиях показано, что ω -3-ПНЖК не только влияют на симптомы коронарной и сердечной недостаточности, предотвращая в определенной мере клинические проявления декомпенсации сердечной недостаточности, но и воздействуют на другие патогенетические процессы. Использование ω -3-ПНЖК представляет собой принципиально новый подход к реабилитации больных ИМ, развившимся на фоне тяжелого многососудистого стенозирующего коронарного атеросклероза.

Таким образом, изучение влияния длительной (12 месяцев) профилактической терапии, направленной на контроль модифицируемых факторов высокого риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и летальности, а также эффективность применения ω -3-ПНЖК для вторичной профилактики ишемической дисфункции миокарда в процессе кардиореабилитации больных с СД 2-го типа, коморбидного с ИБС, ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ, после перенесенной эндоваскулярной коронарной реваскуляризации, установлено снижение ($p = 0,001$) кумулятивной вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у 70,5% пациентов, повышение физической толерантности на 12,3% ($p = 0,038$), качества жизни на 13,8% ($p = 0,03$), потребность в дорогостоящей повторной госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН сократилась на 10,9% ($p = 0,04$), при этом летальность от сердечно-сосудистых причин сократилась на 8,6% ($p = 0,045$).

Положительный эффект влияния дополненного назначения ω -3-ПНЖК к стандартной медикаментозной терапии демонстрируется в представленном клиническом примере.

Б о л ь н о й Л. 59 лет, поступил с диагнозом: ИБС. ИМсПST передний распространенный. Постинфарктный кардиосклероз (крупноочаговый боковой, от 2005 г.), острая сердечная недостаточность Killip I. Время «симптом-дверь» составило 4,5 часа (рис. 16).

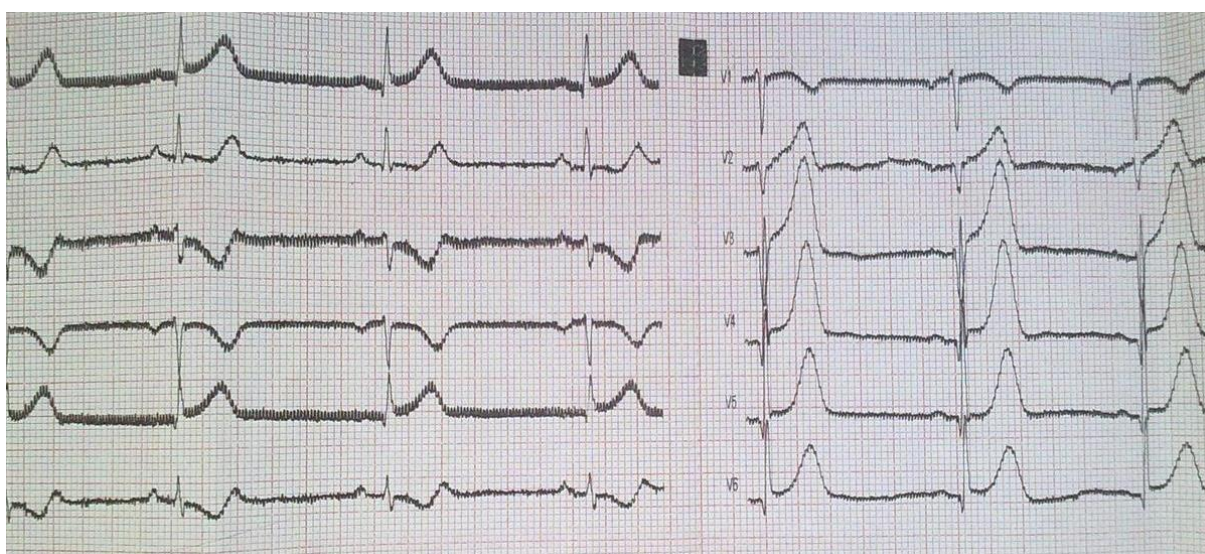


Рисунок 16. ЭКГ пациента «Л», 59 лет, крупноочаговый инфаркт миокарда передней стенки левого желудочка

На коронарографии выявлено многососудистое поражение коронарного русла – субтотальный стеноз ОА при левом типе коронарного кровотока, стеноз ПКА – 90%, передний распространенный инфаркт-обусловленный стеноз ПНА (рис. 17 А, Б, В, Г, Д). Выполнена баллонная ангиопластика со стентированием ПНА (рис. 8 Е, Ж, З).

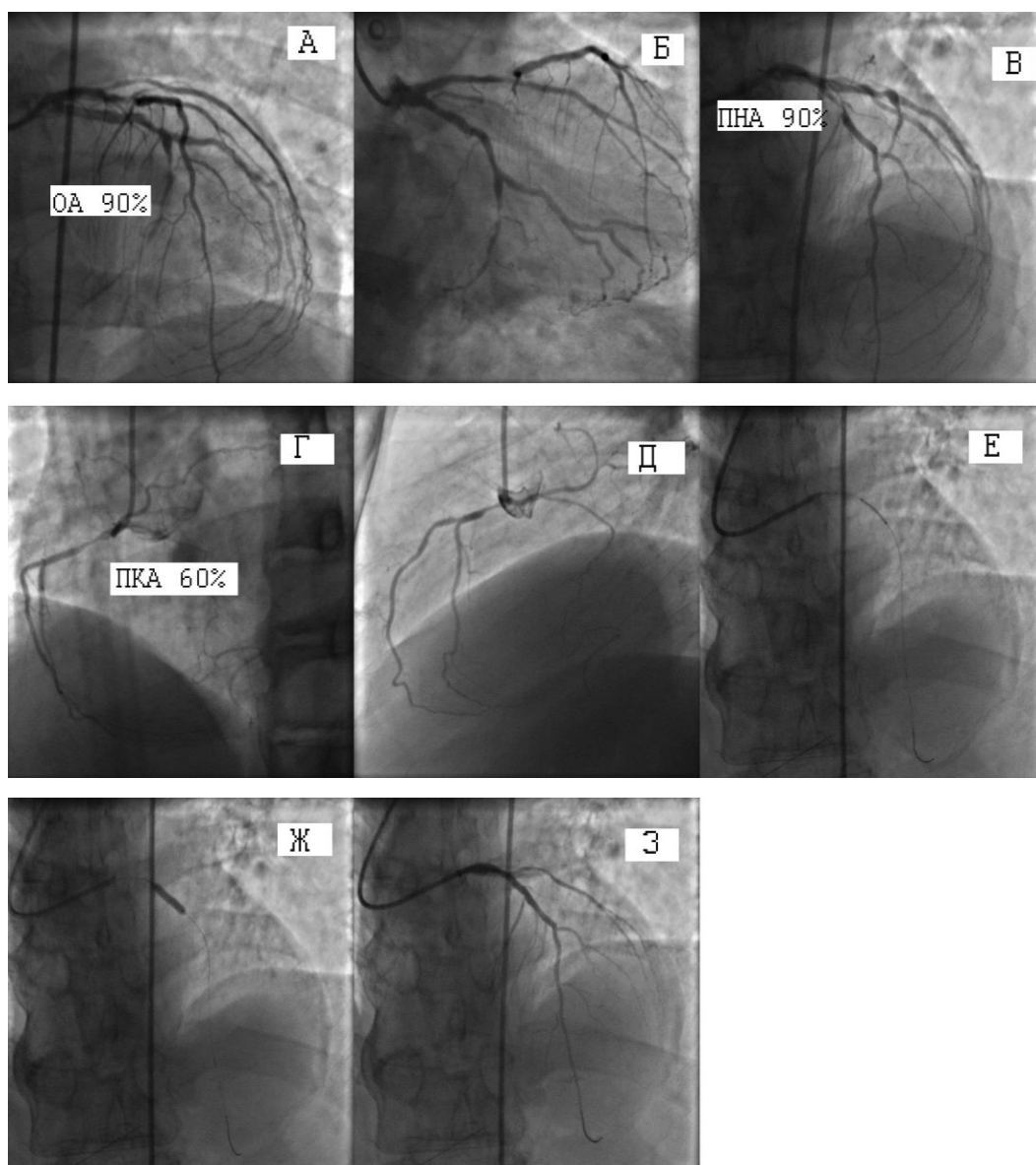


Рисунок 17. Клинический пример: больной Л., 59 лет, с крупноочаговым ИМ с подъемом сегмента ST, ЧКВ со стентированием ПНА при многососудистом поражении КА: субтотальный стеноз ОА (А), инфаркт-зависимый стеноз ПНА (Б, В), стеноз ПКА 60% (Г), успешная ангиопластика и стентирование ПНА (Д, Ж), окончательный ангиографический результат (З)

После проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства пациенту определены показания ко второму этапу реваскуляризации: ангиопластики со стентированием ОА и ПКА. После клинической стабилизации состояния пациента на фоне медикаментозной антиишемической терапии, включавшей β -блокаторы, ингибиторы АПФ, аспирин, статины, клопидогрель, а также дополнительного назначения препарата ω -3-ПНЖК в дальнейшем проводилась успешная реабилитация больного. ФВ ЛЖ составила исходно 45%, перед выпиской из клиники 47%.

ВЭМ-тест – положительный: на высоте пороговой нагрузки элевация сегмента ST до 2 мм при ТФН 75 Вт.

Рациональная профилактическая антиишемическая терапия в комбинации с приемом ω -3-ПНЖК в течение 11 месяцев позволила достичь стабильного клинического состояния: не возникло тяжелых приступов стенокардии на фоне постоянного приема препаратов и контролируемой физической нагрузки, отсутствовали признаки коронарной и сердечной декомпенсаций и нарушений ритма сердца. В настоящее время пациент ведет активный образ жизни. По данным ЭхоКГ регистрировалось возрастание ФВ ЛЖ до 55%, физическая толерантность через 11 месяцев после перенесенного ИМ стабильно сохранялась на уровне 70 Вт при хорошем (45 баллов) качестве жизни.

ГЛАВА 6. 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

Задачей исследования, представленного в данной главе, являлась 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.

Наряду с кардиальной симптоматикой у больных ИБС, отягощенной сердечной недостаточностью, имеет место и психосоматическая патология, связанная с расстройством адаптации к стрессовой ситуации, причиной которой являются манифестные проявления коронарной и хронической сердечной недостаточности. Частота выявления депрессивных расстройств у больных с ХСН оказалась выше, чем у лиц с ИБС без симптомов ХСН, и составляла, по данным разных авторов, от 20 до 40% [97, 136]. Психосоматические расстройства у больных ХСН включают в себя соматическую патологию, усиленную тревожными, тревожно-фобическими и депрессивными нарушениями [65, 73]. При этом невротические расстройства у больных ХСН снижают не только КЖ, но и социальную адаптацию пациентов, тем самым способствуют утяжелению клинического состояния.

В литературе есть единичные сообщения о возможности использования регулярных физических тренировок у больных ХСН, ассоциируемой с развитием депрессивного синдрома. Хотя является

доказанным факт, что программы физической кардиореабилитации повышают толерантность к нагрузкам, улучшают показатели липидного обмена, функцию эндотелия, уменьшают системное воспаление, препятствуют развитию психической депрессии, снижая в итоге общую и сердечно-сосудистую летальность более чем на 20% [184, 247].

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в программу психологической реабилитации, представлена в таблице 25. В соответствии с задачей исследования в программу 6-месячного проспективного клинически контролируемого наблюдения в параллельных группах вошло 88 пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, с ХСН в пределах II ФК по NYHA, представленных в двух группах. В группу А (n = 42) вошли пациенты, которым на фоне стандартной профилактической патогенетической терапии назначались контролируемые физические тренировки, в группу В (n = 46) включены пациенты, получавшие стандартную патогенетическую медикаментозную терапию.

Пациенты обеих групп не различались по основным клинико-демографическим показателям. Структура диагноза складывалась следующим образом: инфаркт миокарда с зубцом Q имели 52,4% в группе А с физическими тренировками и 47,8% в группе В – на стандартной медикаментозной терапии; постинфарктный кардиосклероз регистрировался более чем у 30% исследуемых пациентов обеих групп, сопутствующая артериальная гипертензия диагностировалась у большинства обследованных (90,5% и 86,9% соответственно) обеих групп (табл. 26).

Таблица 26

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа А «Физические тренировки» (n=42)	Группа В «Стандартная медикаментозная терапия» (n=46)	p
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 6-го месяца в группе А осуществление физических тренировок сопровождалось статистически достоверным увеличением на 54,5% дистанции по результатам теста 6-минутной ходьбы, составляя в среднем 335,7 метров, в то время как в группе В, пациенты которой получали лишь стандартную медикаментозную терапию, физическая толерантность возросла на 20,5%, с 219,3 метра до 264,5 метров ($p = 0,001$). Такие показатели, как частота приступов стенокардии и суточная потребность в нитроглицерине статистически достоверных различий между группами не имели.

К концу 6-месячного периода наблюдения были получены статистически достоверные более низкие показатели липидного спектра крови в группе А по сравнению с группой В. Так, общий холестерин в группе А на фоне физических тренировок снизился на

16,3% (с $6,25 \pm 0,21$ до $5,23 \pm 0,14$ ммоль/л), в группе В на фоне стандартной медикаментозной терапии – на 7,8% (с $6,21 \pm 0,12$ до $5,72 \pm 0,23$ ммоль/л), уровень триглицеридов – на 22,9% и 16,3% соответственно, уровень атерогенного ХС ЛПНП в обеих группах превышал целевые значения (в пределах $3,94 \pm 0,32$ ммоль/л и $3,88 \pm 0,27$ ммоль/л соответственно) на фоне некоторого дефицита ХС ЛПВП (в группе А – $0,93 \pm 0,23$ ммоль/л и в группе В – $1,07 \pm 0,23$ ммоль/л; уровень базальной гликемии колебался в пределах верхней физиологической нормы ($6,43 \pm 0,54$ ммоль/л и $6,84 \pm 0,39$ ммоль/л соответственно) (табл. 27).

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.

Таблица 27

Динамика клинических проявлений тяжести стенокардии и физической толерантности по данным 6-месячного проспективного наблюдения ($M \pm m$)

Показатель	Группа А «Физические тренировки» (n=42)		Группа В «Стандартная медикаментозная терапия» (n=46)		р 1-3	р 2-4
	До лечения	Через 6 месяцев	До лечения	Через 6 месяцев		
	1	2	3	4		
ТШХ, м	217,6±8,54	335,7±7,42	219,3±5,53	264,5±8,56	0,267	0,001
Потребность в нитроглицерине в сутки, табл.	0,9	0,3	0,8	0,7	1,000	0,180
Частота приступов стенокардии в сутки, кол-во	1,1	0,4	1,3	0,7	0,903	0,220
ОХС, ммоль/л	6,24±0,22	5,24±0,13	6,22±0,11	5,73±0,22	0,271	0,001
ТГ, ммоль/л	2.54±0.23	1.94±0.13	2.53±0.32	2.12±0.26	0.869	0.001
ХС ЛПНП, ммоль/л	4.13±0.22	3.94±0.32	4.14±0.35	3.88±0.27	0.878	0.207
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,14±0,15	0,93±0,23	1,08±0,13	1,07±0,23	0.049	0,002
Глюкоза крови натощак, моль/л	7,32±0,51	6,43±0,54	7,29±0,45	6,84±0,39	0,997	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 у 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 имелось нарушение сна, что соответствовало 17 и более баллам по шкале субъективной оценки качества сна. К тому же, согласно шкале MFI-20, у всех больных отмечалась состояние астении (более 12 баллов) по всем контрольным показателям, таким как общая, психическая, физическая астения.

Первый 3-месячный цикл с использованием предложенной модели физической реабилитации включал наблюдение 40 пациентов из группы А, что составило 95,2% от общего количества больных. К концу 6-месячного периода наблюдения в исследовании осталось 36 пациентов (85,7%). Причины прекращения физических тренировок, согласно опросу, были следующие: ухудшение состояния самочувствия ввиду прогрессирования ХСН, что привело к невозможности выполнять весь объем тренировок – 2 пациента, отсутствие мотивации из-за невозможности достижения видимых результатов – 1 пациент, 3 пациента не могли точно сформулировать причину отказа от физической реабилитации. Пациенты, отказавшиеся от проведения физических упражнений, были переведены на стандартную методику реабилитации и выведены из исследования (табл. 28).

Таблица 28

Результаты обследования пациентов с использованием оценочных шкал ($M \pm m$)

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		
1	2	3	4	5	6	7
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
Ролевое 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

Продолжение таблицы 28

1	2	3	4	5	6	7
Психическое здоровье (МН)	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

По итогам 6-месячного периода наблюдения программа с добавлением физических упражнений у больных ХСН показала свою клиническую эффективность (рис. 19).

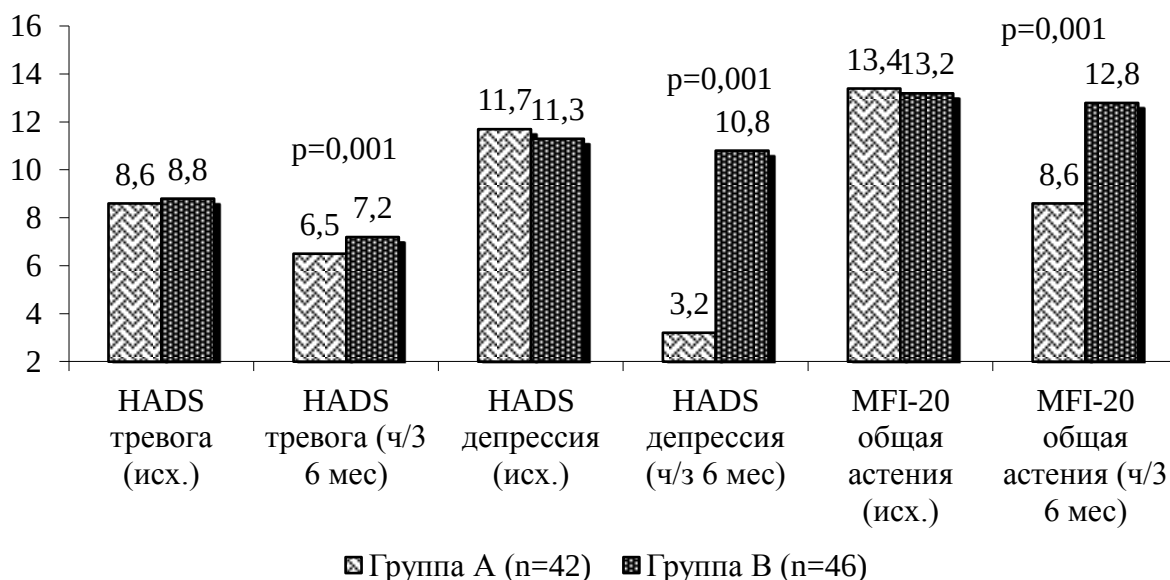


Рисунок 19. Влияние физических упражнений на результаты оценки по шкале HADS и MFI-20

Среди пациентов группы А регулярные физические упражнения обеспечивали уменьшение тревожно-депрессивной симптоматики в 85,7% (n = 36) случаев, в группе В – на фоне стандартной патогенетической медикаментозной терапии регресс тревожно-депрессивной симптоматики достигался 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 В – на 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 сопровождалось 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, несмотря на то, что показатель тревожности и депрессии по шкале HADS снизился, это 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 на фоне физических тренировок, в группе В на стандартной медикаментозной терапии – 18,2% пациентов. По результатам опроса, с использованием шкалы субъективной оценки сна, достигалось улучшение самооценки качества сна в группе А до 24,8 баллов, в группе В - до 18,8 баллов. Важным представляется тот факт, что в группе А физические тренировки сопровождались достоверным улучшением сна в сравнении с стандартной медикаментозной терапией в группе В ($p = 0,001$).

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, с улучшением на 65,59% в группе А с физическими тренировками и всего на 47,15% в группе В стандартной медикаментозной терапии. Дополнительно качество жизни было оценено в специфических опросниках: для больных ХСН – Миннесотский опросник. Были также получены хорошие результаты, характеризующие высокую социальную адаптацию больных ХСН при проведении у них физических тренировок в сравнении со стандартной патогенетической медикаментозной терапией.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что контролируемые физические тренировки у больных ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа на фоне умеренно выраженной ХСН –

II ФК по NYHA, обеспечивают существенное ($p = 0,001$) улучшение самооценки здоровья по данным шкалы HADS, шкалы MFI-20 и шкалы субъективной оценки нарушений сна, что сопровождается улучшением клинического течения ХСН, увеличением ($p = 0,001$) физической толерантности на 54,5% по дистанции ходьбы пройденного расстояния по результатам теста 6-минутной ходьбы, улучшением ФВ ЛЖ на 16,7% в сравнении с результатами группы стандартной медикаментозной терапии.

Полученные результаты вполне согласуются с общемировой тенденцией к увеличению интереса именно к немедикаментозным методам первичной и вторичной профилактики ИБС. И интерес этот заключается не только в улучшении прогноза, но и качества жизни пациентов. В данной главе продемонстрировано, что, несмотря на весь имеющийся на современном этапе развития медицинской науки арсенал манипуляций и препаратов, используемых для лечения пациентов с коморбидной патологией, в частности при ИБС, перенесенном ИМ, ассоциированном с СД 2-го типа, на фоне развития коронарной и сердечной недостаточности, качество жизни спустя 6 месяцев кардиореабилитации достоверно ниже, чем даже в острый период ИМ, на госпитальном этапе лечения. Это подтверждает давно известную истину о том, что лечение не болезни, а больного должно быть приоритетом врача-практика. В этом отношении кардиореабилитация пациентов с широким использованием контролируемых физических упражнений, применение которых малозатратно, общедоступно и, как показало проведенное исследование, эффективно, является одной из составляющих такого интегрального подхода к пациенту с ИБС, безусловно не менее важного, чем патогенетические средства медикаментозного воздействия. Это обуславливает необходимость как можно более широкого его внедрения в повседневную клиническую практику. И

если еще 50 лет назад основным методом лечения больного ИМ являлось его практически «насильственное обездвиживание» на длительный срок, то сегодня, в эпоху развития и использования высокотехнологичных методов лекарственного и манипуляционного воздействия, мы вновь убеждаемся в эффективности и безопасности физических тренировок пациентов, начиная практически с первого дня развития ИМ, их благоприятном влиянии не только на прогноз, но и на качество жизни и на удовлетворенность пациента жизнью.

Следовательно, полученные результаты проведенного исследования являются приоритетными и важными для клинической практики, по данным оценки эффективности модификации психосоциальных факторов риска с использованием длительных физических тренировок по индивидуализированным программам вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений при коморбидной патологии: ИБС, перенесенным ИМ, ассоциированным с СДЛ 2-го типа, на фоне умеренной сердечной недостаточности. Установлено, что такой психологический фактор риска, как жизнеспособность, определяет тесную взаимосвязь с частотой и тяжестью сердечно-сосудистых осложнений, являясь предиктором этих коронарных событий. Установлено, что коморбидной сердечно-сосудистой патологии исходно сопутствует низкая жизнеспособность ($11,9 \pm 1,1$ балла по тесту SF-36), часто являясь предвестником неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Длительные (6 месяцев) физические тренировки в группе А эффективно модифицировали поведенческие личностные факторы, определяя склонность пациентов к здоровому образу жизни: соблюдению диеты, контролю за весом тела, уровнем АД, ЧСС, контроль за уровнем холестерина и глюкозы крови, прекращению курения. Эти мероприятия обеспечивали хорошую ($p = 0,001$) социальную адаптацию, снижение тревоги (HADS) на 32,3% ($p =$

0,001). Общая и физическая астения (по шкале MFI-20) снижалась еще в большей степени, соответственно на 58,1% и 59,7% ($p = 0,001$). Качество жизни по данным Миннесотского опросника возрастало под влиянием физических упражнений на 29,4% ($p = 0,001$).

Таким образом, своевременная коррекция психосоциальных факторов риска даже с умеренным улучшением психологического профиля личности сопровождалась улучшением жизнеспособности, приводившей к улучшению переносимости физических нагрузок, повышению качества жизни и тем самым предотвращая необходимость в дорогостоящих госпитализациях.

ГЛАВА 7. 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

До 2007 г. вопрос об эффективности применения статинов в лечении ХСН ишемического генеза оставался открытым [51]. В ряде ретроспективных исследований, когортных наблюдений и анализов протоколов по принципу «случай–контроль» убедительно продемонстрировано, что статины могут существенно снижать риск прогрессирования сердечной недостаточности и предотвращать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [187, 255]. Получены данные о возможности улучшения прогноза больных ИБС на фоне развития сердечной недостаточности при назначении статинов. Обсуждается вопрос о том, что снижение уровня ХС ЛПНП является не единственным патогенетическим механизмом положительного влияния статинов [211]. Все больше значения придается плеiotропным эффектам этого класса лекарств. В двух солидных многоцентровых исследованиях, выполненных в последнее десятилетие, CORONA (Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure) и GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico) анализировалась эффективность статинов у больных ХСН [91, 154]. Она оказалась не оптимистичной.

В других исследованиях [87] применение препарата нового поколения – розувастатина в дозе 10 мг/сут также не приводило к заметному улучшению прогноза больных с сердечной

недостаточностью, хотя достоверно уменьшалась потребность в повторной госпитализации в связи с декомпенсацией сердечной недостаточности. Вместе с тем фактически всеми исследованиями подтверждалась высокая безопасность назначения розувастатина больным с явными симптомами сердечной недостаточности.

На основании полученных данных эксперты по этой проблеме рекомендуют: препаратом выбора у больных ИБС с риском развития или с уже развившейся ХСН может быть розувастатин в дополнение к оптимальной терапии сердечной недостаточности. Контроль безопасности не отличается у пациентов без симптомов ХСН. Что касается эффективности использования эзетимиба при реабилитации больных ИБС, то этот препарат сравнительно недавно введен в клиническую практику реабилитологии России [28]. И по оценке его клинической эффективности ведется накопление материала.

Задачей настоящего исследования являлась оценка эффективности длительной вторичной профилактики атерогенной дислипопроотеинемии синтетическими холестеринснижающими 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 числе 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 толщины 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). Максимальное стенозирование внутренней сонной артерии в исследуемых группах не превышал 40%. (табл. 29).

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 достоверное не различалось у пациентов обеих групп. При этом в каждой группе были больные с исходно более низким уровнем ХС ЛПНП ($< 2,5$ ммоль/л), лиц со значением ХС ЛПНП $< 2,0$ ммоль/л не было (рис. 20).

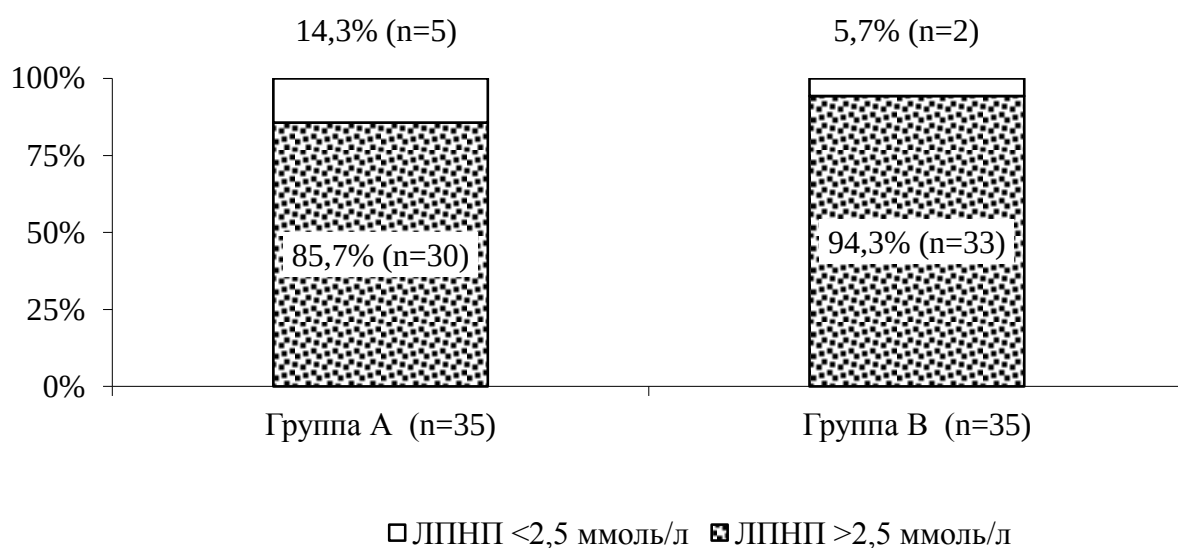


Рисунок 20. Доля больных с исходно низким($< 2,5$ ммоль/л) уровнем ХС ЛПНП ($p = 0,426$)

Таблица 29

Основная клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (M±m)

Показатель	Группа А «Розувастатин+ эзетимиб» (n=35)	Группа В «Розувастатин» (n=35)	Р
1	2	3	4
Возраст, лет	61,8±8	59,1±7,9	0,160
Мужской/женский пол, n (%)	18 (51,4%) /17 (48,6%)	19 (54,3%) /16 (45,7%)	0,777
Курение, n (%)	16 (45,7%)	17 (48,6%)	0,777
Артериальная гипертензия, n (%)	34 (97,2%)	32 (91,4%)	0,137
ИМ, n (%)	6 (17,1%)	4 (11,4%)	0,308
Стенокардия, n (%)	17 (48,6%)	14 (40,0%)	0,319
ОНМК, n (%)	3 (8,6%)	2 (5,7%)	1,000
ИМТ, кг/м ²	28,6±3,7	27,7±3,6	0,306
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,83±0,83	3,94±0,48	0,549
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,48±0,54	1,51±0,29	0,326
ТГ, ммоль/л	3,66±1,84	3,23±0,94	0,222
КФК, Е/л	137,4±46,7	129,8±33,4	0,436

Продолжение таблицы 29

1	2	3	4
АсАТ, Е/л	28,9±14,4	28,5±8,5	0,888
АлАТ, Е/л	32,7±19,5	29,4±14,3	0,423
ТИМ, мм	1,03±0,27	1,12±0,34	0,224
ФВ, %	54,5±6,3	52,7±4,8	0,183
Антиагреганты, п (%)	13 (37,1%)	12 (34,3%)	0,768
β-блокаторы, п (%)	28 (80,0%)	25 (71,4%)	0,188
Антагонисты кальция, п (%)	11 (31,4%)	10 (28,6%)	0,756
ИАПФ, п (%)	23 (65,7%)	18 (53,3%)	0,114
БРА, п (%)	5 (14,3%)	3 (8,6%)	0,258
Диуретики, п (%)	10 (28,6%)	11 (31,4%)	0,756
Нитраты, п (%)	3 (8,6%)	2 (5,7%)	0,566
Сахароснижающие препараты	28 (80,0%)	30 (85,7%)	0,751
Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИМТ – индекс массы тела, ХС ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ХС ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, СРБ – С-реактивный белок, КФК – креатининфосфокиназа, АсАТ - аспаратаминотрансфераза, АлАТ – аланинаминотрансфераза, ТИМ – толщина интима-медиа, ФВ – фракция выброса, ИАПФ – ингибиторы АПФ, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ИМ – инфаркт миокарда.			

Оценка динамики уровня липопротеинов и триглицеридов плазмы крови в ходе исследования

Статистически достоверное снижение ХС ЛПНП в обеих группах произошло уже к концу первого месяца приема препаратов, 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 комбинированной терапии розувастатином и эзетимибом наблюдалось выраженное снижение уровня ХС ЛПНП в течение 3 месяцев приема препаратов, однако в дальнейшем средние значения показателя существенно не отличались. Достоверное преимущество комбинированной терапии розувастатином и эзетимибом было получено к концу 3-го месяца наблюдения и сохранялось до окончания исследования (табл. 30).

Таблица 30

Динамика средних значений ХС ЛПНП в плазме крови (ммоль/л) ($M \pm m$)

Группа	Исх.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	p 12 мес.
Группа А «Розувастатин+ эзетимиб» (n=35)	3,75 ±0,83	2,55 ±1,00 #	2,10 ±0,61 #	2,04 ±0,60	1,84 ±0,57	0,039
Группа В «Розувастатин» (n=35)	3,94± 0,48	2,73± 0,58 #	2,47 ±0,77 *	2,39 ±0,63 *	2,39 ±0,80 *	
Примечание. * p<0,05 для различий между группами; # p<0,05 для различий с предыдущим значением.						

Наиболее выраженное снижение ХС ЛПНП (медиана – более 50%) произошло в группе А (розувастатин+эзетимиб) к 12-му месяцу исследования (рис. 21). 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.

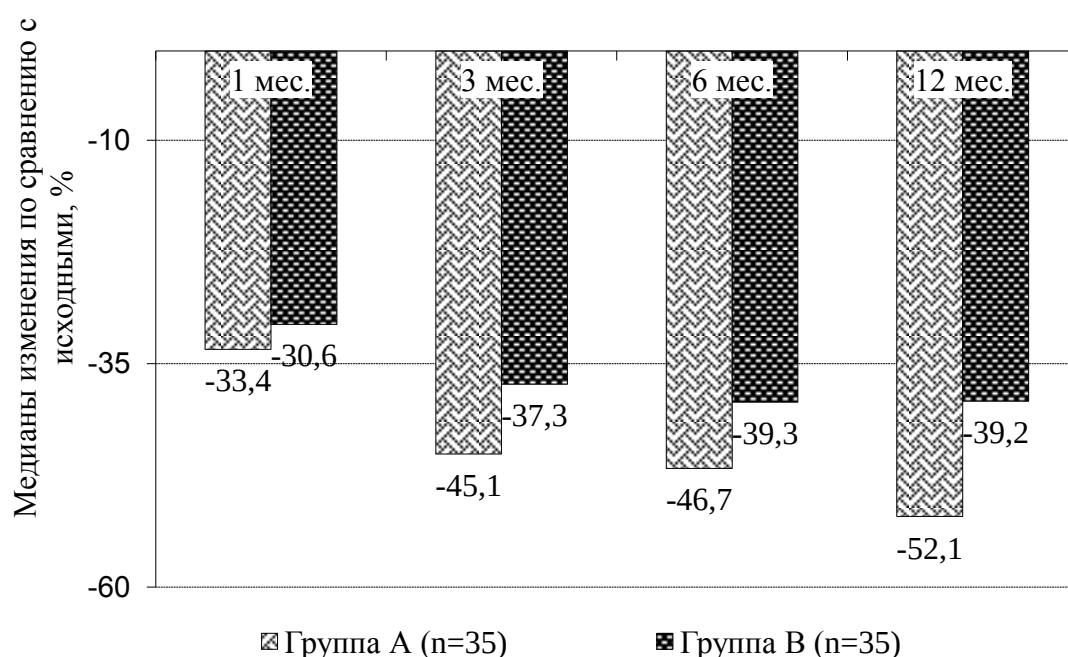


Рисунок 21. Медианы изменения уровня ХС ЛПНП по сравнению с исходным значением

Доля больных, достигших уровня ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л, представлена на рис. 22. При использовании комбинированной гиполипидемической терапии (группа А) доля пациентов, достигших целевого значения этого критерия, была выше, чем в группе изолированной терапии (группа В), и составила к концу 12-го месяца 77,1% против 57,1% соответственно ($p > 0,05$), но в то же время статистически достоверного различия по данному показателю достигнуто не было.

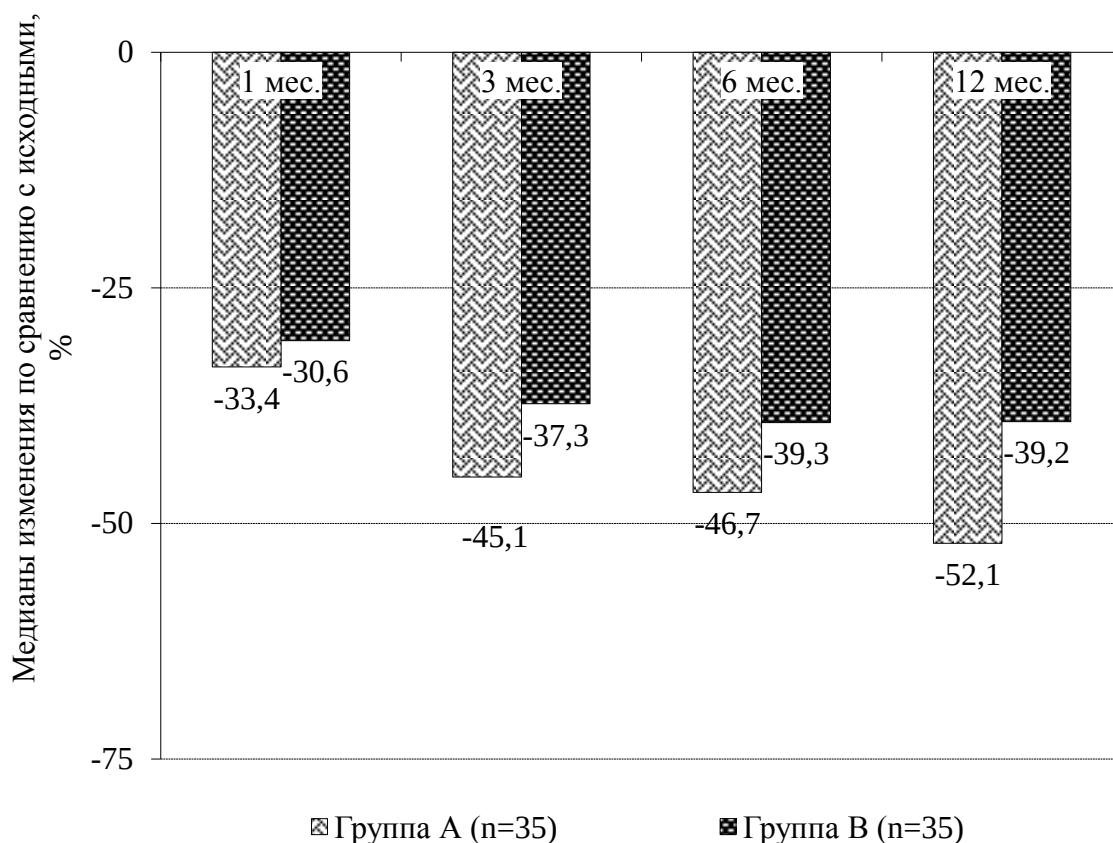


Рисунок 22. Доля больных с ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л ($p > 0,05$)

В сроки 3, 6 и 12 месяцев не было получено статистически достоверного увеличения концентрации ХС ЛПВП в плазме крови как внутри групп, так и при сравнении исследуемых групп между собой. 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%. Но указанные изменения также были статистически незначимы как при сравнении с исходным значением уровня ТГ, так и при сравнении групп между собой на момент окончания исследования (табл. 31).

Таблица 31

Динамика средних значений ХС ЛПВП и ТГ в плазме крови (ммоль/л)
($M \pm m$)

Группа	Исх.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	Δ % 12 мес.	p 12 мес.
ХС ЛПВП						
Группа А «Розувастатин+ эзетимиб» (n=35)	1,48 ±0,54	1,50 ±0,39	1,49 ±0,60	1,53 ±0,42	+ 3,5	0,646
Группа В «Розувастатин» (n=35)	1,51 ±0,29	1,48 ±0,47	1,52 ±0,80	1,49 ±0,32	– 0,9	
ТГ						
Группа А «Розувастатин+ эзетимиб» (n=35)	2,42 ±1,21	2,06 ±0,77	1,99 ±0,56	2,03 ±0,67	– 15,8	0,532
Группа В«Розувастатин » (n=35)	2,13 ±0,55	1,99 ±0,42	1,92 ±0,51	1,95 ±0,54	– 8,9	
Примечание. * p<0,05 для различий между группами; # p<0,05 для различий с предыдущим значением.						

Динамика уровня СРБ в ходе исследования

Достоверные изменения – уменьшение значений показателя от исходного значения – отмечены 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) (табл. 32).

Таблица 32

Динамика уровня СРБ в плазме крови (мг/л) (Ме [НQ-LQ])

Группа	Исх.	6 мес.	р 6 мес.	12 мес.	Δ % 12 мес.	р 12 мес.
Группа А «Розувастатин+ эзетимиб» (n=35)	3,2 [2,0 – 7,0]	3,3 [1,8 – 6,0]	0,541	2,2 [1,3 – 4,7] *	– 31,25	0,036
Группа В «Розувастатин» (n=35)	3,6 [1,6 – 5,2]	3,4 [2,1 – 4,1]		3,1 [2,3 – 5,2]	– 13,89	
Примечание. * p<0,05 для различий с предыдущим значением.						

Динамика толщины комплекса интима-медиа внутренней сонной артерии

Как показали полученные результаты, ни один из режимов гиполипидемической терапии не сопровождался уменьшением КИМ сонных артерий (табл. 33).

Таблица 33

Динамика толщины комплекса интима-медиа сонной артерии (M±m)

Группа	Правая сонная артерия, мм			Левая сонная артерия, мм		
	Исх.	Через 12 мес.	р	Исх.	Через 12 мес.	р
Группа А «Розувастатин+ эзетимиб» (n=35)	1,03 ±0,27	1,01 ±0,25	0,68	1,13 ±0,29	1,12 ±0,34	0,89
Группа В «Розувастатин» (n=35)	1,12 ±0,34	1,18 ±0,29	0,23	1,27 ±0,34	1,29 ±0,23	0,77

Дополнительно был проведен анализ динамики КИМ у больных, достигших целевого значения ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л, где также не было получено статистически достоверных различий в обеих группах (табл. 34).

Таблица 34

Динамика толщины комплекса интима-медиа сонной артерии у больных достигших целевого значения ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л ($M \pm m$)

Группа	Правая сонная артерия, (мм)			Левая сонная артерия, (мм)		
	Исх.	Через 12 мес.	p	Исх.	Через 12 мес.	p
Группа А «Розувастатин+ эзетимиб» (n=35)	1,07 ±0,28	1,06 ±0,29	0,80	1,17 ±0,31	1,15 ±0,32	0,79
Группа В «Розувастатин» (n=35)	1,08 ±0,30	1,06 ±0,39	0,57	1,21 ±0,32	1,15 ±0,35	0,27

Частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Общее количество неблагоприятных сердечно-сосудистых событий к 12-му месяцу исследования у пациентов группы А (розувастатин+эзетимиб) и группы В (розувастатин) изолированной гиполипидемической терапии представлено в табл. 35. На момент окончания исследования группы статистически достоверно не отличались как по общему количеству неблагоприятных цереброваскулярных событий (14,3 и 20,0% соответственно, $p = 0,751$), так и по их составляющим, таким как летальные исходы (2,9 и 5,7% соответственно, $p = 1,000$), нефатальные инфаркты миокарда (8,6 и 14,3% соответственно, $p = 0,707$), инсульты (2,9 и 5,7% соответственно, $p = 1,000$).

Таблица 35

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события на момент окончания исследования

Показатель	Группа А «Розувастатин» (n=35)	Группа В «Розувастатин+ эзетимиб» (n=35)	р
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
Примечание. ИМ – инфаркт миокарда.			

Кривые выживаемости пациентов обеих групп без развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий Каплана – Майера в сроке наблюдения 12 месяцев представлены на рис. 23.

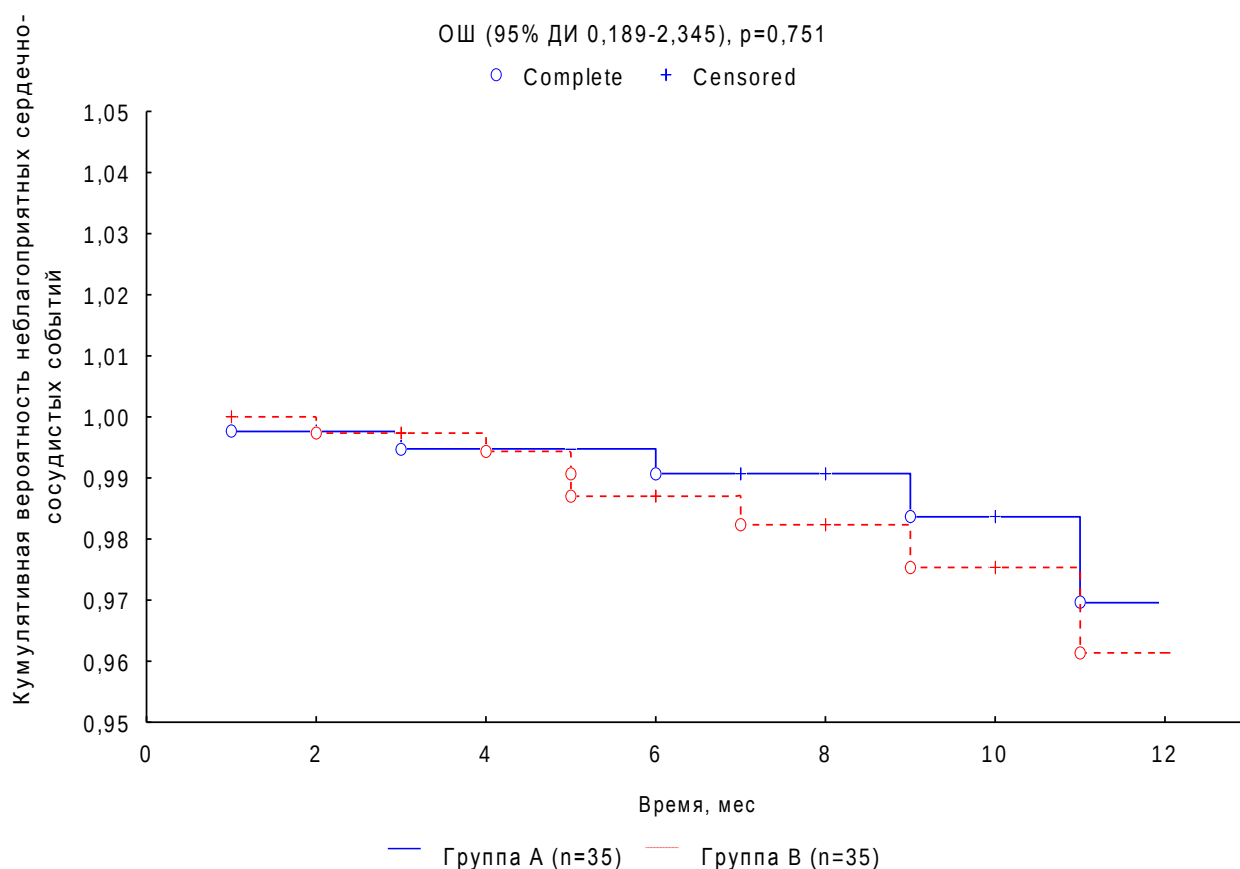


Рисунок 23. Выживаемость больных ИБС без развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (по Каплану – Майеру) на комбинированной терапии розувастатином и эзетимибом

Случаи госпитализаций пациентов к 12-му месяцу наблюдения

В обеих группах преобладали госпитализации, обусловленные заболеваниями сердечно-сосудистой системы, и составили для группы А (розувастатин+эзетимиб) - 14,3%, для группы В (розувастатин) – 40% ($p = 0,032$). Госпитализации, обусловленные декомпенсацией ХСН, составили 5,7 и 14,4%, соответственно, но статистически достоверной разницы получено не было ($p = 0,699$). 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. 24, 25).

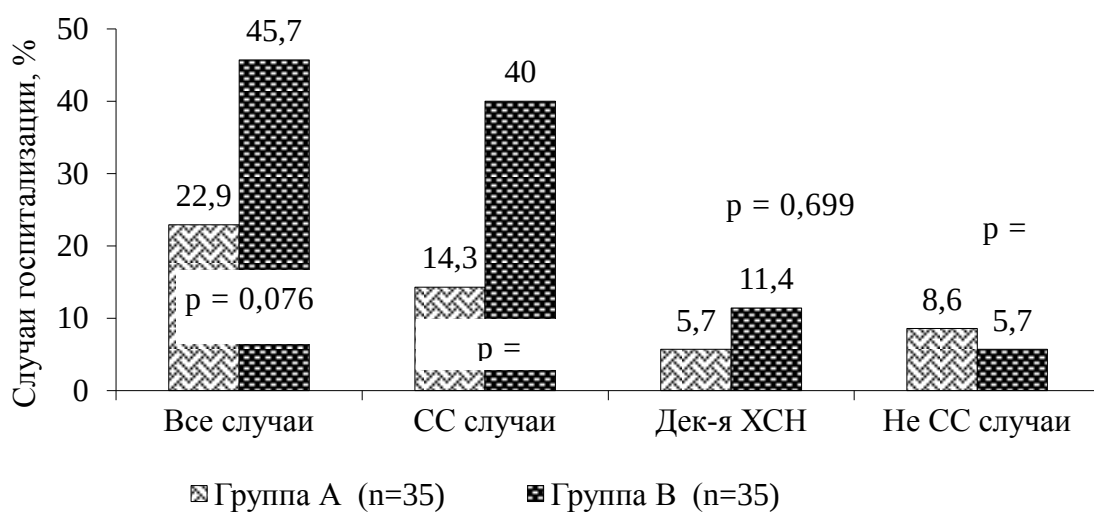


Рисунок 24. Все случаи госпитализаций пациентов к 12-му месяцу наблюдения

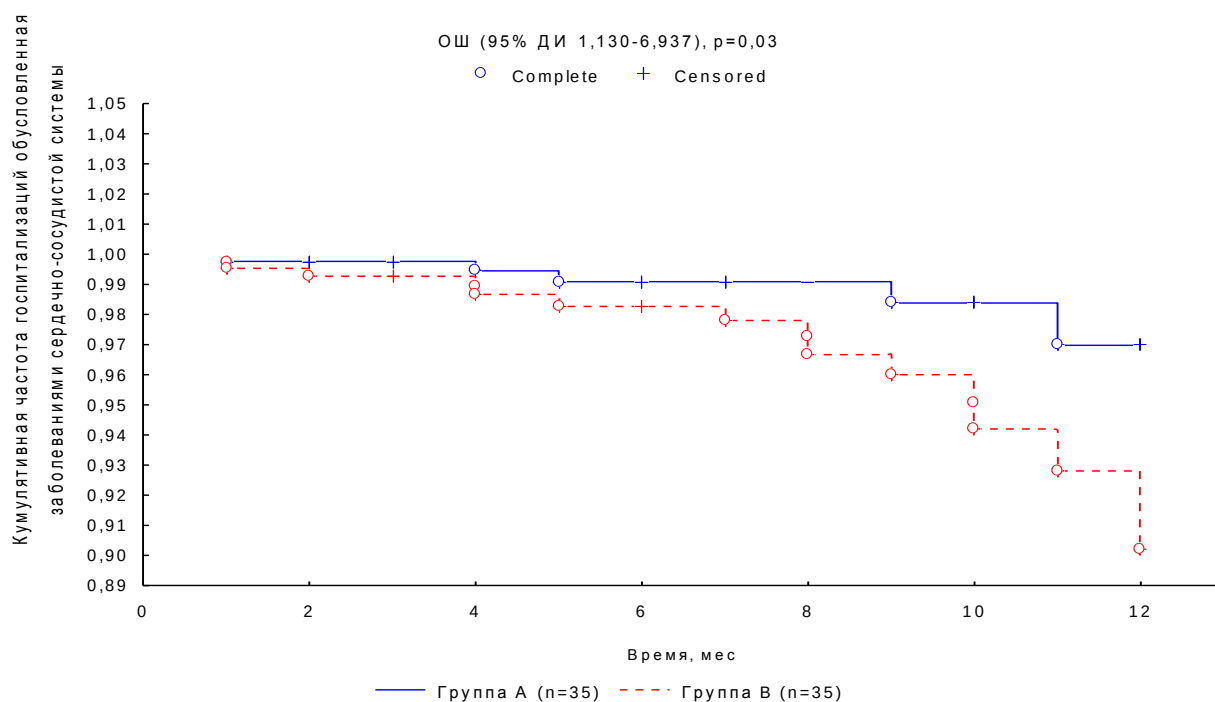


Рисунок 25. Кривые выживаемости без повторных госпитализаций, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы, по Каплану – Майеру

Таким образом, проведенное исследование показало, что в группе больных старше 40 лет с клиникой умеренной хронической сердечной недостаточности 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 ($p = 0,039$) в крови уровня ХС ЛПНП на 23,2%, уменьшению количества госпитализаций, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы, на 64,3%.

На фоне проводимой профилактической терапии дислипидемией регистрировались сердечно-сосудистые осложнения, не было получено статистически достоверного снижения количества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне использования комбинации розувастатина и эзетимиба в сравнении с монотерапией розувастатином (14,3% vs 20%, $p = 0,751$), но достоверно

установлено снижение потребности в госпитализациях, обусловленных коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы с СД 2-го типа (14,3% vs 40%, $p = 0,032$). Причина этого не вполне ясна. Так, по данным литературы, при снижении уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л снижается на 20% риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [158, 227].

Однако нельзя не принимать во внимание, что исследуемая когорта больных представлена пациентами с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа, с исходно более выраженными нарушениями липидного обмена и меньшей эффективностью классических гиполипидемических препаратов, таких как статины. Вышеуказанная проблема диктует необходимость поиска новых, в том числе комбинированных медикаментозных воздействий на липидный спектр у таких пациентов. Иногда при этом у отдельных препаратов выявляются дополнительные плеiotропные эффекты, которые нельзя объяснить прямым гиполипидемическим действием, например, снижение прогрессирования диабетической ретинопатии, нефропатии и ампутации стопы по причине диабета при назначении фенофибрата. В этом аспекте применение препаратов, ингибирующих абсорбцию холестерина, возможно, сулит меньшие «плеiotропные» выгоды, учитывая локальность воздействия таковых, однако, по данным последних исследований, представитель этого класса препаратов – эзетимиб - способствует улучшению функции почек, снижению инсулинорезистентности, что особенно важно для пациентов с нарушением углеводного обмена.

Розувастатин в качестве «базового» гиполипидемического препарата в проведенном нами исследовании был выбран ввиду выраженного холестеринснижающего эффекта на фоне гидрофильности молекулы, тогда как наиболее «агрессивный» липофильный аторвастатин имеет возможность оказывать тормозящее влияние на

процессы внутриклеточной передачи сигнала инсулина, приводя к снижению экспрессии транспортера глюкозы через мембрану клетки ГЛЮТ-4 и дисрегулируя ГЛЮТ-1 в жировой ткани, что вызывает снижение инсулинозависимого транспорта глюкозы в клетку, снижение чувствительности к инсулину в конечном итоге может способствовать возникновению нарушений толерантности к глюкозе. Конечно, это ни в коей мере не обосновывает как некое отдельное «противопоказание» к назначению липофильных статинов пациентам с ИБС на фоне СД, учитывая имеющуюся на сегодняшний день колоссальную доказательную базу улучшения прогноза при их применении. Это послужило аргументом только лишь в выборе именно розувастатина в нашем исследовании.

Полученный дополнительный положительный результат от назначения эзетимиба особенно ценен тем, что получен именно у пациентов, страдающих СД 2-го типа, безусловно,отягощающего течение ИБС, коронарного атеросклероза и сердечной недостаточности.

ГЛАВА 8. 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

Задачей настоящего раздела работы было изучение клинико-экономической эффективности комплексной кардиореабилитации 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 препаратами ω -3-ПНЖК (Патент РФ № 2554756).

Ограниченные объемы финансирования бюджетно-страховой системы здравоохранения в настоящее время вызывают необходимость внедрения в практическое здравоохранение специальных методик, направленных на рационализацию лечебных мероприятий. Одной из таких методик является экономический анализ, представляющий оценку экономической целесообразности применения различных медицинских технологий. Использование результатов экономических исследований в условиях клинической практики предполагает выбор оптимальных с клинической и экономической точек зрения технологий для конкретного пациента [63].

Одной из областей современного здравоохранения, характеризующихся высокой медико-социальной значимостью, являются болезни системы кровообращения, в частности, ИБС – инфаркт миокарда. Высокая распространенность, смертность и

инвалидизация, связанная с ИБС, обуславливает поиск новых рациональных методов диагностики и лечения этого заболевания. Оптимизация подходов к реабилитации больных ИМ является важной медицинской и экономической задачей. Необходимо определение пределов применения дорогостоящих препаратов с позиций анализа «затраты – эффективность» [41].

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $63,5 \pm 14,8$ лет (от 37 до 78 лет). Большинство пациентов – мужского пола, активные курильщики, перенесшие ранее коронарную реваскуляризацию (операцию коронарного шунтирования или чрескожное коронарное шунтирование) и имевшие клинику артериальной гипертензии (табл. 36).

Пациенты обеих групп на момент включения в исследование получали одинаковую стандартную базовую медикаментозную терапию по поводу перенесенного ИМ. Препараты назначались в индивидуально подобранных дозировках, с учетом наличия показаний и противопоказаний. Эфиры ω -3-ПНЖК до включения в исследование в группе В принимали 33,9% пациентов, после рандомизации отмена препаратов у данной группы не проводилась (табл. 37).

Большая часть пациентов ($>50\%$) исследуемых групп являлась работающими и пенсионерами. Безработные и инвалиды составляли не более 10% от общего количества больных (табл. 38).

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа А «ω-3-ПНЖК +тренировки в дополнение к стандартной терапии» (n=53)	Группа В «Стандартная терапия» (n=57)	р
Мужской/ женский пол, n (%)	33 (62,3%) / 20 (37,7%)	38 (66,7%) / 19 (33,3%)	0,777
Возраст, лет	57,5±6,3	56,9±7,1	0,641
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	53 (100%)	57 (100%)	1,000
Первичный ИМ, n (%)	41 (77,4%)	42 (73,7%)	0,881
Повторный ИМ, n (%)	12 (22,6%)	15 (26,3%)	0,881
КШ в анамнезе, n (%)	6 (11,3%)	5 (8,8%)	0,899
ЧКВ в анамнезе, n (%)	28 (52,8%)	31 (54,4%)	0,978
СД 2-го типа, n (%)	53 (100%)	57 (100%)	1,000
Курение, n (%)	42 (79,2%)	50 (87,7%)	0,346
Артериальная гипертензия, n (%)	51 (96,2%)	56 (98,2%)	0,949
Примечание: ИМ – инфаркт миокарда, КШ – аортокоронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, СД 2-го типа – сахарный диабет 2-го типа.			

Таблица 37

Медикаментозная терапия на момент включения пациентов в исследование

Лекарственные препараты	Группа А « ω -3-ПНЖК +тренировки в дополнение к стандартной терапии»(n=53)	Группа В «Стандартная терапия»(n=57)	p
β -адреноблокаторы	52 (98,1%)	55 (96,5%)	0,949
Ингибиторы АПФ	50 (94,3%)	54 (94,7%)	0,743
Антиагреганты	53 (100%)	57 (100%)	1,000
Антикоагулянты	5 (9,4%)	6 (10,5%)	0,899
Нитраты	24 (45,3%)	27 (47,4%)	0,872
Статины	52 (98,1%)	57 (100%)	0,971
Метаболические препараты	7 (13,2%)	9 (15,8%)	0,910
Диуретики	18 (34,0%)	21 (36,8%)	0,908
Блокаторы кальциевых каналов	12 (22,6%)	14 (24,6%)	0,990
Сахароснижающие препараты	46 (86,8%)	55 (96,5%)	0,138
Препараты ω -3-ПНЖК	53 (100%)	18 (33,9%)	0,001
Примечание. β -адреноблокаторы – бета-адреноблокаторы, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ω -3-ПНЖК – омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.			

Социально-экономическая характеристика пациентов

Показатель	Группа А « ω -3-ПНЖК +тренировки в дополнение к стандартной терапии» (n=53)	Группа В «Стандартная терапия» (n=57)	p
Работающие пациенты	32 (60,4%)	34 (59,6%)	0,907
Безработные пациенты	2 (3,8%)	3 (5,3%)	0,934
Пенсионеры	17 (32,1%)	18 (31,6%)	0,882
Инвалиды	2 (3,8%)	2 (3,5%)	0,993

Анализ отдаленных результатов (12 месяцев) 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). Общее 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 то время как в группе В летальность составила 36,8% (p = 0,039) (рис. 26).

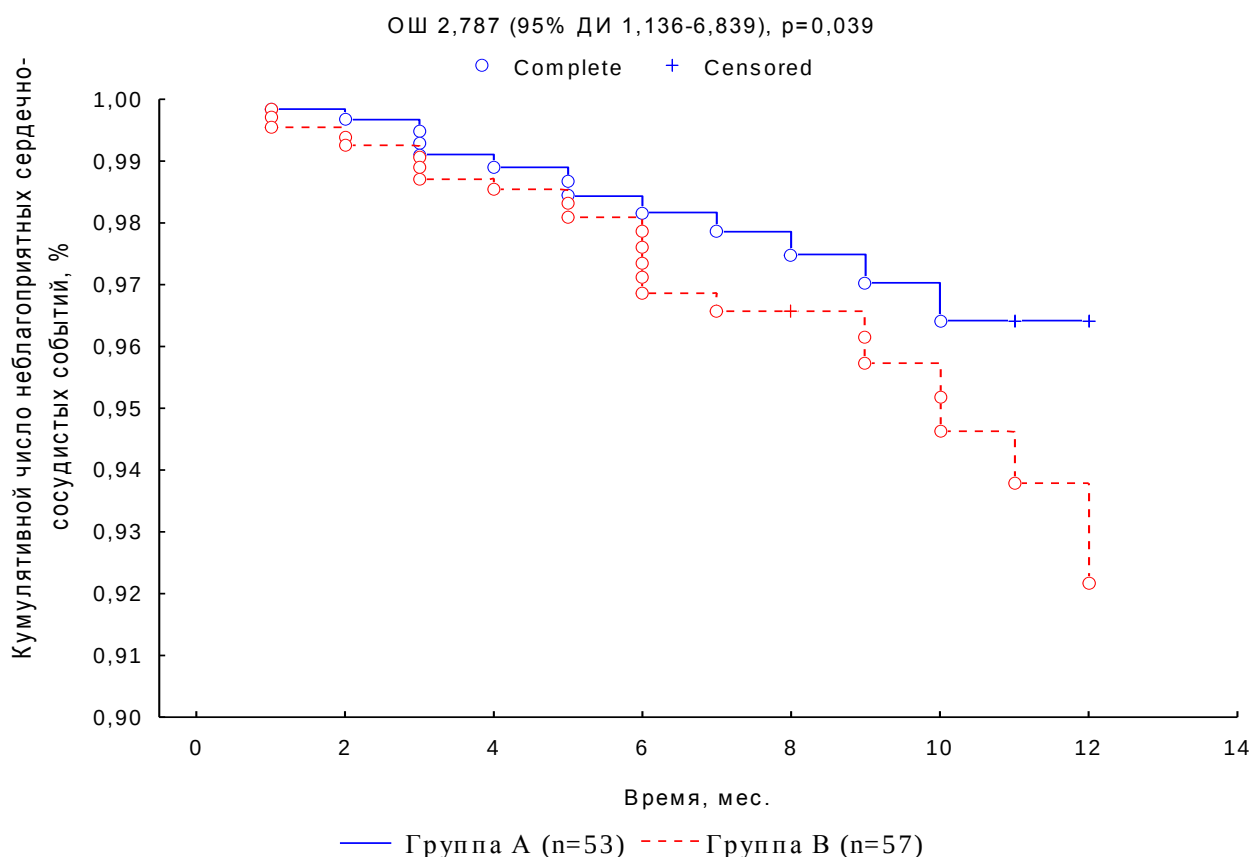


Рисунок 26. Кривые выживаемости Каплана–Майера кумулятивных вероятностей неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая летальность и повторные госпитализации

По результатам наблюдения установлено улучшение функционального состояния пациентов в группе А. Это проявлялось статистически достоверным снижением функционального класса стенокардии напряжения (увеличение доли больных с I ФК на 50% по сравнению с исходным значением) под влиянием физических тренировок. Кроме того, имелись различия между исследуемыми группами по таким показателям, как снижение частоты приступов стенокардии в неделю на 60,5% ($p = 0,001$) и меньшая потребность в нитроглицерине на 72,2% ($p = 0,001$) (табл. 38).

По данным ЭхоКГ выявлено, что в группе А (физические тренировки на фоне приема ω -3-ПНЖК) обеспечивалось достоверное ($p = 0,001$) увеличение на 21,9% фракции выброса левого желудочка и

снижение на 12,3% конечного систолического объема левого желудочка (табл. 39).

Кроме того, в группе А (физические тренировки на фоне приема ω -3-ПНЖК) выявлено антиатерогенное и гипогликемическое действие предложенной методики комплексной кардиореабилитации больных ишемической болезни сердца, отягощенной клиникой хронической сердечной недостаточности, на фоне сахарного диабета 2-го типа с использованием интервальных физических тренировок в комплексе с вторичной медикаментозной профилактикой статинами и препаратами ω -3-ПНЖК (Патент РФ № 2554756). Отмечено снижение уровня общего холестерина на 18,9% ($p = 0,001$) и уровня гликированного гемоглобина на 13,9% ($p = 0,001$) по сравнению с исходным периодом в группе В стандартной терапии. Диагностировалось снижение ХС ЛПНП и ТГ, а также увеличение на 9,6% ($p = 0,001$) содержания антиатерогенных ХС ЛПВП (табл. 41).

Таблица 39

Динамика регресса симптомов коронарной недостаточности в процессе кардиореабилитации с физическими тренировками по результатам 12-месячного наблюдения ($M \pm m$)

Показатель	Группа А « ω -3-ПНЖК +тренировки в дополнение к стандартной терапии» (n=53)			Группа В «Стандартная терапия» (n=57)			р между группами на начало наблюдения	р между группами на конец наблюдения
	Исходно	Через 12 месяцев	р	Исходно	Через 12 месяцев	р		
Отсутствие стенокардии	14 (26,4%)	19 (35,8%)	0,560	16 (28,1%)	18 31,6	0,838	0,984	0,786
Стенокардия напряжения:								
I ФК	9 (17%)	18 (34,0%)	0,075	7 (12,3%)	12 (21,6%)	0,315	0,669	0,192
II ФК	25 (47,2%)	12 (22,6%)	0,014	28 (49,1%)	21 (36,8%)	0,856	0,989	0,157
III ФК	5 (9,4%)	4 (7,5%)	1,000	6 (10,5%)	6 (10,5%)	1,000	0,899	0,833
Частота приступов стенокардии в неделю	3,80 $\pm$ 0,79	1,50 $\pm$ 0,85	0,001	4,30 $\pm$ 0,67	3,40 $\pm$ 1,26	0,063	0,145	0,001
Потребность в нитратах (кол-во таблеток в месяц)	3,60 $\pm$ 1,43	1,00 $\pm$ 0,82	0,001	4,70 $\pm$ 1,42	3,50 $\pm$ 1,35	0,069	0,101	0,001

Таблица 40

Оценка систолической функции сердца (по данным ЭхоКГ)

Показатель	Группа А «ω-3-ПНЖК +тренировки в дополнение к стандартной терапии» (n=53)		Группа В «Стандартная терапия» (n=57)		Δ %	р (исх.)	р (12 месяцев)
	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев	2 – 4	1 – 3	2 – 4
	1	2	3	4			
ФВ, %	39,7±6,1	47,8±5,1	38,3±4,8	39,2±5,6	+21,9	0,299	0,001
КСО, мл	86,9±10,6	76,7±11,9	88,1±11,5	87,5±12,3	-12,3	0,656	0,001
КДО, мл	217,2±16,3	207,2±16,8	218,7±13,8	215,3±19,9	-3,8	0,684	0,074
Примечание. ФВ – фракция выброса, КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем.							

Таблица 41

Показатели липидного спектра и уровня гликемии плазмы крови ($M \pm m$)

Показатели	Группа А « ω -3-ПНЖК +тренировки в дополнение к стандартной терапии» (n=53)		Группа В «Стандартная терапия» (n=57)		$\Delta \%$	р (исх.)	р (12 месяцев)
	Исходно	Через 12 месяцев	Исходно	Через 12 месяцев			
	1	2	3	4			
ОХС, ммоль/л	6,1 $\pm$ 0,14	4,7 $\pm$ 0,11	6,2 $\pm$ 0,11	5,8 $\pm$ 0,13	-18,9	0.164	0.001
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,1 $\pm$ 0,11	3,17 $\pm$ 0,12	4,1 $\pm$ 0,12	3,9 $\pm$ 0,15	-18,7	1.000	0.001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,12 $\pm$ 0,05	1,25 $\pm$ 0,04	1,12 $\pm$ 0,07	1,14 $\pm$ 0,05	+9,6	0.965	0.001
ТГ, ммоль/л	1,51 $\pm$ 0,08	1,08 $\pm$ 0,07	1,52 $\pm$ 0,1	1,43 $\pm$ 0,07	-24,5	0.845	0.001
НbA1c, %	8,1 $\pm$ 0,21	6,8 $\pm$ 0,13	8,2 $\pm$ 0,19	7,9 $\pm$ 0,23	- 13,9	0,945	0,001
Примечание. ОХС – общий холестерин в сыворотке крови, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, НbA1c – гликированный гемоглобин.							

Оценка эффективности медикаментозной терапии проводилась на основании назначения лекарственных препаратов кардиологом поликлиники. Анализ структуры затрат и частоты назначений основных групп препаратов у пациентов, включенных в исследование, в течение 12 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 инфаркт миокарда (таб. 42).

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 месте 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 чрескожное коронарное вмешательство, и, кроме того, их высокой стоимостью в сравнении с препаратами других фармакологических групп. Полный курс лекарственной патогенетической терапии в группе В оказался на 790043,83 руб. дороже, чем в группе А. Это может быть объяснено большим числом пациентов с высокой степенью тяжести стенокардии напряжения на конец 12-месячного периода наблюдения, что потребовало более «агрессивной» и затратной тактики медикаментозной терапии.

Таблица 42

Основные фармако-экономические показатели профилактической медикаментозной терапии на амбулаторно-поликлиническом этапе реабилитации

Лекарственные препараты	Группа А «ω-3-ПНЖК +тренировки в дополнение к стандартной терапии» (n=53)				Группа В «Стандартная терапия» (n=57)			
	п	%	Затраты, руб.	% от общих затрат	п	%	Затраты, руб.	% от общих затрат
β-адrenoблокаторы	47	88,7	316669,86	9,96	55	96,5	741142,23	18,66
ИАПФ	52	98,1	233770,33	7,35	54	94,7	242761,50	6,11
Антиагреганты	53	100	2178813,53	68,50	57	100	2343252,29	59,01
Антикоагулянты	5	9,4	13300,60	0,42	6	10,5	15960,72	0,40
Нитраты	21	39,6	19584,53	0,62	31	54,4	47735,95	1,20
Статины	52	98,1	201947,20	6,35	57	100	221365,20	5,57
Метаболические препараты	7	13,2	68014,10	2,14	14	24,6	136028,20	3,43
Диуретики	11	20,8	19379,07	0,61	23	40,4	40519,87	1,02
Блокаторы кальциевых каналов	27	50,9	129494,70	4,07	38	66,7	182251,80	4,59
В с е г о			3180973,93				3971017,76	

Примечание. β-адrenoблокаторы – бета-адrenoблокаторы, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Экономический анализ общих (полных) затрат на восстановительное лечение больных

Сущность анализа «общей стоимости лечения», согласно современным представлениям, заключается в расчете затрат, связанных с заболеванием пациента, без соотнесения с полученными результатами эффективности лечения.

Прямые затраты на лечение больных ишемической болезнью сердца 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 затрат на диспансеризацию больных, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от тактики лечения была определена кратность назначения пациентам лабораторных и инструментальных исследований на основании медицинских карт амбулаторного больного (табл. 43).

Кратность исследований в течение года в обеих группах была мало отличима, но в группе В (стандартная терапия) выполнялось большее число ЭКГ-исследований, ВЭМ и суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, что было обусловлено более частой обращаемостью пациентов этой группы в поликлинику. Затраты на клинко-инструментальные и лабораторные исследования в группе А (физические тренировки на фоне приема ω -3-ПНЖК) оказались меньшими на 142776,8 руб. (рис. 27).

Таблица 43

Расчет затрат на проведение лабораторных и клинико-инструментальных исследований в процессе 12-месячной кардиореабилитации

Методы исследования	Стоимость 1 ед., руб.	Кратность в течение 12 месяцев		Затраты, руб.	
		Группа А « ω -3-ПНЖК +тренировки в дополнение к стандартной терапии» (n=53)	Группа В «Стандартная терапия» (n=57)	Группа А « ω -3-ПНЖК +тренировки в дополнение к стандартной терапии» (n=53)	Группа В «Стандартная терапия»(n=57)
Общий анализ крови	148	1,2	1,2	9412,8	10123,2
Общий анализ мочи	111	1,1	1,0	6471,3	6327
Глюкоза крови	107	4,1	4,2	23251,1	25615,8
Липидограмма	650	3,9	4,0	134355	148200
ЭКГ	179	2,2	4,3	20871,4	43872,9
ЭхоКГ	495	2,2	3,0	57717	84645
ВЭМ	415	2,1	3,2	46189,5	75696
Суточное мониторирование ЭКГ, по Холтеру	670	1,7	2,8	60367	106932
Итого				358635,1	501411,9
Примечание. ЭКГ – электрокардиограмма, ЭхоКГ – эхокардиография, ВЭМ – велоэргометрия.					

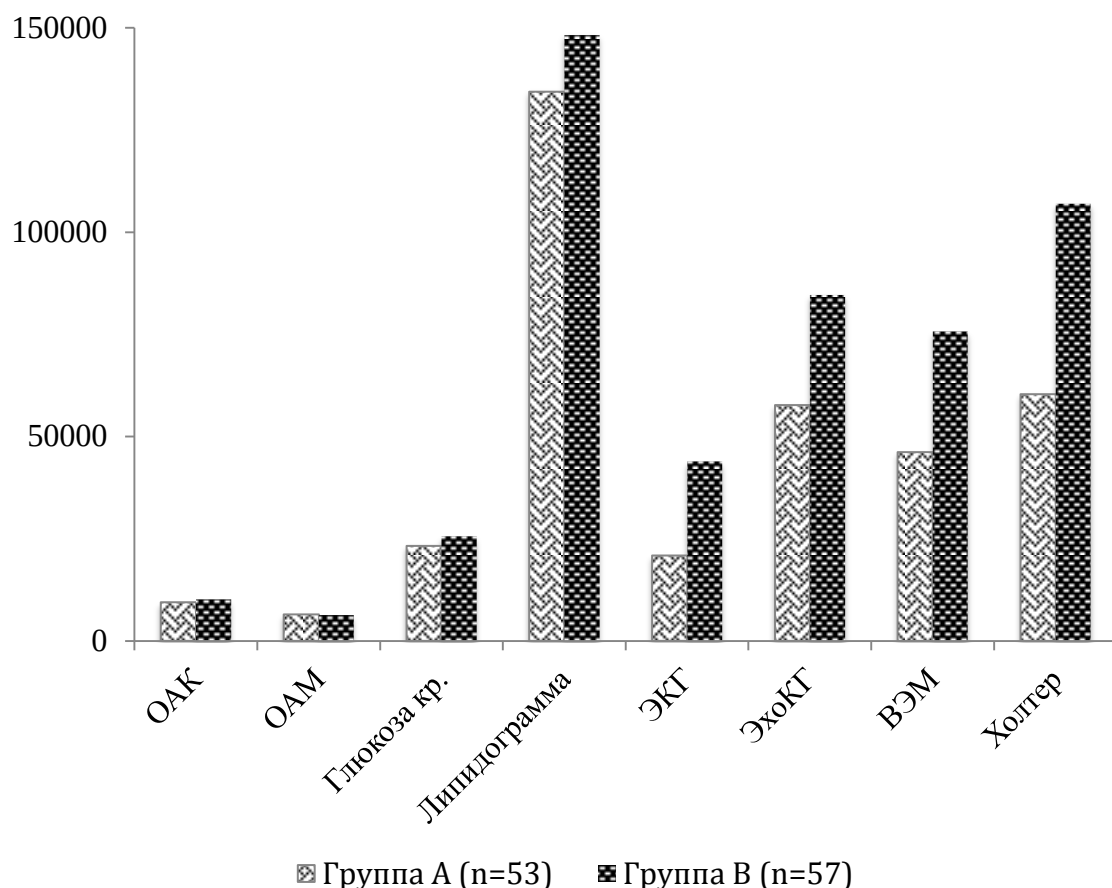


Рисунок 27. Затраты на проведение клинко-инструментальных исследований в течение 12 месяцев наблюдения

Экономический анализ затрат на медицинское обслуживание

При анализе затрат на медицинское обслуживание учитывались все обращения к врачу. При этом было выявлено, что частота посещений в процессе комплексной реабилитации пациентов группы А (физические тренировки на фоне приема ω -3-ПНЖК) соответствовала стандарту диспансеризации пациентов с ИБС, в группе В (стандартная терапия) данный показатель был наибольшим за счет дополнительных обращений пациентов к кардиологу (табл. 44).

Таблица 44

Расчет затрат на медицинское обслуживание больных ИБС с СД 2-го типа

Вид медицинского обслуживания	Стоимость 1 ед., руб.	Кратность в течение 12 месяцев		Затраты, руб.	
		Группа А (n=53)	Группа В (n=57)	Группа А (n=53)	Группа В (n=57)
Обращение к кардиологу или эндокринологу	231	3,7	4,8	45299,1	63201,6
Вызов бригады скорой медицинской помощи	1598,40	0,5	2,5	42357,6	227772,0
И т о г о				87656,7	290973,6

Проведенный анализ показал, что общие затраты на медицинское обслуживание больных группы В (стандартная терапия) оказались в 3,31 раза выше в сравнении с группой А, в которой пациентам назначались препараты ω -3-ПНЖК в дополнение к стандартной антиишемической терапии. В пересчете на абсолютную стоимость эта финансовая разница составила 203316,9 руб. в течение 12-месячной кардиореабилитации.

Анализ прямых экономических затрат на кардиореабилитацию больных, перенесших ИМ

Для вычисления прямых экономических затрат, связанных с кардиореабилитацией больных ИБС, необходимо суммировать все вышеописанные затраты, представленные в табл. 45.

Таблица 45

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

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

Из данных, представленных в табл. 45, видно, что разница затрат в группе А (дополнительное назначение ω -3-ПНЖК на фоне физических тренировок) по сравнению с группой В (стандартная терапия) была по медицинскому обслуживанию (в 3,31 раз) и по медикаментозной терапии (в 1,16 раз) 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, как таковых, принималась разница между средней исходной дистанцией по тесту 6-минутной ходьбы и дистанцией ходьбы, пройденной через 12 месяцев наблюдения. Коэффициент эффективности определяется по формуле

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

где DS — прямые финансовые затраты; N2 и N1 — проходимая дистанция при тесте 6-минутной ходьбы до и после лечения (табл. 46).

Таблица 46

Анализ затрат по коэффициенту экономической эффективности при использовании теста 6-минутной ходьбы

Показатели	Группа А «ω-3 ПНЖК +тренировки в дополнение к стандартной терапии» (n=53)	Группа В «Стандартная терапия» (n=57)
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 затрат на кардиореабилитацию больных с использованием метода «затраты - эффективность» было показано, что более эффективной является программа диспансеризации больных, перенесших ИМ, с назначением контролируемых физических тренировок в виде тренировочной ходьбы на фоне приема стандартной терапии и ω -3-ПНЖК. Так, для улучшения прохождения теста 6-минутной ходьбы на 1 метр в группе А необходимо затратить 375,21 руб., а в группе В – 704,03 руб., что в 1,88 раз затратнее.

Анализ прямых экономических затрат по показателю «затраты – эффективность» с учетом критерия развития частоты неблагоприятных серьезных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, прогрессирование 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 реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда (табл. 47).

Таблица 47

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

Показатели	Группа А « ω -3 ПНЖК +тренировки в дополнение к стандартной терапии» (n=53)	Группа В «Стандартная терапия» (n=57)
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 инфаркт миокарда

В 80-х гг. XX в. 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) [41]. Коэффициент QALY – это продленные годы жизни больного с учетом влияния лечения на предотвращение прогрессирования заболевания и на качество жизни. QALY позволяет интегрировать заболеваемость и смертность для оценки состояния здоровья с точки зрения оценки количества лет жизни, прожитых качественно. 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 составил 0,81, в группе В стандартной терапии – 0,57 (т.е. эффективность кардиореабилитации оказалась меньшей на 70,3%). Используя данные о полной стоимости лечения пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в амбулаторных условиях был рассчитан коэффициент «затраты – полезность» для каждого варианта программы реабилитации (табл. 48).

Таблица 48

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

Вариант диспансеризации	Общая (полная) стоимость, руб.	Полезность	Коэффициент «затраты – полезность»
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

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 – стандартной терапии – в 1,75 раза выше – 146611,37руб./год, что в 1,75 раза превышало затраты на мероприятия, связанные с эффективной реабилитацией больных.

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 исключительно 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 с данной патологией.

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 от максимальной 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 (физические тренировки на фоне приема ω -3-ПНЖК) составила 755,65 руб., в группе В – стандартной медикаментозной терапии – составил 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 [14].

При оценке эффективности физических тренировок у больных ИБС с СД 2-го типа, по результатам исследования, наименьший

показатель коэффициента QALY – 0,57 был установлен в группе В (стандартная медикаментозная терапия), 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 сахарного диабета, по возможности раннее осуществление кардиореабилитационных мероприятий с контролируемыми физическими тренировками, обеспечивающими эффективную и экономически рациональную немедикаментозную вторичную профилактику неблагоприятных коронарных событий.

Таким образом, рассматривая проблему кардиореабилитации в целом, исходя из современных инновационных представлений эффективного восстановительного лечения больных, перенесших ИМ, отягощенный такими конвенционными факторами риска, как артериальная гипертензия, атерогенная дислипидемия, ИБС, СД 2-го типа, ХСН, курение, дополнительное использование эфиров ω -3-ПНЖК, статинов нового поколения (розувастатина и эзетимиба) в комбинации с контролируемыми физическими тренировками на фоне стандартной терапии ИМ повышает эффективность кардиореабилитации на всех этапах восстановительного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе развития медицинской науки очевидно возрастает количество пациентов, выживающих после сердечно-сосудистых катастроф и нуждающихся в последующей длительной реабилитации. Особенно это актуально для пациентов, страдающих сахарным диабетом второго типа, являющимся, по мнению многих терапевтов, скорее сердечно-сосудистым заболеванием, что тоже связано с определенными успехами в профилактике и лечении специфических ранее для диабета осложнений. Такие пациенты чаще «доживают» до развития сердечной недостаточности и нуждаются в продолжительном, зачастую более дорогостоящем и менее эффективном в сравнении с больными, не имеющими сахарный диабет, лечении. Дополнительно компрометируется качество жизни таких пациентов, что тоже в конечном итоге ухудшает их прогноз. Поэтому проблема, рассмотренная в настоящей работе, безусловно, актуальна. В ней охвачены практически все этапы реабилитации пациентов – начиная с самой ранней, практически в палате интенсивной терапии, и заканчивая амбулаторным этапом последующего наблюдения.

Показано, что у больных в острой стадии инфаркта миокарда, несмотря на самое современное лечение, включающее реваскуляризацию миокарда способом ангиопластики со стентированием, применение оригинального сочетания негликозидного инотропного стимулятора и препарата из традиционной, пережившей период забвения группы цитопротекторов, открывает новые возможности во вторичной профилактике. Рассмотрены многие механизмы реализации этих возможностей: устранение дисбаланса вегетативной нервной системы, улучшение систолической и диастолической функций миокарда, улучшение свойств эндотелия.

Показано, что наилучший результат достигается именно при комбинированном применении вышеуказанных препаратов, для чего проведен сравнительный анализ «изолированного» их применения. Весьма вероятен синергизм реализации эффектов, объясняющийся совместным воздействием препаратов на такие механизмы прогрессирования сердечной недостаточности, как повышение накопления активированных форм неокисленных жирных кислот и развитие инотропной недостаточности в условиях кислородного голодания миокардиоцитов вследствие острого коронарного тромбоза. Мельдоний, снижая синтез карнитина и, вследствие этого, транспорт длинноцепочечных жирных кислот через оболочки клеток, не только препятствует накоплению в клетках их активированных форм, но и усиливает гликолиз, переключая окисление жирных кислот на менее «кислородозатратное» окисление глюкозы, восстанавливая в условиях ишемии равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках. Левосимендан, повышая сродство миофибрилл к кальцию и приводя к активации сократительную способность миокарда без значимого повышения потребности в кислороде, дополняет антиишемический эффект мельдония дигидрата в условиях ишемии миокарда и сократительной дисфункции, являющихся совместной патофизиологической основой сердечной недостаточности.

Показана эффективность и безопасность длительного назначения единственного в своем классе препарата полиненасыщенных жирных кислот пациентам, перенесшим инфаркт миокарда, с многососудистым поражением коронарного русла, на фоне имеющегося сахарного диабета. При этом выявлено достоверное снижение потребности в повторной коронарной реваскуляризации при применении ω -3-полиненасыщенных жирных кислот. Достигнутое улучшение прогноза также обосновано рассмотрением механизмов его реализации,

включающих улучшение морфофункциональных параметров миокарда, таких как аритмии, размеры полостей сердца, фракция выброса левого желудочка. Рассмотрены не только жесткие конечные точки, но и показатели удовлетворенности пациентов своим состоянием – оценено качество жизни пациентов, теста 6-минутной ходьбы. Для пациентов, страдающих сахарным диабетом, имеющих исходно более низкую самооценку состояния, улучшение этого параметра особенно важно. Обоснованием же для дополнительной целесообразности назначения этого препарата для пациентов, перенесших коронарную катастрофу на фоне нарушения углеводного обмена, является механизм действия ω -3-полиненасыщенных жирных кислот – способность встраиваться в мембрану кардиомиоцитов и устранять их электрическую нестабильность.

В настоящей работе, и это вполне согласовывается с поднимаемыми сегодня все больше и больше проблемами психического статуса пациентов, в том числе и в связи с пониманием взаимосвязанности последнего с прогнозом, оценено с использованием широкого спектра применяемых в психокардиологии опросников психологического состояния 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, к самым близким людям 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 сахарным диабетом 2-го типа, и такая высокая

распространенность может иметь плачевные последствия, так как и незначительная и тяжелая депрессия у людей с диабетом 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 новых данных в популяционных исследованиях становятся всё жестче. Для больных же с сахарным диабетом, рассматриваемым, как было сказано выше, в качестве сердечно-сосудистого заболевания, достижение «целевых» значений осложнено исходно более выраженными нарушениями обмена липидов, меньшей эффективностью наиболее эффективных препаратов из группы статинов и более частым развитием побочных явлений.

В свете вышесказанного не лишенной смысла представляется 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 сахарным диабетом 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 липопротеидов низкой плотности, но и гидрофильность молекулы и меньшее влияние на углеводный обмен. Выявлено, что назначение комбинированной гиполипидемической

терапии приводит к дополнительному снижению уровня ХС 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. Естественной, такая ситуация диктует необходимость повсеместного внедрения мероприятий, направленных на первичную профилактику, однако не отменяет необходимости в 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 ишемической болезнью сердца 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 дополнительно 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 сахарного диабета 2-го типа. Таким образом, продемонстрирован феномен суммарного снижения стоимости лечения при разумном сочетании нескольких исходно более затратных (относительно «традиционных») способов лечения. Отчасти это сродни большей эффективности комбинированной терапии в сравнении с монотерапией. 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 (рис. 28).

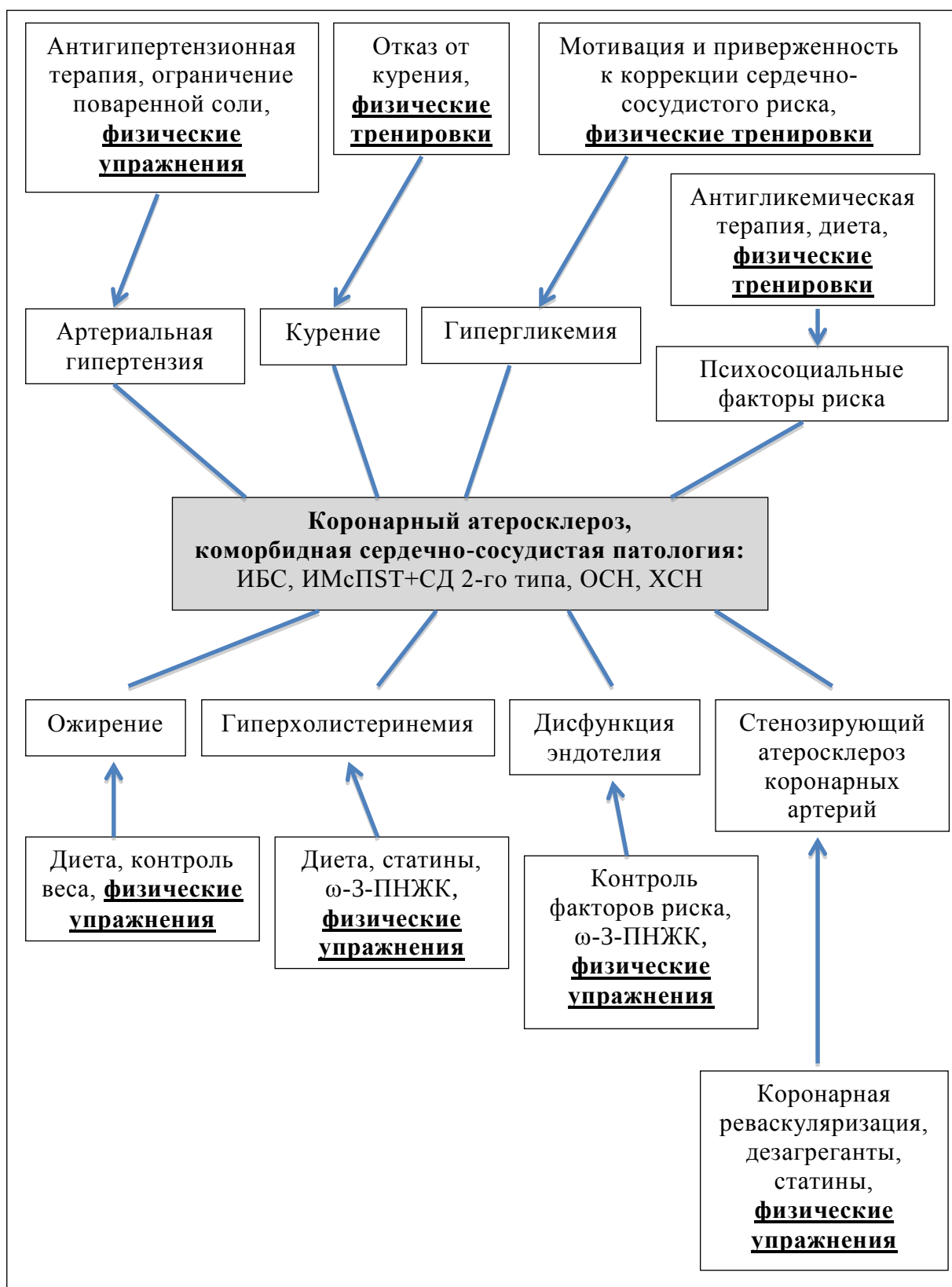


Рисунок 28. Важнейшие патогенетические воздействия физических упражнений (контролируемых тренировок) на модифицируемые факторы риска

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 высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальности при 12-месячном проспективном наблюдении после эндоваскулярного стентирования целевых КА и использования ω -3-ПНЖК обеспечивает 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. Разработана стратегия лечения и вторичной профилактики 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, направленная на улучшение качества жизни и выживаемости пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для обеспечения эффективного лечения декомпенсированной сердечной недостаточности у больных ИМсПST, 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 на госпитальном этапе кардиореабилитации 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, при этом

обеспечивается возрастание физической толерантности и улучшение 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 эзетимибом в дозе 10 мг/сут – обеспечивает в течение 12-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. 29).

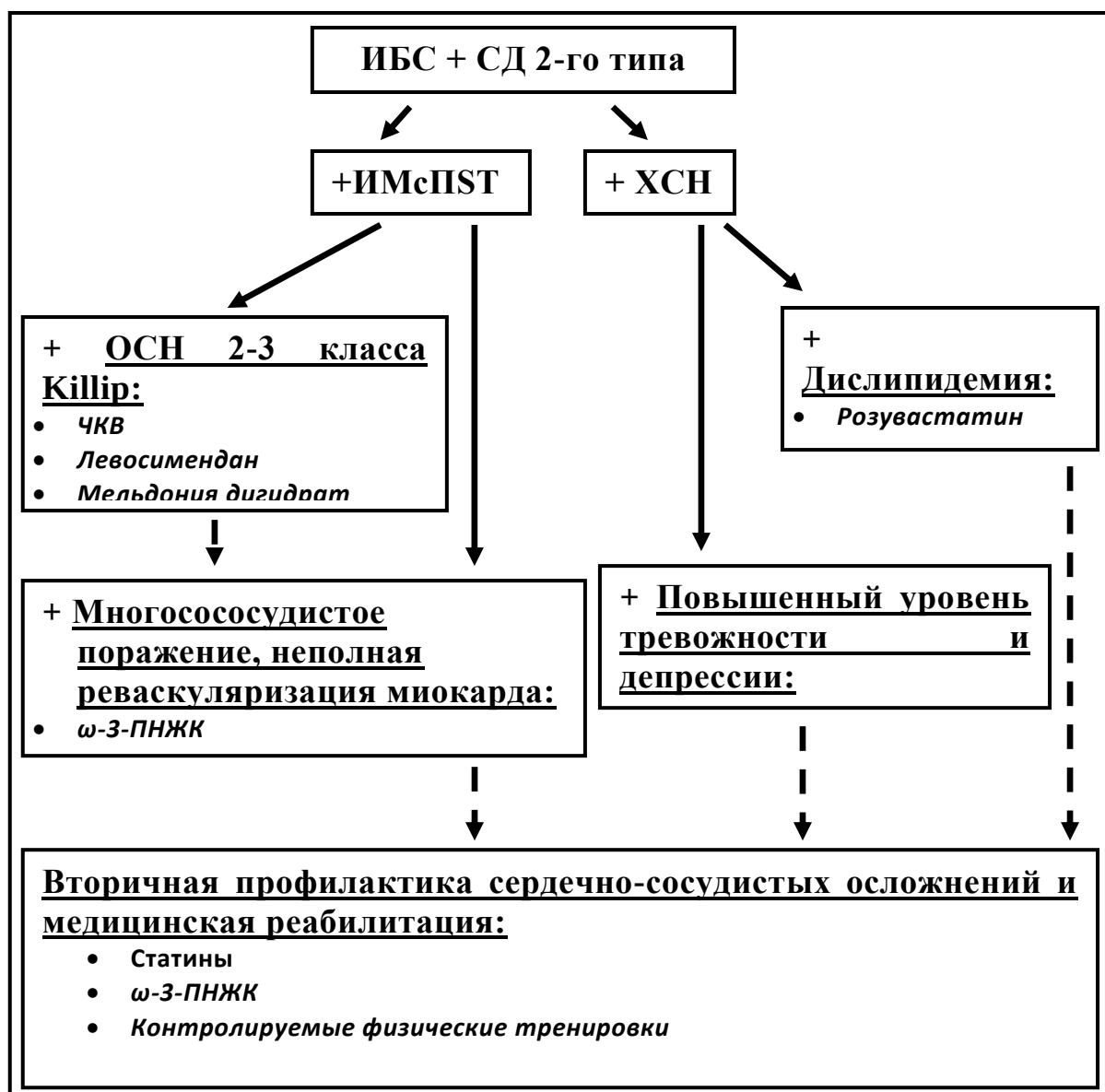


Рисунок 29. Комплексный подход к реабилитации больных ИБС на фоне СД 2-го типа на стационарном и амбулаторном этапе

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аронов, Д. М. Физические тренировки в комплексной реабилитации и вторичной профилактике на амбулаторно-поликлиническом этапе у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных инцидентов (Российское кооперативное исследование) / Аронов Д. М., Красницкий В. Б., Бубнова В. Г. // Тер. Архив. – 2006. – № 9. – С. 33–38.
2. Аронов, Д. М. Контролируемые и домашние физические тренировки как основные слагаемые вторичной профилактики у больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях / Аронов Д. М., Красницкий В. Б., Бубнова В. Г. // Кардиосоматика. – 2013. – № 1. – С. 10-15.
3. Аронов, Д. М. Влияние длительных контролируемых физических тренировок у больных артериальной гипертонией, перенесших острый инфаркт миокарда, на клиническое течение и исходы на амбулаторно-поликлиническом этапе / Аронов Д. М., Красницкий В. Б., Бубнова В. Г. // Кардиосоматика. – 2015. – № 1. – С. 52-53.
4. Аронов, Д. М. Постстационарный этап реабилитации больных ишемической болезнью сердца / Д. М. Аронов, М. Г. Бубнова, Г. В. Погосова // Сердце. – 2005. – № 2. – С. 103–107.
5. Аронов, Д. М. Плейотропные эффекты статинов / Д. М. Аронов // Кардиология. – 2008. – № 8. – С. 60–68.
6. Аронов, Д. М. Физические тренировки больных ИБС с ХСН II–III ФК: методические рекомендации МЗРФ № 98/174 от 1999 г. / Д. М. Аронов. – М., 1999.

7. Арутюнов, Г.П. Диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов. – М.: ГЭОТАР Медиа. – 2013. – С. 415 – 416.
8. Артемьева, Е. Г. Анализ терапии больных хронической сердечной недостаточностью в Чувашской республике / Е. Г. Артемьева, В. Ю. Маленкова // Медицинский альманах. – 2012. – № 1(20). – С. 200 –203.
9. Бадин, Ю. В. Выживаемость больных ХСН в когортной выборке Нижегородской области (данные 1998–2002 гг.) / Ю. В. Бадин, И. В. Фомин // Всероссийская конференция ОССН: «Сердечная недостаточность, 2005 год». – М., 2005. – С. 31–32.
10. Барбараш, Л. С. Значение ранних нагрузочных тестов для прогноза и сроков госпитализации больных инфарктом миокарда / Н. И. Тарасов, О. Л. Барбараш В. Н. Каретникова // Рос. кардиологический журн. – 1998. – № 1. – С. 3–10.
11. Беленков, Ю. Н. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев. – М.: Инсайт, 1997. – 77 с.
12. Беленков, Ю. Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев. – М.: «Медиа Медика», 2000. – 266 с.
13. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН) / Ф. Т. Агеев, М. О. Даниелян, В. Ю. Мареев и др. // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 5 (1). – С. 4–7.
14. Бородина, Л. М. Влияние физических тренировок на функциональное состояние миокарда у больных, перенесших инфаркт миокарда / Л. М. Бородина, С. В. Шалаев, Д. В. Теффенберг // Кардиология. – 1999. – № 6. – С. 15–17.

15. Бубнова, М. Г. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств на постстационарном (диспансерно–поликлиническом) этапе / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов, В. Б. Красницкий. – М.: «Санофи-Авентис групп», 2010. – 132 с.
16. Влияние длительных физических тренировок на параметры системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа / Л. А. Ратникова, В. А. Метельская, Е. Ю. Зволинская и др. // Кардиология. – 2004. – № 5. – С. 19–22.
17. Влияние физических тренировок различной интенсивности на постинфарктное ремоделирование и функцию левого желудочка / Г. А. Чумакова, Е. В. Киселева, В. И. Чурсина и др. // Кардиология. – 2003. – № 2. – С. 71–72.
18. Гарднер, Р. С. Сердечная недостаточность / Р.С. Гарднер, Т. А. МакДонаг, Н. Л. Уолкер; под ред. С. Н. Терещенко: пер. с англ. – М.: Медпресс-информ, 2014. – 359 с.
19. Гасилин, В. С. Поликлинический этап реабилитации больных инфарктом миокарда / В. С. Гасилин, Н. М. Куликова. – М.: Медицина, 1984. – 176 с.
20. Грацианский, Н. А. Профилактика коронарной болезни сердца в клинической практике / Н. А. Грацианский // Кардиология. – 1995. – № 9. – С. 100–104.
21. Дадашева, Г.М. Гендерные особенности ремоделирования миокарда левого желудочка при хронической сердечной недостаточности / Г.М. Дадашева // Казанский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 362 – 366.
22. Даниелян, М. О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-ти летнего наблюдения): автореф. дис. канд. мед. наук / М. О. Даниелян. – М., 2001. – 24 с.

23. Дедов, И. И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / И. И. Дедов // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 1. – С. 12–15.
24. Дедов, И. И. Диабетическое сердце: CausaMagna / И.И. Дедов, А.А. Александров // Сердце. – 2004. – № 3(1). – С. 5–8.
25. Дедов, И. И. Диабетическое сердце: основные закономерности / И. И. Дедов, А. А. Александров. – М., 2004. – С. 2.
26. Дедов, И. И. Сахарный диабет в России: проблемы и решения / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Ю. И. Сунцов. – М., 2008. – С. 3–6.
27. Дедов, И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) / И. И. Дедов // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 6–13.
28. ДЕПС – шкала для самооценки депрессий / С. Г. Пакриев, В. Т. Лекомцев, В. Э. Васар и др. // Культуральные и этнические проблемы психического здоровья. – М.-Ижевск, 1997. – Вып. 2. – С. 253–259.
29. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (Разработаны Комитетов экспертов Всероссийского научного общества кардиологов) [Электронный ресурс] – URL: <http://www.cardiosite.ru/medical/recom-lipid.asp>.
30. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы // Рос. кардиологический журн. – 2015. – №1 (117).
31. Дуболазова, Ю. В. Оценка клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Дуболазова. – М., 2012. – 24 с.

32. Загидуллин, Ш. З. Статины и их антиаритмическая активность / Ш. З. Загидуллин, Н. Ш. Загидуллин, G. Michels // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 8. – С. 116–121.
33. Зайцев, В. П. Определение качества жизни у больных инфарктом миокарда / В. П. Зайцев // Кардиология. – 1986. – № 3. – С. 42.
34. Зарудский, А.А. Старческая астения и сердечно-сосудистые болезни как факторы взаимоотношения / А.А. Зарудский, К.И. Прощаев // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1.
35. Зилов, А. В. Лечение сахарного диабета 2 типа сегодня. Надо ли менять приоритеты. Выводы из недавних клинических исследований / А. В. Зилов // Сахарный диабет. – 2009. – № 3. – С. 108–113.
36. Значение Триметазидин дигидрохлорида в физической реабилитации больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда, на поликлиническом этапе реабилитации / Д. М. Аронов, Л. Б. Тартаковский, Н. К. Новикова и др. // Кардиология. – 2002. – № 11. – С. 14–20.
37. Зудбинов, Ю. И. Азбука ЭКГ / Ю. И. Зудбинов. – Ростов-на-Дону: «Феникс», 2003. – 160 с.
38. Инфекционные причины атеросклероза: по материалам статьи Джеффри Т., Кьювин, Кейри Д. Киммель-стил (США, AmericanHeartJornal) // Международный мед. журн. – 2003. – Т. 6, № 3. – С. 201–209.
39. Какорин, С. В. Консервативная терапия острого коронарного синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа / С. В. Какорин, Л. Б. Круглый, А. М. Мкртумян // Сахарный диабет. – 2013. – № 2. – С. 43–51.

40. Калюжин, В. В. Факторы, влияющие на качество жизни больных, перенесших инфаркт миокарда / В. В. Калюжин, А. Т. Тепляков, Д. Ю. Камаев // Кардиология. – 2001. – № 4. – С. 58.
41. Кириченко, А. А. Бисопролол и хроническая сердечная недостаточность / А. А. Кириченко // Фарматека. Кардиология. – 2014. – № 9 (282). – С. 70 – 75.
42. Клинико-экономический анализ / П. А. Воробьев, М. В. Авксентьева, О. В. Борисенко и др. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 778 с.
43. Когнитивные способности до инсульта, инсульт и риск развития деменции. Роттердамское исследование / К. Реитз и др. // Stroke. – 2008. – № 3. – С. 4–11.
44. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа / И. И. Дедов и др. // Сахарный диабет. – 2011. – № 4. – С. 6–17.
45. Концепции факторов риска. «Новые» факторы риска / от редакции // Клин. фармакология и терапия. – 2002. – № 11. – С. 4–10.
46. Мазур, Н. А. Оценка эффективности лечения больных хронической ишемической болезнью сердца / Н. А. Мазур // Кардиология. – 2002. – № 4. – С. 78–81.
47. Макаров, Л. М. Холтеровское мониторирование / Л. М. Макаров. – М.: Медпрактика, 2000. – 217 с.
48. Мареев, В. Ю. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН / В. Ю. Мареев, М. О. Даниелян, Ю. Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2006. – № 7.

49. Меерсон, Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф. З. Меерсон. – М.: Медицина, 1984. – 269 с.
50. Митьков, В. В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В. В. Митьков, В. А. Сандриков. – М.: Изд-во Видар, 1998. – Т. 5. – С. 55–68.
51. Михайлов, В. М. Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ: велоэргометрия, тредмил-тест, степ-тест, ходьба / В. М. Михайлов. – Иваново: А-Гриф, 2005.
52. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов и др. // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 11 (1). – С. 3–62.
53. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 г., на Правлении ОССН 31 марта 2013 г. и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 г. [Электронный ресурс] / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов и др. – URL: www.scardio.ru (Дата обращения 15.03.2015)
54. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7 (81).
55. Недосугова, Л. В. Современная стратегия сахароснижающей терапии при сахарном диабете типа 2: роль и место комбинированной терапии / Л. В. Недосугова // Трудный пациент. – 2010. – № 11. – С. 41–46.
56. Николаева, Л. Ф. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца / Л. Ф. Николаева, Д. М. Аронов. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.

57. Оценка работоспособности и определение метаболического эквивалента по результатам тредмил-теста / Н. А. Тарский, В. С. Дмитриев, Е. П. Мухин и др. // Кардиология. – 1998. – № 7. – С. 47–50.
58. Панченко, Е. П. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет – коварный тандем / Е. П. Панченко // Сердце. – 2004. – № 3(1). – С. 9 –12.
59. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН / Ю. Н. Беленков, И. В. Фомин, В. Ю. Мареев и др. // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 4 (1). – С. 26–30.
60. Перепеч, Н. Б. Применение пробы с 6-минутной ходьбой для оценки состояния больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью / Н. Б. Перепеч, А. Э. Кутузова, А. О. Недошивин // Клин. медицина. – 2000. – № 12. – С. 31–33.
61. Постановление Правительства Российской Федерации от 2 октября 2009 г. № 811 «О Программе государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2010 год».
62. Потешкина, Н. Г. Коррекция нарушений обмена веществ при сахарном диабете 2 типа / Н. Г. Потешкина, Е. Ю. Мирина // РМЖ. – 2010. – № 9. – С. 608–612.
63. Прайс-листы дистрибьюторов и производителей [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.sf.ru/index.html> (дата обращения: 01.08.2011).
64. Применение клинико-экономического анализа в медицине / А. В. Решетников, Н. Г. Шамшурина, В. М. Алексеева и др. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 179 с.
65. Проект национальных рекомендаций по проведению физических тренировок у больных ХСН / Д. М. Аронов, Г. П. Арутюнов, М.

- Г. Бубнова и др. // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 5. – С. 231–239.
66. Психокардиология / А. Б. Смулевич, А. Л. Сыркин, М. Ю. Дробижев и др. – М., 2005. – 778 с.
67. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН (часть 1) / Ф. Т. Агеев, Ю. Н. Беленков, И. В. Фомин и др. // Сердечная недостаточность. – 2006. – № 7 (1). – С. 112–115.
68. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации–данные ЭПОХА–ХСН (часть 2) / Ю. Н. Беленков, И. В. Фомин, В. Ю. Мареев и др. // Сердечная недостаточность. – 2006. – № 7 (3). – С. 3–7.
69. Рекомендации Комитета экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и Национального научного общества «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация». Кардиоваскулярная профилактика // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (6), прил. 2.
70. Рудакова, А. В. Статины в терапии ишемической болезни сердца / А. В. Рудакова // Сердце. – 2008. – № 4. – С. 37.
71. Сайт Кемеровского кардиологического центра [Электронный ресурс]. – URL: <http://kemcardio.ru> (дата обращения: 01.08.2011).
72. Систематический анализ молекулярных механизмов воздействия омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на аритмию / И. Ю. Торшин, О. А. Громова, Е. Ю. Егорова и др. // Кардиология. – 2011. – № 5. – С. 37-49.
73. Ситникова, М. Ю. Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология и перспективы планирования / М. Ю. Ситникова // Сердечная недостаточность. – 2012. – № 6 (74). – С. 372–376.
74. Смулевич, А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смулевич. – М.: МИА, 2003. – 432 с.

75. Согласованное мнение экспертов о роли этиловых эфиров ω -3 полиненасыщенных жирных кислот 90% для лечения и профилактики ХСН // Сердечная недостаточность. – 2011. – № 12 (4). – С. 250–253.
76. Сосина, В. Б. Недементные когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа / В. Б. Сосина, В. В. Захаров, Н. Н. Яхно // Неврологический журн. – 2010. – № 4. – С. 25–30.
77. Статико-динамические тренировки в стационарной реабилитации больных с острой коронарной патологией / А. Н. Сумин, Е. В. Варюшкина, Д. В. Доронин и др. // Кардиология. – 2000. – № 3. – С. 16–21.
78. Сулимов, В. А. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания / В. А. Сулимов // Лечащий врач. – 2008. – № 4. – С. 58–60.
79. Тарасов, Н. И. Инфаркт миокарда. Реваскуляризация миокарда, прогноз, осложнения, перекисное окисление липидов, принципы фармакотерапии, физическая реабилитация / Н. И. Тарасов, А. Т. Тепляков, Л. С. Барбараш. – М.: Кемеровское книжное издательство, 2001. – 327 с.
80. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности [Электронный ресурс]. – М., 2013. – URL: <http://www.cardioweb.ru> (дата обращения 14.11.2014)
81. Фомин, И. В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? / И. В. Фомин // Сердце. – 2007. – № 6 (3). – С. 1–6.
82. Фомин, И. В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации // Хроническая сердечная недостаточность / И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 7–77.

83. Фролова, Э.Б. Современное представление о хронической сердечной недостаточности // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – № 2 – С. 87–93.
84. Чернявская, Т. К. Изучение эффективности и безопасности применения дозированных физических тренировок в комплексной терапии пациентов с ХСН III–IV ФК / Т. К. Чернявская, О. Н. Волгина // Сердечная недостаточность. – 2004. – № 5. – С. 244–248.
85. Харченко, Е. П. Сердечная недостаточность при кардиоренальных синдромах / Е. П. Харченко // Терапевтический архив. – 2013. – № 1. – С. 85–91.
86. Чиквашвили, Д. И. Сравнительная прогностическая значимость комплекса клинико-инструментальных показателей у больных, перенесших инфаркт миокарда. Результаты многофакторного анализа по данным 2-летнего проспективного наблюдения / Д. И. Чиквашвили, Г. М. Сокирка, М. Я. Руда // Кардиология. – 1995. – № 10. – С. 40–45.
87. Шляхто, Е. В. Клеточные и молекулярногенетические аспекты эндотелиальной дисфункции / Е. В. Шляхто, О. А. Беркович, О. М. Моисеева // Вестн. РАМН. – 2004. – № 10. – С. 50–52.
88. A cholesterol paradox in congestive heart failure survival? / Н. Thomas, J. B. Muhlestein, J. F. Carlquist et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – V. 45 (suppl A). – P. 851–855.
89. A Community-Based, Randomized Trial of Ezetimibe Added to Statin Therapy to Attain NCEP ATP III Goals for LDL Cholesterol in Hypercholesterolemic Patients: The Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness (EASE) / T. A. Pearson, M. A. Denke, P. E. McBride et al. // Trial Mayo Clin. Proc. – 2005. – V. 80 (5). – P. 587–595.

90. Aschner, P. Metabolic syndrome as a risk factor for diabetes / P. Aschner // *Expert Rev. of Cardiovascular Therapy*. – 2010. – Vol. 8, № 3. – P. 407-412.
91. A double-blind crossover comparison of Nebivolol and lisinopril in the treatment of ambulatory hypertension / Y. Lacourciere et al. // *Am. J. Therapeutics*. – 1994. – N 1. – P. 74–80.
92. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): Study design and baseline characteristics / J. Kjekshus, P. Dunselman, M. Blideskog et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2005. – V. 7 (6). – P. 1059–1069.
93. Abrahamson, T. Ischemia-induced noradrenaline release in the isolated rat heart: influence of perfusion substrate and duration of ischemia / T. Abrahamson, O. Almgren, L. Carlson // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 1983. – V. 15. – P. 821–30.
94. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002 [Electronic resource] / E. Braunwald, E. Antman, J. Beasley et al. – URL : <http://www.acc.org/clinical/guidelines/unstable/unstable.pdf>.
95. Accelerating impact of diabetes mellitus on mortality in the years following an acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation / T. Melchior et al. // *Eur. Heart J.* – 2000. – N 21. – P. 1937-1943.
96. Accf/ase/aha/asnc/hfsa/hrs/scai/sccm/scct/scmr 2011 appropriate use criteria for echocardiography. A report of the american college of cardiology foundation appropriate use criteria task force, american society of echocardiography, american heart association, american society of nuclear cardiology, heart failure society of america, heart

- rhythm society, society for cardiovascular angiography and interventions, society of critical care medicine, society of cardiovascular computed tomography, society for cardiovascular magnetic resonance american college of chest physicians / P. S. Douglas, M. J. Garcia, D. E. Haines et al. // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2011. – V. 24. – P. 229–267.
97. Aschner, P. Metabolic syndrome as a risk factor for diabetes / P. Aschner // Expert Rev. of Cardiovascular Therapy. – 2010. – Vol. 8, № 3. – P. 407-412.
 98. Acomparative study into the one year cumulative incidence of depression after stroke and myocardial infarction / I. Aben, F. Verthey, J. Strik et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 2003. – V. 74. – P. 581–585.
 99. Adiposity of the heart, revisited / J. M. McGavock, R. G. Victor, R. H. Unger et al. // Ann. Intern. Med. – 2006. – V. 144 (7). – P. 517–524.
 100. Afilalo, J. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials / J. Afilalo, A. A. Majdan, M. J. Eisenberg // Heart. – 2007. – V. 93 (8). – P. 914–921.
 101. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2006 // Diabetes Care. – 2006. – V. 29. – P. 4–42.
 102. Antioxidant effects of statins in patients with atherosclerotic cerebrovascular disease / G.J. Moon, S. J. Kim, Y. H. Cho et al. // J. Clin. Neurol. – 2014. – V. 10, N 2. – P. 140–174.
 103. Arenja N., Mueller C., Ehl N.F. et al. Prevalence, Extent, and Independent Predictors of Silent Myocardial Infarction // Am J Med. – 2013, June. – Vol. 126 (6). – P. 515–522. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.11.028

104. Association of plasma free fatty acids and left ventricular diastolic function in patients with clinically severe obesity / J. G. Leichman et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – V. 84, N 2. – P. 336–341.
105. Association of statin therapy with ventricular arrhythmias among patients with acute coronary syndrome / S. Apiyasawat, P. Sritara, T. Ngarmukos et al. // *Heart Asia.* – 2013. – V. 5 (1). – P. 39–41.
106. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial / S. E. Nissen, S. J. Nicholls, I. Sipahi et al. // *JAMA.* – 2006. – V. 295 (13). – P. 1556–1565.
107. Atorvastatin attenuates the production of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in the hippocampus of an amyloid β 1–42-induced rat model of Alzheimer's disease / Y. Y. Zhang, Y. C. Fan, M. Wang et al. // *Clin. Interv. Aging.* – 2013. – V. 8. – P. 103–110.
108. Atorvastatin reduces myocardial fibrosis in a rat model with post-myocardial infarction heart failure by increasing the matrix metalloproteinase-2/tissue matrix metalloproteinase inhibitor-2 ratio / A. Zhe, Y. Guang, H. Yuquan et al. // *Chin. Med. J.* – 2013. – V. 126 (11). – P. 2149–2156.
109. Barrett-Connor, E. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? / E. Barrett-Connor, K. T. Khaw // *Am. J. Epidemiol.* – 1988. – N 128. – P. 116–123.
110. Berry, C. Coronary heart disease in patients with diabetes. Part 1. Recent Advances in Prevention and Noninvasive Management / C. Berry, J-C. Tardif, M. G. Bourassa // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – V. 49 (6). – P. 631–642.
111. Bibra, H. Diastolic dysfunction in diabetes and the meta-bolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis / H. Bibra, M. Sutton // *Diabetologia.* – 2010. – V. 53, N 6. – P. 1033–1045.

112. Bigger, J. T. The relationships among ventricular arrhythmias, left dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction / J. T. Bigger, R. Kleiger // *Circulation*. – 1984. – V. 69 (2). – P. 250–258.
113. Blood concentration of individual long-chain n-3 fatty acids and risk of nonfatal myocardial infarction / Q. Sun, J. Ma, H. Campos et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2008. – V. 88. – P. 216–223.
114. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA-Diabetes trials / R. P. Radermecker et al. // *Rev. Med. Liege*. – 2008. – V. 63(7–8). – P. 511–518.
115. Blood pressure and lipid management fall far short in persons with type 2 diabetes: Results from the DIAB-CORE Consortium including six German population-based studies / I. M. Rückert et al. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2012. – V. 8, N 11 (1). – P. 50.
116. Brilla, C. Lisinopril – mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease / C. Brilla, R. Funck, H. Rupp // *Circulation*. – 2000. – V. 102. – P. 1388–1393.
117. Bristow, M. Treatment of Heart Failure: Pharmacological Methods. In: *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine* / M. Bristow, D. Port, R. Kelly // 6-th Edition; W.B. Saunders Co. – 2001. – P. 562–599.
118. Burke, M. A. Interpretation of B-type natriuretic peptide in cardiac disease and other comorbid conditions / M. A. Burke, W. G. Cotts // *Heart Fail Rev.* – 2007. – V. 12. – P. 23–36.
119. Butler, J. Worsening heart failure hospitalization epidemic / J. Butler, A. Kalogeropoulos // *J. Am. College of Cardiology*. – 2008. – V. 52 (6). – P. 435–437.

120. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan / I. S. Anand, R. Latini, V.G. Florea et al. // *Circulation*. – 2005. – V. 112. – P. 1428–1434.
121. Cacciaputo, F. Natriuretic peptide system and cardiovascular disease / F. Cacciaputo // *Heart Views*. – 2010. – V. 11, N 1. – P. 10–15.
122. Cefalu, W. T. Intensive glycemic control and cardiovascular disease. Observations from the ACCORD study / W. T. Cefalu, K. Watson // *Diabetes*. – 2008. – V. 57. – P. 1163–1165.
123. Cerebrovascular disease incidence in central Spain (NEDICES): a population-based prospective study / A. Martínez-Salio et al. // *J. Neurol. Sci.* – 2010. – Nov, V. 15, N 298 (1–2). – P. 85–90.
124. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis // *Lancet*. – 2012. – V. 371. – P. 117–125.
125. CIBIS–II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS–II: a randomized trial) // *Lancet*. – 2010. – V. 353. – P. 9–13.
126. Clark, C. M. Type 2 diabetes and macro vascular disease. Epidemiology and etiology / C. M. Clark, R. C. Perry // *Am. Heart J.* – 2011. – V. 17. – P. 7. – 11.
127. Cleland, J. G. F. The heart failure epidemic: exactly how big is it? / J. G. F. Cleland, A. Khand, A. Clarc // *Eur. Heart J.* – 2009. – V. 22, N 18. – P. 623–626/
128. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes / Y. D. Reijmer et al. // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2010. – V. 26 (7). – P. 507 – 519.
129. Collins, M. M. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes / M. M. Collins, P. Corcoran, I. J. Perry // *Diabet. Med.* – 2009. – V. 6 (2). – P. 153–161.

130. Collins, R. Heart Protection Study (HPS). Paper presented at: American Heart Association / R. Collins // Scientific Sessions. – 2011. – P. 11–14.
131. CORONA Study Group. Intermittent claudication as a predictor of outcome in patients with ischaemic systolic heart failure: analysis of the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure trial (CORONA) / S. C. Inglis, J. J. McMurray, M. Böhm et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – V. 12, N 7. – P. 698–705.
132. Critical appraisal of C-reactive protein throughout the spectrum of cardiovascular disease / R. Osman, P. L. L’Allier, N. Elgharib et al. // Vasc. Health Risk Manag. – 2006. – V. 2, N 3. – P. 221–237.
133. Dailey, G. Overall mortality in diabetes mellitus: where do we stand today? / G. Dailey // Diabetes Technol. Ther. – 2011. – V. 13, suppl. 1. – P. 65–74.
134. Dargie, H. J. on behalf of the CAPRICORN Steering Committee. Design and methodology of the CAPRICORN trial: a randomised double blind placebo controlled study of the impact of carvedilol on morbidity and mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / H. J. Dargie // Eur. J. Heart Failure. – 2000. – V. 2. – P. 325.
135. De Caterina, R. N-3 fatty acids in cardiovascular disease / R. De Caterina // N. Eng. J. Med. – 2011. – V. 364. – P. 2439–2450.
136. Depression is common and precludes accurate assessment of functional status in elderly patients with congestive heart failure / C. Skotzko, C. Krichten, G. Zietowski et al. // J. Card. Fail. – 2000. – V. 6. – P. 300–305.
137. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with micro- albuminuria or proteinuria: observations from the Diabhycar (type 2 DIABetes Hypertension Cardiovascular Events

- and Ramipril) study / L. Vaur et al. // *Diabetes Care*. – 2003. – N 26. – P. 855–860.
138. Diabetes and survival after coronary artery bypass grafting: comparison with an age- and sex-matched population / A. H. van Straten et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2010. – V. 37(5). – P. 1068–1074.
139. Diabetes mellitus, hypertension and medial temporal lobe atrophy: the LADIS study / E. S. Korf et al. // *Diabet Med.* – 2007. – V. 24 (2). – P. 166–171.
140. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease / American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; American Heart Association // *Circulation*. – 2010. – V. 100. – P. 1132-1133.
141. Diabetes predicts congestive heart failure risk in the elderly / C. U. Chae, R. J. Glynn, J. E. Manson et al. // *Circulation*. – 2009. – V. 98 (suppl I). – P. 721.
142. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study / J. P. Melle, M. Bot, de P. Jonge et al. // *Diabetes Care*. – 2010. – V. 33. – P. 2084–2089.
143. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure / M. R. MacDonald et al. // *Eur. Heart. J.* – 2008. – N 29. – P. 1224 –1240.
144. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial / J. Stamler et al. // *Diabetes Care*. – 2012. – N 16. – P. 433–444.
145. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features / M. Takayuki, Y. Satoshi, K. Hidemichi et al. // *Heart Fail Rev.* – 2013. – V. 18, N 2. – P. 149–166.

146. Diastolic heart failure / L. Mandinov, F.R. Eberli, C. Seiler et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – V. 45, N 4. – P. 813–825.
147. Dluhy, R. G. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials / R. G. Dluhy, G. T. McMahon // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – V. 358 (24). – P. 2630–2633.
148. Do statins influence platelet reactivity on acetylsalicylic acid therapy in patients with type 2 diabetes? / M. Postula, M. Rosiak, A. Kaplon-Cieslicka et al. // *Cardiol. J.* – 2012. – V. 19 (5). – P. 494–500.
149. Dong, S. Macrophage surface glycoproteins binding to galectin-3 (Mac-2-antigen) / S. Dong, R.C. Hughes // *Glycoconj. J.* – 1997. – V. 14, N 2. – P. 267–274.
150. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study / C. M. Ballantyne, N. Abate, Z. Yuan et al. // *Am. Heart J.* – 2005. – V. 149. – P. 464–473.
151. Dose-dependent effects of omega-3- polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure nonischemic origin. A double-blind, placebo-controlled, 3-arm study / D. Moerti, A. Hammer, S. Steiner et al. // *Am Heart J.* – 2011. – V. 161. – P. 1–9.
152. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes / P. Gaede, H. Lund-Andersen, H. H. Parving et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – V. 358. – P. 580–591.
153. Effect of atorvastatin-eluting stents in a rabbit iliac artery restenosis model / K. S. Lim, M. H. Jeong, I. H. Bae et al. // *Chonnam Med. J.* – 2013. – V. 49. – N 3. – P. 118–124.
154. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled

- trial / L. Tavazzi, A. P. Maggioni, R. Marchioli et al. // *Lancet*. – 2008. – V. 372 (9645). – P. 1231–1239.
155. Effect of statins on endothelial function in patients with acute coronary syndrome: a prospective study using adhesion molecules and flow-mediated dilatation / I. Altun, F. Oz, S.C. Arkaya et al. // *J. Clin. Med. Res.* – 2014. – N 5. – P. 354–361.
 156. Effect of statins on platelet function in patients with hyperlipidemia / J. Sikora, B. Kostka, I. Marczyk et al. // *Arch. Med. Sci.* – 2013. – V. 9. – N 4. – P. 622–628.
 157. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD Study Group) / H. N. Ginsberg et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – V. 18.
 158. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins / C. Baigent, A. Keech, P. M. Kearney et al. // *Lancet*. – 2005. – V. 366. – P. 1267–1278.
 159. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial / F. Follath et al. // *Lancet*. – 2007. – V. 360. – P. 196–202.
 160. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study) / C. M. Ballantyne, R. Weiss, T. Moccetti et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – V. 99 (5). – P. 673–680.
 161. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications / C. E. Tabit, W. B. Chung, N. M. Hamburg et al. // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2010. – V. 11, N 1. – P. 61–74.

162. Éríkh, A. D. Participants of the RECORD registry. Acute coronary syndromes in hospitalized patients with diabetes. Data from the RECORD registry / A. D. Éríkh, N. A. Gratsianskiĭ // Kardiologiya. – 2011. – V. 51(11). – P. 16–21.
163. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / J. V. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker et al. // Eur. Heart J. – 2012. – V. 33. – P. 1787–1847.
164. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio–Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2014. – V. 46 (4). – P. 517–592.
165. Evidence for simvastatin anti–inflammatory actions based on quantitative analyses of NETosis and other inflammation/oxidation markers / W. M. Al–Ghoul, M. S. Kim, N. Fazal et al. // Results Immunol. – 2014. – N 4. – P. 14–22.
166. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues / H. Kim, J. Lee, J. W. Hyun et al. // Cell. Biol. Int. – 2007. – V. 31. – P. 655–662.
167. EUROASPIRE II Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II / Jeroen Bax, Bernard J. Gersh, Gerhard Hindricks // Eur. Heart. J. – 2001. – № 22.
168. FEEL-1 and FEEL-2 are endocytic receptors for advanced glycation end products / Y. Tamura, H. Adachi, J. Osuga et al. // J. Biol. Chem. – 2003. – V. 278. – P. 12613–12617.
169. For the SOLVD investigators. Diabetes mellitus: a predictor of morbidity and mortality in the studies of left ventricular dysfunction

- (SOLVD) trials and registry / D. M. Schindler, J. B. Kostis, S. Yusuf et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – V. 77. – P. 1017–1020.
170. Frantz, S. Post-infarct remodelling: contribution of wound healing and inflammation / S. Frantz, J. Bauersachs, G. Ertl // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – V. 81. – P. 474–481.
 171. Frantz, S. Toll-like receptor signaling in the ischemic heart / S. Frantz, G. Ertl, J. Bauersachs // *Front Biosci.* – 2008. – V. 13. – P. 5772–5779.
 172. Fuchtenbusch, M. Intensive blood sugar treatment in type 2 diabetics: no evidence for increased mortality in the ADVANCE study compared with ACCORD study, MMW / M. Fuchtenbusch, M. Hummel // *Fortschr. Med.* – 2008. – V. 24, N 150 (17). – P. 42 – 44.
 173. Gaede, P. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes / P. Gaede, H. Lund-Andersen, H. H. Parving // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – V. 358. – P. 580 –591.
 174. Galassi, A. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta- analysis / A. Galassi, K. Reynolds // *J. Am J Med.* – 2006. – V. 119, N 10. – P. 812-819.
 175. Galectin-3 functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils / A. Karlsson, K. Christenson, M. Matlak et al. // *Glycobiology.* – 2009. – V. 19, N 1. – P. 16–20.
 176. Galectin-3: A new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure / N. Hrynchyshyn, P. Jourdain, M. Desnos et al. // *Arch. Cardiovasc. Dis.* – 2013. – S1875-2136(13)00277–5.
 177. GISSI-Prevezione Investigators. Dietary supplementation with n–3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI–Prevezione trial // *Lancet.* – 2011. – V. 354. – P. 447–455.

178. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure / N. Suskin et al. // Eur. Heart J. – 2007. – N 21. – P. 1368–1375.
179. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes / W. Duckworth et al. // N. Engl. J. Med. – 2009. – V. 360. – P. 129–139.
180. Goetze, J. P. Biosynthesis of cardiac natriuretic peptides / J. P. Goetze // Results Probl. Cell Differ. – 2010. – V. 50. – P. 97–120.
181. Greenwood, J. Statins and the vascular endothelial inflammatory response / J. Greenwood, J. C. Mason // Trends. Immunol. – 2007. – V. 28, N 2. – P. 88–98.
182. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. International Consensus on Science. The American Heart Association in Collaboration With the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) // Circulation. – 2000. – V. 102, suppl.: I-1-I-384.
183. Gustafsson, I. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. / I. Gustafsson, B. Brendorp, M. Saibæk // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – N 43. – P. 771–777.
184. Heldal, M. Randomised training after myocardial infarction: short and long-term effects of exercise training after myocardial infarction in patients on beta-blocker treatment. A randomized, controlled study / M. Heldal, S. Sire, J. Dale // Scand. Cardiovasc. J. – 2009. – V. 34. – P. 59–64.
185. Heritability and correlates of intercellular adhesion molecule-1 in the Framingham Offspring Study / J. F. Keaney, J. M. Massaro, M. G. Larson et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – V. 44. – P. 168–173.
186. HMGCoA reductase inhibition reverses myocardial fibrosis and diastolic dysfunction through AMP-activated protein kinase

- activation in a mouse model of metabolic syndrome / N. Hermida, A. Markl, J. Hamelet et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2013. – V. 99. – N 1. – P. 44–54.
187. Horwich, T. B. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure / T. B. Horwich, R. MacLellan, G. C. Fonarow // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – V. 43(4). – P. 642–648.
188. Hyperinsulinemia as predictor of CHD mortality in a healthy population: The Paris prospective study 15-year follow up / A. Fontbonne et al. // *Diabetologia.* – 2013. – V. 34. – P. 356–361.
189. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham off- spring study / J. B. Meigs, M. A. Mittleman, D. M. Nathan et al. // *JAMA.* – 2014. – V. 283. – P. 221–228.
190. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the Strong Heart Study / R. B. Devereux, M. J. Roman, M. Paranicas et al. // *Circulation.* – 2009. – N 101. – P. 2271–2276.
191. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update / A. S. Matheus, L. Tannus, R. Cobas et al. // *Int. J. Hypertens.* – 2013. – P. 653–789.
192. Increased insulin and glucose levels in heart failure / N. Suskin, R. S. McKelvie, J. Roteaus et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – V. 3 (suppl). – P. 249 A.
193. Influence of chronic cardiac failure severity on the course of comorbid type 2 diabetes mellitus / O. Iu. Narusov et al. // *Terapevt. Arkh.* – 2009. – V. 81 (9). – P. 52 –57.
194. Influence of diabetes mellitus in heart failure risk an outcome / C. Bauters et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2003. – V. 2, N 1.
195. Inhibitory effect of statins on inflammatory cytokine production from human bronchial epithelial cells / A. Iwata, R. Shirai, H. Ishii et al. // *Clin. Exp. Immunol.* – 2012. – V. 168, N 2. – P. 234–240.

196. Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study / T. Scheffold, F. Kramer, T. Krahn et al. // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2010. – V. 9. – P. 63.
197. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle – aged men the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study / M. Pyorala et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – V. 20. – P. 538–544.
198. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / The ADVANCE Collaborative Group // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – V. 358. – P. 2560–2572.
199. Jeremy, J. Y. Diabetes mellitus: a disease of abnormal cellular calcium metabolism? / J. Y. Jeremy, J. Gill, D. P. Mikhialidis // *Am. J. Med.* – 1995. – V. 99 (2). – P. 222–224.
200. Kannel, W. B. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study / W. B. Kannel, M. Hjortland, W.P. Castelli // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – V. 34, N 1. – P. 29–34.
201. Karalliedde, J. ACCORD and ADVANCE: a tale of two studies on the Merits control in type 2 diabetic patients / J. Karalliedde, L. Gnudi // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – V. 23(6). – P. 1796–1798.
202. Kearney, M.T. Chronic heart failure: A missing component of the metabolic syndrome? / M.T. Kearney // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2009. – N 6. – P. 145.
203. Kotliar, C. Noninvasive Diagnosis of Subclinical Atherosclerosis in Cardiometabolic Syndrome: A Call to Action / C. Kotliar, P. Forcada, K.C. Ferdinand // *J. Cardiometab. Syndr.* – 2008. – V. 3 (1). – P. 60–62.
204. Kowan J.S., Vaughan W.E.M. // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 2010. – V. 12 (3). – P. 347–369.

205. Lam, C. L. Can the Hospital Anxiety and Depression (HAD) Scale be used on Chinese elderly in general practice? / C. L. Lam, A. W. Chan // *Fam. Pract.* – 1995. – V. 12, N 2. – P. 149–154.
206. Law, M. R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis / M. R. Law, N. J. Wald, A. R. Rudnicka // *BMJ.* – 2003. – V. 326. – P. 1423.
207. Lee, T.-M. Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin / T.-M. Lee, M.-S. Lin, N.-C. Chang // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – vol.4. – p530–535.
208. Levin, E. R. Natriuretic peptides / E.R. Levin, D.G. Gardner, W. K. Samson // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – V. 339. – P. 321–328.
209. Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention-treated acute ST-elevation myocardial infarction. Results from the LEAF trial: a randomized, placebo-controlled study / T. Husebye et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – V. 15 (5). – P. 565–572.
210. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial / A. Mebazaa, M. S. Nieminen, M. Packer et al. // *JAMA.* – 2007. – V. 297. – P. 1889–1891.
211. Liao, J. K. Statin therapy for cardiac hypertrophy and heart failure / J. K. Liao // *J. Investig. Med.* – 2004. – V. 52. – P. 248–253.
212. Liedtke, A. J. Alterations in carbohydrate and lipid metabolism in the acutely ischemic heart / A. J. Liedtke // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2013. – V. 24. – P. 321–326.
213. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity / Y. T. Zhou, P. Grayburn, A. Karim et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – V. 97 (4). – P. 1784–1789.

214. Little, W. C. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance / W.C. Little, T. R. Downes // Prog. Cardiovas. Diseases. – 2009. – V. 32. – P. 273–290.
215. Liu, F.-T. Galectins: regulators of acute and chronic inflammation / F.-T. Liu, G.A. Rabinovich // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2010. – V. 1183. – P. 158–182.
216. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program / A. Larry et al. // Eur. J. Heart Failure. – 2009. – N 11. – P. 170–177.
217. Longjian, L. Epidemiology of heart failure and scope of the problem / L. Longjian // Cardiology Clinics. – 2014. – V. 32. – P. 1–8.
218. Loscalzo, J. Ischemia, hyperemia, exercise, and nitric oxide: complex physiology and complex molecular adaptations / J. Loscalzo, J.A. Vita // Circulation. – 2011. – V. 90. – P. 2556–2559.
219. Lypez-Sendyn, J. The heart failure epidemic / J. Lypez-Sendyn // Medicographia. – 2011. – V. 33. – P. 363–369.
220. Marchioli, R. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: timecourse analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione / R. Marchioli, F. Barzi, E. Bomba // Circulation. – 2002. – V. 105. – P. 1897–1903.
221. Marik, P. E. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review / P. E. Marik, J. Varon // Clin. Cardiol. – 2009. – V. 32. – P. 365–372.
222. Maternal erythrocyte omega-3 and omega-6 fatty acids, and plasma lipid concentrations, are associated with habitual dietary fish consumption in early pregnancy / M. A. Williams, I. O. Frederick, C. Qiu et al. // Clin. Biochem. – 2006. – V. 39. – P. 1063–1070.

223. McCrimmon, R. J. Diabetes and cognitive dysfunction / R. J. McCrimmon, C. M. Ryan, B. M. Frier // *Lancet*. – 2012. – V. 16, N 379 (9833). – P. 2291–2299.
224. McHorney, C. A. The MOS 36–item Short Form Health Survey (SF–36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs / C. A. McHorney, J. E. Ware, A. E. Raczek // *Medical Care*. – 2013. – V. 31. – P. 247–263.
225. McMurray, J. J. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.J. McMurray // *Eur. Heart J.* – 2012. – V. 33(14). – P. 1787–1847.
226. Meeuwisse-Pasterkamp, S. H. Type 2 diabetes mellitus: prevention of macro-vascular complications / S. H. Meeuwisse-Pasterkamp, M. M. van der Klauw, B. H. Wolffenbuttel // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2008. – V. 6 (3). – P. 323–341.
227. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy / C. P. Cannon, B. A. Steinberg, S. A. Murphy et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – V. 48. – P. 438–445.
228. Meta-analysis of the effects of statin therapy on endothelial function in patients with diabetes mellitus / L. Zhang, D. Gong, S. Li et al. // *Atherosclerosis*. – 2012. – V. 223. – N 1. – P. 78–85.
229. METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima–media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial / J. R. Crouse, J. S. Raichlen, W. A. Riley et al. // *JAMA*. – 2007. – V. 297 (12). – P. 1344–1353.

230. Microvascular complications of impaired glucose tolerance / L. R. Singleton, A. G. Smith, J. W. Russell // *Diabetes*. – 2003. – V. 52. – P. 2867–2873.
231. N-3 Fatty Acids for the Prevention of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Surgery / L. Calo, L. Bianconi, F. Colivicchi et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – V. 45. – P. 1723–1728.
232. N-acetyl-seryl-aspartyl- lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin / Y. H. Liu, M. D'Ambrosio, T. D. Liao et al. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2009. – V. 296. – H404–H412.
233. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial / M. Ledwidge, J. Gallagher, C. Conlon et al. // *JAMA*. – 2013. – V. 310, N 1. – P. 66–74.
234. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure / A. Palazzuoli, M. Gallotta, I. Quatrini et al. // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2010. – V. 6. – P. 411–418.
235. On behalf of RUSSLAN Study Investigators. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN) / V. Moiseyev, P. Poder, N. Andrejevs et al. // *Eur. Heart J.* – 2002. – V. 23. – P. 1422-1932.
236. On behalf of the ATLAS Study Group. Comparative effects of low doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure / M. Packer, P. A. Poole-Wilson, P. M. Armstrong et al. – Submitted, 1998.

237. Ovalle, F. Cardiovascular implications of antihyperglycemic therapies for type 2 diabetes / F. Ovalle // Clin. Ther. – 2011. – V. 33(4). – P. 393–407.
238. Owen, P. Glucose flux rate regulated onset of ischemic contracture in globally underperfused rat hearts / P. Owen, S. Dennis, L.H. Opie // Circ. Res. – 1990. – V. 66. – P. 344–354.
239. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes / D. Pitocco et al. // Rev. Diabet. Stud. – 2010. – V. 7 (1). – P. 15–25.
240. Pedersen, T. R. Simvastatin: a review / T. R. Pedersen, J. A. Tobert // Exp. Opin Pharmacother. – 2004. – V. 5 (12). – P. 2583–2596.
241. Piarulli, F. Glyco-oxidation and cardiovascular complications in type 2 diabetes: a clinical update / F. Piarulli, G. Sartore, A. Lapolla // Acta Diabetol. – 2013. – V. 50 (2). – P. 101–110.
242. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study / P. Jourdain, G. Jondeau, F. Funck et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – V. 49, N 16. – P. 1733–1739.
243. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH) / M. R. Cowie et al. // Eur. Heart J. – 2006. – V. 27, N 10. – P. 1216–1222.
244. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity / J. D. Browning et al. // Hepatology. – 2004. – V. 40, N 6. – P. 1387–1395.
245. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults / S. Jimba et al. // Diabetic Medicine. – 2005. – V. 22, N 9. – P. 1141–1145.
246. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH / A.R. Van der

- Velde, L. Gullestad, Ueland T. et al. // *Circ. Heart Fail.* – 2013. – V. 6, N 2. – P. 219–226.
247. Retardation of coronary atherosclerosis with yoga lifestyle intervention / S. C. Manchanda, R. Narang, K. S. Reddy et al. // *J. Assoc. Physicians India.* – 2000. – V. 48. – P. 687–694.
248. Reutens, A.T. Epidemiology of diabetic nephropathy / A.T. Reutens, R.C. Atkins // *Contrib Nephrol.* – 2011. – N 170. – P.1–7.
249. Risk of depression in diabetes is highest for young persons using oral anti- diabetic agents / L. I. Berge et al. // *Diabet. Med.* – 2012. – V. 29 (4). – P.509–514.
250. Role of galectin-3 as an adhesion molecule for neutrophil extravasation during streptococcal pneumonia / S. Sato, N. Ouellet, I. Pelletier et al. // *J. Immunol.* – 2002. – V. 168, N 4. – P. 1813–1822.
251. Rosuvastatin for primary prevention among individuals with elevated high-sensitivity c-reactive protein and 5% to 10% and 10% to 20% 10-year risk. Implications of the Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial for «intermediate risk» / P. M. Ridker, J. G. Macfadyen, B. G. Nordestgaard et al. // *Circ. Cardiovasc. Qual Outcomes.* – 2010. – V. 3 (5). – P. 447–452.
252. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure / J. Kjekshus, E. Apetre, W. Barrias et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – V. 357. – P. 1–14.
253. Saito, I. Epidemiological evidence of type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cardiovascular disease in Japan / I. Saito // *Circ. J.* – 2012. – V. 25, N 76 (5). – P. 1066–1073.
254. Short-term intensive atorvastatin therapy improves endothelial function partly via attenuating perivascular adipose tissue inflammation through 5-lipoxygenase pathway in hyperlipidemic

- rabbits / X. Wang, Y. Lin, N. Luo, Z. Chen et al. // Chin. Med. J. – 2014. – V. 127.–N 16. – P. 2953–2959.
255. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / K. Node, M. Fujita, M. Kitakaze et al. // Circulation. – 2003. – V. 108 (7). – P. 839–843.
 256. Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle-aged subjects / G. Auni et al. // Diabetes Care. – 2008. – N 31 (4). – C. 714–719.
 257. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia / J. P. Kastelein, F. Akdim, E. S. Stroes et al. / N. Engl. J. Med. – 2008. – V. 358. – P. 1431–1443.
 258. Soluble intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, and impaired microvascular reactivity are early markers of vasculopathy in type 2 diabetic individuals without microalbuminuria / S. C. Lim, A. E. Caballero, P. Smakowski et al. // Diabetes Care. – 1999. – V. 22 (11). – P. 1865–1870.
 259. SooYeon, S. Implications of intensive glycemic control on cardiovascular disease: early reports from the ACCORD and ADVANCE Trials / S. SooYeon, R. W. Nesto // Rev. Cardiovasc. Med. – 2008. – V. 9 (1). – P. 1–4.
 260. Spertus, J. A. Monitoring the Quality of life in patients with Coronary Artery Disease / J. A. Spertus // Am. J. Cardiol. – 1994. – V. 74. – P. 1240–1244.
 261. Statin Therapy for Primary Prevention of Atrial Fibrillation: Guided by CHADS2/CHA2DS2VASc Score / C. Y. Hung, Y. C. Hsieh, J. L. Huang et al. // Korean Circ. J. – 2014. – V. 44, N 4. – P. 205–209.
 262. Statin use and venous thromboembolism recurrence: a combined nationwide cohort and nested case-control study / M. Schmidt S. C., Cannegieter, S. A. Johannesdottir et al. // J. Thromb. Haemost. – 2014. – V. 12 (8). – P. 1207–1215.

263. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial) / P. H. Jones, M. H. Davidson, E. A. Stein et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – V. 92 (2). – P. 52–160.
264. The anti-inflammatory and antioxidant effects of pravastatin and nebivolol in rat aorta / S. Dursun, S. Çuhadar, M. Köseoğlu et al. // *Anadolu Kardiyol. Derg.* – 2014. – V. 14, N 3. – P. 229–233.
265. The association between glucose abnormalities and heart failure in the populayion- based. Reykjavik Study / I. S. Thrainsdottir, T. Aspelund, G. Thorgeirsson et al. // *Diabetes Care.* – 2004. – V. 27, N 3. – P. 699–703.
266. The CARDS Investigators: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial / H. M. Colhoun, D. J. Betteridge, P. N. Durrington et al. // *Lancet.* – 2004. – V. 364. – P. 685–696.
267. The CONSENSUS trial study group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* –1987. – V. 316. – P. 1429–1435.
268. The importance of abnormalities of liver function tests in predicting mortality in chronic heart failure / P. Batin et al. // *Eur. Heart J.* – 1995. – N. 16(11). – P. 1613 –1618.
269. The influence of pravastatin and atorvastatin on markers of oxidative stress in hypercholesterolemic humans / B. Ky, A. Burke, S. Tsimikas et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – V. 51, N 17. – P. 1653–1662.
270. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study / J. L. Januzzi, C.A. Camargo, S. Anwaruddin et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – V. 95, N 8. – P. 948–954.

271. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* –1991. – V. 325. – P. 293–302.
272. Toth, P. P. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it / P. P. Toth // *Int. J. Clin. Practice.* – 2008. – V. 62 (8). – P. 1246–1254.
273. Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-C lowering in CVD prevention / U. Laufs, O. S. Descamps, A. L. Catapano et al. // *Eur. Heart J.* – 2014. – V. 35 (30). – P. 1996–2000.
274. Val- HeFT Investigators. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT / R. Latini, S. Masson, I. Anand et al. // *Eur. Heart J.* – 2004. – V. 25, N 4. – P. 292–299.
275. Voors, A. A. Diabetes: a driver for heart failure / A. A. Voors, van der I. C. Horst // *Heart.* – 2011. – V. 97. – P. 774–780.
276. Williams, K. J. Rapid Regression of Atherosclerosis: Insights From the Clinical and Experimental Literature / K. J. Williams, J. E. Feig, E. A. Fisher // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2008. – V. 5 (2). – P. 91–102.
277. Zannad, F. Heart failure burden and therapy / F. Zannad // *Europace.* – 2009. – V. 11 (5). – P. 1–9.