

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

ISSN 1819-6446 (Print)
ISSN 2225-3653 (Online)

10(5)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2014

Estimation of risks and outcomes in patients with atrial fibrillation (according to the data of RECVASA registry)
Оценка риска и исходы у больных с фибрилляцией предсердий (по данным регистра РЕКВАЗА)

Скрытая артериальная гипертония
у работников промышленных предприятий

Иммуновоспалительные реакции и дисфункция
эндотелия при ремоделировании миокарда

Наследственный синдром гипохолестеринемии
и экзомное секвенирование

Статины в лечении и профилактике
сердечно-сосудистых заболеваний

Диабетическая кардиомиопатия и резистин

Лечение дислипидемий при различном
сердечно-сосудистом риске

Применение статинов в периоперационном периоде

**10 лет
с РФК!**

Представлен в EMBASE, DOAJ, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory
и Российском индексе научного цитирования

www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

РФК

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Российское
кардиологическое общество

Государственный
научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов • Выходит с 2005 г.

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2014; т.10, №5 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2014; v.10, N 5

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 30.12.2004 (ПИ № ФС 77-19339). Соучредители – физические лица.

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписной индекс «Роспечати»:

20168 - для индивидуальных подписчиков

20169 - для предприятий и учреждений

Подписной индекс «Пресса России»:

81306 - для индивидуальных подписчиков

81309 - для предприятий и учреждений

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» допускается только с письменного разрешения Издателя ООО «Столичная Издательская Компания»

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

Представлен в EMBASE, DOAJ, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory и Российском индексе научного цитирования

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на сайте журнала www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com и на сайте Научной Электронной Библиотеки www.elibrary.ru

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

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 301а
Тел. +7 (495) 624-55-09. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial office address:

Petroverigsky per. 10, room 301a. Moscow 101990
Ph. +7 (495) 624-55-09. E-mail: otsec@sticom.ru

Отпечатано:

ООО «Технология ЦД»
119606, г. Москва, Проспект Вернадского, д.84. корп.2



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО «Столичная

Издательская Компания»

107076, Москва, Стромынка, 19-2

Тел: +7 (495) 585-44-15 (размещение рекламы)

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

Директор по маркетингу и продажам Marketing and Sales Manager

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка Design, desktop publishing

Меликан Т.Г. Melikyan T.G.

Администратор сайта Website Manager

Шипилов К.А. Shipilov K.A.

Номер подписан в печать 24 октября 2014 г. Цена свободная.

© РФК, 2005-2014

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2014

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Editor-in-Chief

Oganov R.G.

Заместители главного редактора

Бойцов С. А.

Марцевич С. Ю.

Шальнова С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Ответственный секретарь

Масленикова Г.Я.

Executive Editor

Maslennikova G.Ya.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Редакционная коллегия

Александров Ан. А. (Москва)

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Голиков А. П. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Дошечин В. Л. (Москва)

Драпкина О.М. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Закирова А. Н. (Уфа)

Калинина А. М. (Москва)

Колос И. П. (Москва)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Латфуллин И. А. (Казань)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Мартынов А. И. (Москва)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Никитин Ю. П. (Новосибирск)

Перова Н. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Сулимов В. А. (Москва)

Ткачёва О. Н. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Шостак Н. А. (Москва)

Якушевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Editorial Board

Alexandrov An. A. (Moscow)

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Golikov A. P. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Drapkina O.M. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zakirova A. N. (Ufa)

Kalinina A. M. (Moscow)

Kolos I. P. (Moscow)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Latfullin I. A. (Kazan)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Martynov A. I. (Moscow)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk)

Perova N. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Sulimov V. A. (Moscow)

Tkacheva O. N. (Moscow)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shalaev S. V. (Tyumen)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Международный редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Джусупов А. К. (Алматы, Казахстан)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Коваленко В.Н. (Киев, Украина)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Цинамдзгвришвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

International Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dzhusupov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)

Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Tsinamdzgvrishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

С Правилами публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» можно ознакомиться на сайте www.rpcardio.ru/www.rpcardio.com (раздел «Для авторов»). Все статьи, поступающие в редакцию для публикации, проверяются на плагиат

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Амбулаторно-поликлинический РЕгистр КардиоВАСкулярных ЗАболеваний (РЕКВАЗА): данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с фибрилляцией предсердий

М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов, С.С. Якушин, С.Ю. Марцевич, А.Н. Воробьев, А.В. Загребельный, М.С. Харлап, К.Г. Переверзева, Е.А. Правкина, С.Е. Сердюк, А.Д. Деев, Е.Н. Кудряшов470

Частота и маркеры скрытой артериальной гипертензии и скрытой неэффективности лечения артериальной гипертензии у работников промышленного предприятия по данным профилактического осмотра

М.И. Смирнова, Е.М. Платонова, А.Н. Бритов, В.М. Горбунов, А.Д. Деев, Я.Н. Кошеляевская481

Роль иммуновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия в ремоделировании миокарда и прогрессировании ишемической болезни сердца

Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова488

Клиническая эффективность петлевого диуретика торасемида в лечении больных хронической сердечной недостаточностью. Результаты Казахстанского многоцентрового исследования «ПОЭТ»

С.Ф. Беркинбаев, Г.А. Джунусбекова, А.Х. Исабекова495

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Двойная антитромбоцитарная терапия в реальной клинической практике

Г.Н. Гусева, Т.В. Павлова, И.Л. Воронова, С.М. Хохлунов500

Выбор стартовой терапии для лечения артериальной гипертензии 1-2 степени в московской общетерапевтической практике

С.В. Гацура, О.А. Гацура, А.Н. Голосова505

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Дифференциальная диагностика наследственного синдрома гипохолестеринемии с применением экзомного секвенирования

А.И. Ершова, Н.В. Щербаклова, А.А. Суворова, Э.Ю. Хлебус, И.В. Сидонец, А.Н. Мешков, С.А. Бойцов509

Статины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: повторение пройденного и оптимизм на будущее

Л.Н. Малай513

Эффективность применения розувастатина в коррекции дислипидемии у больных, перенесших Q-волновой инфаркт миокарда

Р.Д. Курбанов, Н.У. Закиров, Ю.Г. Кеворкова, Н.Б. Сайфиддинова525

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

Outpatient REgistry of CardioVAScular diseAses (RECVASA): prospective follow-up data, estimation of risks and outcomes in patients with atrial fibrillation

M.M. Loukianov, S.A. Boytsov, S.S. Yakushin, S.Yu. Martsevich, A.N. Vorobyev, A.V. Zagrebelnyy, M.S. Kharlap, K.G. Pereverzeva, E.A. Pravkina, S.E. Serdyuk, A.D. Deev, E.N. Kudryashov470

The rate and characters of masked arterial hypertension and masked ineffectiveness of hypertension treatment in industrial workers according to the preventive examination

M.I. Smirnova, E.M. Platonova, A.N. Britov, V.M. Gorbunov, A.D. Deev, Y.N. Koshelyaevskaya481

The role of immune inflammatory reactions and endothelial dysfunction in myocardial remodeling and progression of ischemic heart disease

N.E. Zakirova, A.N. Zakirova488

Clinical efficacy of loop diuretic torasemide in treatment of patients with chronic heart failure. Results of Kazakhstan multicenter study "POET"

S.F. Berkinbaev, G.A. Dzhunusbekova, A.K. Isabekova495

ANALYSIS OF CLINICAL PRACTICE

Dual antiplatelet therapy in the real clinical practice

G.N. Guseva, T.V. Pavlova, I.L. Voronova, S.M. Chohlunov500

Choice of the initial treatment for mild to moderate arterial hypertension in Moscow primary practice

S.V. Gatsura, O.A. Gatsura, A.N. Golosova505

NOTES FROM PRACTICE

Differential diagnosis of hereditary syndrome of hypocholesterolemia by using exomic sequencing

A.I. Yershova, N.V. Shcherbakova, A.A. Suvorova, E.Y. Hlebus, I.V. Sidonets, A.N. Meshkov, S.A. Boytsov509

Statins in the treatment and prevention of cardiovascular diseases: repetition of the past and optimism for the future

L. N. Malay513

Efficacy of rosuvastatin in dyslipidemia correction in patients after Q-wave myocardial infarction

R.D. Kurbanov, N.U. Zakirov, Y.G. Kevorkova, N.B. Sayfiddinova525

**СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ
ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Новости очередного конгресса Европейского общества кардиологов (Барселона, 2014): оправдавшиеся и не оправдавшиеся надежды	
С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко	530

ИННОВАЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Диабетическая кардиомиопатия. Резистин: контроль гипертрофии миокарда	
Ан.А. Александров, О.А. Шацкая, С.С. Кухаренко, М.Н. Ядрихинская, Е.Н. Абдалкина, Е.Н. Дроздова, М.В. Шестакова	534

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Рациональные подходы к назначению лечения дислипидемий при разном суммарном риске сердечно-сосудистых заболеваний и остром коронарном синдроме	
Н.В. Перова, В.А. Метельская	540
Применение статинов в периоперационном периоде с позиций доказательной медицины	
В.В. Самойленко, О.П. Шевченко, В.И. Бурцев	548
Эволюция тромболитической терапии в лечении инфаркта миокарда	
П. Г. Кесов, О.М. Рейтблат, З.М. Сафиуллина, С.В. Шалаев	554

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Применение урапидила – антигипертензивного препарата с двойным механизмом действия – новое направление в лечении гипертонических кризов	
В.Р. Абдрахманов, Н.И. Гапонова, Н.Ф. Плавунов	559
Выбор лизиноприла для терапии артериальной гипертонии у пациентов с сопутствующей патологией	
Н.А. Джагани	565

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Об этике научных публикаций	
В.В. Якусевич	572

ЮБИЛЕИ

Владимиру Григорьевичу Кукесу 80 лет	573
К юбилею профессора Александра Георгиевича Автандилова	575

ИНФОРМАЦИЯ

IV Международный форум кардиологов и терапевтов, 24-26 марта 2015 г, Москва	
Информационное письмо	576
Подписка на журнал	579

**PAGES OF RUSSIAN NATIONAL SOCIETY OF EVIDENCE-BASED
PHARMACOTHERAPY**

News from the annual Congress of European Society of Cardiology (Barcelona 2014): realized and unrealized expectations	
S.Y. Martsevich, N.P. Kutishenko	530

INNOVATIVE CARDIOLOGY

Diabetic cardiomyopathy. Resistin: a control of a myocardial hypertrophy	
An.A. Aleksandrov, O.A. Shatskaya, S.S. Kuharenko, M.N. Yadrihinskaya, E.N. Abdalkina, E.N. Drozdova, M.V. Shestakova	534

POINT OF VIEW

Rational approaches to the treatment of dyslipidemia with different total cardiovascular risk and acute coronary syndrome	
N.V. Perova, V.A. Metelskaya	540
Statins use in the perioperative period according to the evidence-based medicine	
V.V. Samoylenko, O.P. Shevchenko, V.I. Burtsev	548
Evolution of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction	
P.G. Kesov, O.M. Reytblat, Z.M. Safiullina, S.V. Shalaev	554

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Use of urapidil - antihypertensive drug with double action - new direction in treatment of hypertensive crises	
V.R. Abdrakhmanov, N.I. Gaponova, N.F. Plavunov	559
Choice of lisinopril for treatment of hypertension in patients with concomitant diseases	
N.A. Dzhaiani	565

LETTER TO EDITORS

On ethics of scientific publication	
V.V. Yakusevich	572

JUBILEE

Vladimir G. Kukes is 80	573
To the anniversary of Professor Alexander G. Avtandilov	575

INFORMATION

IV International forum of cardiologists and internal medicine specialists, March 26-28, 2015, Moscow	
Information letter	576
Subscription to the journal	579

OUTPATIENT REGISTRY OF CARDIOVASCULAR DISEASES (RECVASA): PROSPECTIVE FOLLOW-UP DATA, ESTIMATION OF RISKS AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

M.M. Loukianov^{1*}, S.A. Boytsov¹, S.S. Yakushin², S.Yu. Martsevich¹, A.N. Vorobyev², A.V. Zagrebelnyy¹, M.S. Kharlap¹, K.G. Pereverzeva², E.A. Pravkina², S.E. Serdyuk¹, A.D. Deev¹, E.N. Kudryashov¹

¹ State Research Center for Preventive Medicine.
Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov.
Visokovoltynaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

Aim. To evaluate outcomes and risk of their occurrence in patients with atrial fibrillation (AF) within 12 months of follow-up in actual outpatient practice.

Material and methods. A total of 3690 patients with AF, arterial hypertension (HT), ischemic heart disease (IHD) and chronic heart failure (CHF) consulted by general practitioners and cardiologists of three outpatient clinics of Ryazan, were enrolled into the outpatient Registry of CardioVascular diseases (RECVASA). 530 of 3690 (14.4%) patients had the diagnosis of "atrial fibrillation" in their outpatient charts. Estimation of the end points within 12 months after inclusion into the registry was performed based on the data received from the contacts with patients or a documented fact of death.

Results. 39 (7.4%) patients had died during this period [30 (76.9%) of them due to cardiovascular causes], 18 (3.4%) – had undergone stroke, 3 (0.6%) – myocardial infarction, 2 (0.4%) patients had cardiovascular surgery. There were 63 hospitalizations due to cardiovascular diseases (CVD). AF did not lead to significant increase in cardiovascular death risk [odds ratio (OR)=1.31, p=0.21] and stroke risk (OR=1.64, p=0.09) within 12 months after inclusion into the registry, but the risk of hospitalization due to CVD was significantly higher (OR=2.88, p=0.0001). Permanent AF significantly increased the risk of stroke (OR=2.07, p=0.04). Such factors as diabetes, prior stroke, systolic blood pressure (SBP)<110 mm Hg and heart rate (HR)≥90 bpm significantly increased all-cause death risk (OR=2.49, p=0.008; OR=2.46, p=0.01; OR=7.6, p=0.003; OR=15.3, p=0.01, respectively). Patients treated with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARB) had lower all-cause and cardiovascular death risks: OR=0.38, p=0.01 and OR=0.25, p=0.02, respectively. Other drugs revealed no significant influence on prognosis.

Conclusion. According to the outpatient registry RECVASA data such factors as permanent type of AF, diabetes mellitus, prior stroke, SBP<110 mm Hg and HR≥90 bpm, ACE inhibitors/ARB prescription significantly influenced prognosis in patients with AF. Estimating outcomes in AF patients, combination with HT, IHD, CHF and non-cardiac comorbidities must be taken into account as well as peculiarities of these diseases drug treatment.

Key words: registry, atrial fibrillation, cardiovascular diseases, prospective follow-up, risk factors, outcomes, outpatient practice, combined cardiovascular pathology, comorbidity

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):470–480

Амбулаторно-поликлинический Регистр КардиоВаскулярных Заболеваний (РЕКВАЗА): данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с фибрилляцией предсердий

M.M. Лукьянов^{1*}, С.А. Бойцов¹, С.С. Якушин², С.Ю. Марцевич¹, А.Н. Воробьев², А.В. Загребельный¹, М.С. Харлап¹, К.Г. Переверзева², Е.А. Правкина², С.Е. Сердюк¹, А.Д. Деев¹, Е.Н. Кудряшов¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова. 390026, Рязань, ул. Высоковольная, 9

Цель. Оценить в рамках проспективного регистра исходы за 12 мес наблюдения и риски их развития у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) в реальной амбулаторно-поликлинической практике.

Материал и методы. В амбулаторно-поликлинический Регистр КардиоВаскулярных Заболеваний (РЕКВАЗА) включены 3690 больных с ФП, артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), обратившихся к терапевтам и кардиологам 3-х поликлиник г. Рязань. Диагноз «фибрилляция предсердий» был указан в амбулаторной карте у 530 (14,4%), из 3690 больных. По данным контакта с пациентом либо по документально подтвержденному факту смерти проведена оценка наличия конечных точек за период 12 мес после включения в регистр.

Результаты. За данный период умерло 39 (7,4%) больных [из них 30 (76,9%) от сердечно-сосудистых причин], перенесли мозговой инсульт – 18 (3,4%), инфаркт миокарда – 3 (0,6%), операции по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – 2 (0,4%). Зарегистрировано 63 госпитализации по поводу ССЗ. Наличие ФП не приводило к значимому росту риска смерти от сердечно-сосудистых причин [отношение рисков (ОР)=1,31; p=0,21], риска развития мозгового инсульта (ОР=1,64; p=0,09) за 12 мес после включения в регистр, но риск госпитализации по поводу ССЗ был значимо выше (ОР=2,88; p=0,0001). Наличие постоянной формы ФП достоверно повышало риск развития мозгового инсульта (ОР=2,07; p=0,04). Риск смерти от всех причин был выше при наличии сахарного диабета (ОР=2,49; p=0,008), мозгового инсульта в анамнезе (ОР=2,46; p=0,01), систолическом артериальном давлении (САД)<110 мм рт.ст. (ОР=7,6; p=0,003), частоте сердечных сокращений (ЧСС)≥90/мин (ОР=15,3; p=0,01). Более низкий риск смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых причин выявлен у больных при назначении ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА): ОР=0,38; p=0,01 и ОР=0,25; p=0,02, соответственно. Значимого влияния на прогноз других групп лекарственных препаратов не выявлено.

Заключение. По данным проспективного наблюдения в рамках амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА выявлено значимое влияние на прогноз факторов наличия постоянной формы ФП, сахарного диабета, мозгового инсульта в анамнезе, уровня САД<110 мм рт.ст. и ЧСС≥90/мин, назначения ингибиторов АПФ/БРА. При оценке исходов у больных с ФП важно учитывать ее сочетание с АГ, ИБС и ХСН, сопутствующую патологию, а также связанные с этим особенности лекарственной терапии.

Ключевые слова: регистр, фибрилляция предсердий, кардиоваскулярные заболевания, проспективное наблюдение, факторы риска, исходы, амбулаторно-поликлиническая практика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, коморбидность

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):470–480

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): loukmed@gmail.com

Author's Information:

Mikhail M. Loukianov – MD, PhD, Leading Researcher of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, State Research Center for Preventive Medicine (SRCPM)
Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Head of the same Department, Director of the SRCPM
Sergey S. Yakushin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University (RyazSMU)
Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, SRCPM
Alexander N. Vorobyev – MD, PhD, Assistant of Chair of Hospital Therapy, RyazSMU
Alexander V. Zagrebelsky – MD, PhD, Senior Researcher of Department of Preventive Pharmacotherapy, SRCPM
Maria S. Kharlap – MD, PhD, Senior Researcher of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, SRCPM
Christina G. Pereverzeva – MD, PhD student of Chair of Hospital Therapy, RyazSMU
Ekaterina A. Pravkina – MD, PhD student of the same chair
Svetlana E. Serdyuk – MD, PhD, Senior Researcher of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, SRCPM
Alexander D. Deev – PhD, Head of Laboratory of Biostatistics, SRCPM
Yevgeny N. Kudryashov – Programmer of the same laboratory

Сведения об авторах:

Лукиянов Михаил Михайлович – к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦПМ
Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела, директор ГНИЦПМ
Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии РязГМУ
Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ
Воробьев Александр Николаевич – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии РязГМУ
Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ
Харлап Мария Сергеевна – к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦПМ
Переверзева Кристина Геннадьевна – аспирант кафедры госпитальной терапии РязГМУ
Правкина Екатерина Алексеевна – аспирант той же кафедры
Сердюк Светлана Евгеньевна – к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦПМ
Деев Александр Дмитриевич – к.ф.м.н., руководитель лаборатории медицинской биostatистики ГНИЦПМ
Кудряшов Евгений Николаевич – программист той же лаборатории

Cardiovascular diseases (CVD) remain to be the most common cause of death in adults in the majority of developed countries and in Russia despite evident progress in their treatment and prevention [1-4]. Atrial fibrillation (AF) is the most common heart rhythm disturbance. It increments stroke risk and stroke-related mortality, risk of onset and exacerbation of chronic heart failure (CHF) and also increases the frequency of hospitalizations [5-12].

Prospective registries are the most effective method of CVD risk and outcomes estimation in real outpatient and inpatient practice [13-15].

A number of medical scientific centers of the Russian Federation (RF) participated in three international trials devoted to AF registries formation [16-18]. However, we had not found any data in available publications of prospective domestic registries of AF patients organized in the RF [16-24].

Existing AF registries did not allow entirely to estimate data of prospective follow-up, outcomes and risks in AF patients with concomitant arterial hypertension (HT), ischemic heart disease (IHD) and CHF as they were not simultaneously the registries of HT, IHD and CHF. That is why the development of an outpatient REgistry of CardioVAscular diseAses (RECVASA) with the inclusion of patients with HT, IHD, CHF and AF (both with one of these diagnoses or with different combinations) in the region of the RF with high cardiovascular mortality rate (the Ryazan Region) is timely and practically significant. Cardiovascular mortality rate in the Ryazan Region in 2012 was as

Несмотря на очевидный прогресс в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, данная группа болезней остается наиболее частой причиной смерти взрослого населения в большинстве развитых стран мира, включая Россию [1-4]. Фибрилляция предсердий (ФП) является самым распространенным нарушением ритма сердца, которое увеличивает риск мозгового инсульта и связанной с ним смертности, риск развития и усугубления течения хронической сердечной недостаточности (ХСН), а также приводит к повышению частоты госпитализаций [5-12].

Наиболее эффективным способом изучения исходов сердечно-сосудистых заболеваний и рисков их развития в реальной амбулаторно-поликлинической и госпитальной практике является организация проспективных регистров [13-15].

Ряд медицинских научных центров в Российской Федерации (РФ) принимал участие в создании трех международных регистров ФП [16-18]. Однако, среди имеющихся публикаций о результатах исследований на базе ряда регистров ФП, нами не было найдено данных проспективных отечественных регистров больных с ФП, организованных в РФ [16-24].

В существующих регистрах ФП не было возможности комплексно оценить данные проспективного наблюдения, исходы и риски у больных с ФП в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и ХСН, т.к. они не являлись одновременно регистрами АГ, ИБС и ХСН. Это является важным обоснованием актуальности и практического значения создания амбулаторно-поликлинического РЕгистра КардиоВAsкулярных ЗАболеваний (РЕКВАЗА) с включением в него больных с АГ, ИБС, ХСН и

much as 937.3 per 100 000 of population, which exceeded the national average in the RF (737.1 per 100 000 of population) by 27.2% [4]. This article presents the information about the patients included into the Registry, data of the prospective 12-month follow-up of AF patients, outcomes and their risks as well as results of the diagnosis validation in a random sample of people enrolled into the study.

The aim of the study – to evaluate outcomes and risk of their occurrence in patients with atrial fibrillation within a framework of a prospective registry in actual outpatient practice within a 12-month follow-up.

Material and methods

The design of the outpatient REgistry of Cardiovascular diseAses (RECVASA) had been in detail described earlier [15, 25].

Of 3690 patients enrolled into the registry 530 (14.4%) had the diagnosis of “atrial fibrillation” in outpatient chart.

Medical chart data of a patient included into the registry and data of a chart of contacts with a patient during 12 months after the enrollment were added to an electronic data base for further analysis.

Estimation of the end points after the 12-month follow-up was carried out in 522 of 530 AF patients (98.5%) in accordance with data of contacts with a patient or by a documented fact of death.

Statistical analysis of data was performed by methods of descriptive statistics. Significance of mean values distinctions was estimated using Student's test, significance of distinctions in incidence of attributes in the groups of comparison – by nonparametric method using chi-square test. For evaluation of odds ratio (OR) and 95%-confidence interval (CI) the Cox model was used. Statistical analysis of the data was conducted by the GLM computer program of the SAS system.

Results

General characteristics of the patients, concomitant diseases and comorbidity, validation of the diagnosis in a random sample of patients were in detail described earlier [25].

Estimation of outcomes and risk of their occurrence during the 12-month follow-up

At evaluation of end points in 522 of 530 patients (98.5%) during the 12-month follow-up we had revealed the following: 39 (7.4%) patients had died [30 (76.9%) of them due to cardiovascular causes], 18 (3.4%) – had undergone stroke, 3 (0.6%) – myocardial infarction, 2 patients had surgery for CVD

ФП (как с одним диагнозом, так и с различными сочетаниями) в регионе РФ (Рязанская область) с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности. Данный показатель в 2012 г. составил в Рязанской области 937,3 на 100 000 населения, что на 27,2% превышает средний уровень по РФ – 737,1 на 100 000 населения [4]. В настоящей статье приводится информация о включенных в Регистр пациентах, данные проспективного наблюдения больных с диагнозом ФП в течение 12 мес, исходы и риски их развития, а также результаты валидации диагноза в случайной выборке из числа лиц, включенных в исследование.

Цель исследования – оценить в рамках проспективного регистра исходы за 12 мес наблюдения и риски их развития у больных с фибрилляцией предсердий в реальной амбулаторно-поликлинической практике

Материал и методы

Дизайн амбулаторно-поликлинический РЕгистра КардиовАскулярных ЗАболеваний (РЕКВАЗА) подробно описан нами ранее [15, 25].

У 530 (14,4%) из 3690 больных, включенных в регистр, в амбулаторной карте был зафиксирован диагноз «фибрилляция предсердий».

Данные карты пациента, включенного в регистр, карты контакта с пациентом с информацией за период 12 мес после включения вносились в электронную базу для последующего анализа.

По данным контакта с пациентом, либо по документально подтвержденному факту смерти у 522 из 530 больных с ФП (98,5%) проведена оценка наличия конечных точек за период 12 мес после включения в регистр.

Для статистической обработки данных использовались методы описательной статистики. Достоверность различий средних величин оценивалась с использованием критерия Стьюдента, достоверность различий частоты наличия признаков в группах сравнения – непараметрическим методом с использованием критерия хи-квадрат. Для оценки отношения рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ) применялась модель Кокса. Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы GLM системы SAS.

Результаты

Общая характеристика больных, сочетанная и сопутствующая патология, валидация диагноза в случайной выборке пациентов подробно описаны нами ранее [25].

Оценка исходов за период 12 мес наблюдения и риска их развития

При оценке конечных точек у 522 (98,5%) из 530 пациентов выявлено, что за 12 мес после включения в регистр умерло 39 (7,4%) больных [30 (76,9%) из них от сердечно-сосудистых причин], перенесли мозговой инсульт – 18 (3,4%), инфаркт миокарда – 3 (0,6%), операции по поводу ССЗ – 2 (из них имплантируемый кардиостимулятор – 1,

(cardiac pacemaker implantation – 1, radio frequency ablation – 1; coronary bypass surgery and percutaneous coronary intervention were not performed). There were also 63 hospitalizations related to CVD.

Odds ratio (OR) was calculated by multi-factor analysis using the Cox model. The data listed below are given after adjustment for the following factors (16 factors altogether): age, sex, heterogeneity of different outpatient clinics data, presence of IHD, CHF, diabetes mellitus, history of stroke and myocardial infarction, anemia, chronic kidney diseases, lung diseases (in general and in particular - chronic obstructive lung disease, bronchial asthma), diseases of the digestive system (in general and in particular - gastric and duodenal ulcer, erosive gastritis).

Presence of AF diagnosis in 530 patients as compared to 3160 patients without it did not significantly increase the risk of cardiovascular death ($p=0.21$), stroke risk ($p=0.09$) and risk of combined cardiovascular end point occurrence ($p=0.20$) within 12 months after enrollment into the registry (Fig. 1-3). However, diagnosis of permanent AF (as against paroxysmal and persistent types) significantly ($p=0.04$) increased stroke risk (2.1-fold) and risk of combined cardiovascular end point (1.6-fold) as Fig. 2-3 show. It is important to underline that AF (all types) significantly increased the risk of hospitalization due to CVD in the first year of the follow-up: 2.4-fold, $p<0.0001$, as Fig. 4 shows.

Such factors as age, diabetes and history of stroke significantly increased all-cause and cardiovascular death risks in patients with AF ($n=530$) (Table

радиочастотная абляция – 1, коронарное шунтирование и чрескожное коронарное вмешательство не проводились). Также зарегистрировано было 63 госпитализации по поводу ССЗ.

Отношение рисков (ОР) определялось при помощи многофакторного анализа с использованием модели Кокса. Указанные ниже данные приведены с учетом нивелировки прогностического значения следующих факторов (всего 16 факторов): возраст, пол, неоднородность данных для различных поликлиник, наличие ИБС, ХСН, сахарного диабета, мозгового инсульта и инфаркта миокарда в анамнезе, анемии, хронических болезней почек, болезней органов дыхания (в целом и в отдельности – хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы), заболеваний органов пищеварения (в целом и в отдельности – язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, эрозивного гастрита).

Наличие ФП в диагнозе у 530 больных, по сравнению с 3160 пациентами без ФП, не приводило к значимому повышению риска смерти от сердечно-сосудистых причин ($p=0,21$), риска развития мозгового инсульта ($p=0,09$), а также комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки ($p=0,20$) за период 12 мес после включения в регистр (рис. 1-3). Однако наличие постоянной формы ФП (в отличие от пароксизмальной и персистирующей) значимо повышало риск развития мозгового инсульта – в 2,1 раза ($p=0,04$) и комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки – в 1,6 раза ($p=0,04$), что отражено на рис. 2-3. Важно подчеркнуть, что наличие ФП (включая все ее формы) значимо повышало риск госпитализации по поводу ССЗ в течение первого года наблюдения – в 2,4 раза ($p<0,0001$), что следует из рис. 4.

У больных с ФП ($n=530$) значимо повышали риск смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых причин факто-

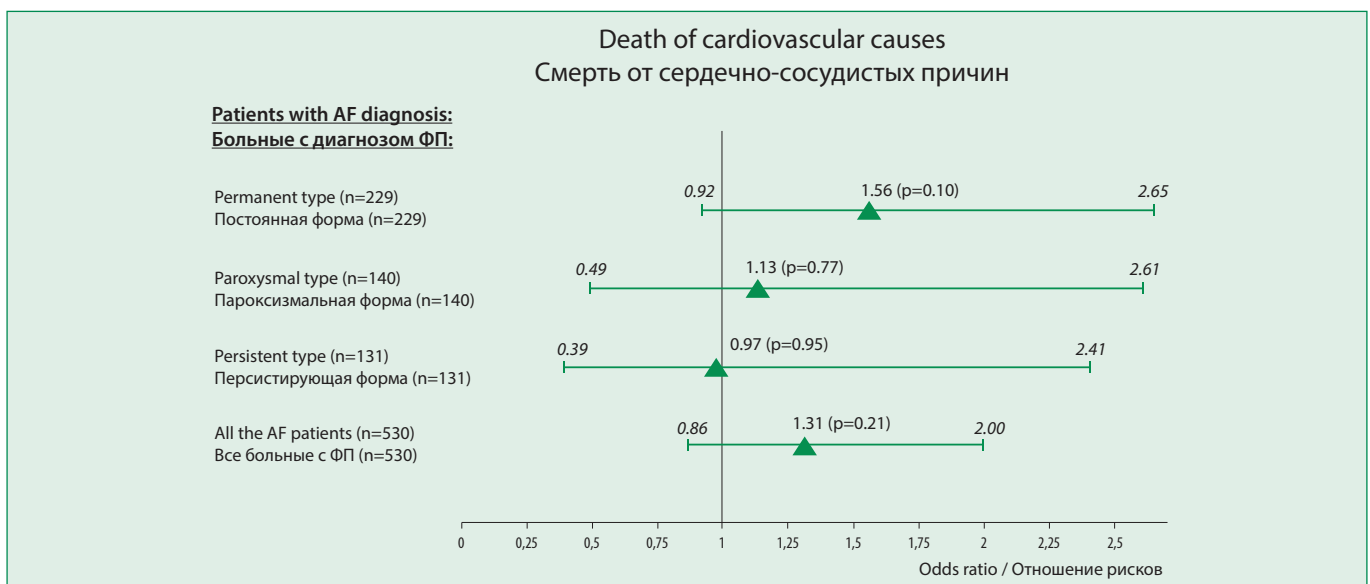


Figure 1. Diagnosis of “atrial fibrillation” and cardiovascular death risk (odds ratio and 95% confidence interval) in patients included into the RECVASA registry ($n=3690$)

Рисунок 1. Диагноз «фибрилляция предсердий» и риск развития смерти от сердечно-сосудистых причин (отношение рисков и 95% доверительный интервал) у больных, включенных в регистр РЕКВАЗА ($n=3690$)

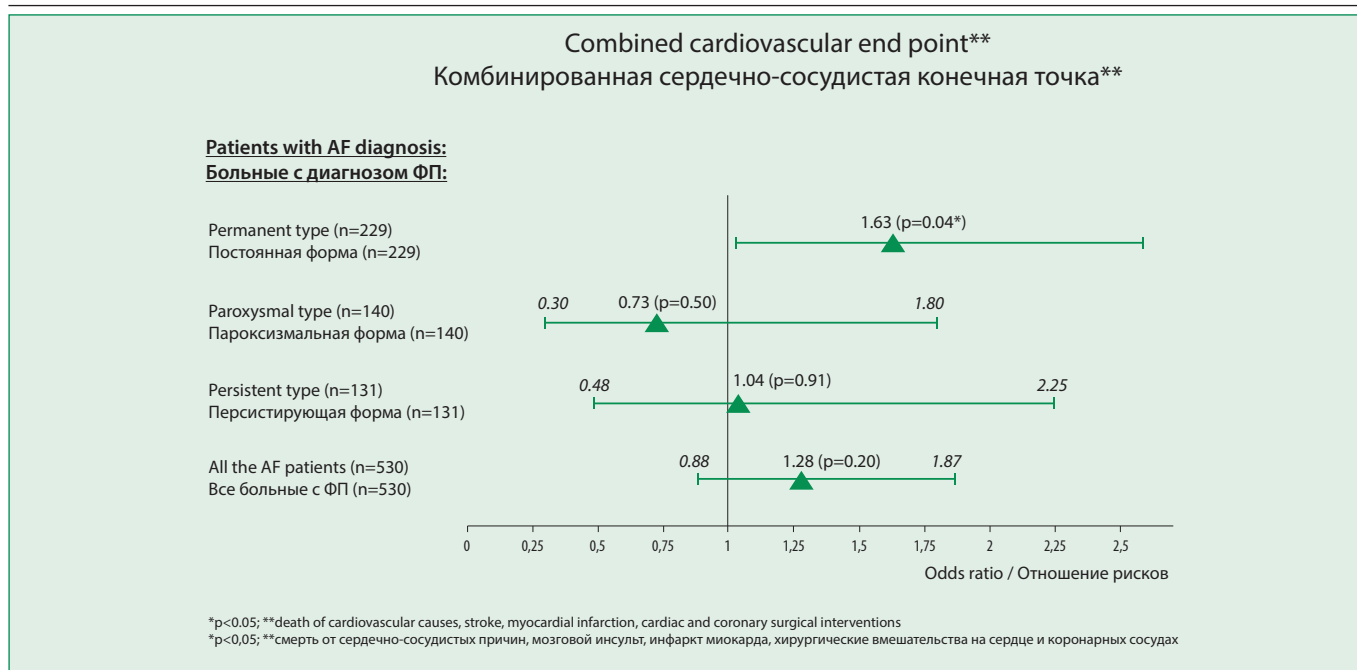


Figure 2. Diagnosis of "atrial fibrillation" and risk of combined cardiovascular end point occurrence (odds ratio and 95% confidence interval) in patients included into the RECVASA registry (n=3690)

Рисунок 2. Диагноз «фибрилляция предсердий» и риск развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (отношение рисков и 95% доверительный интервал) у больных, включенных в регистр РЕКВАЗА (n=3690)

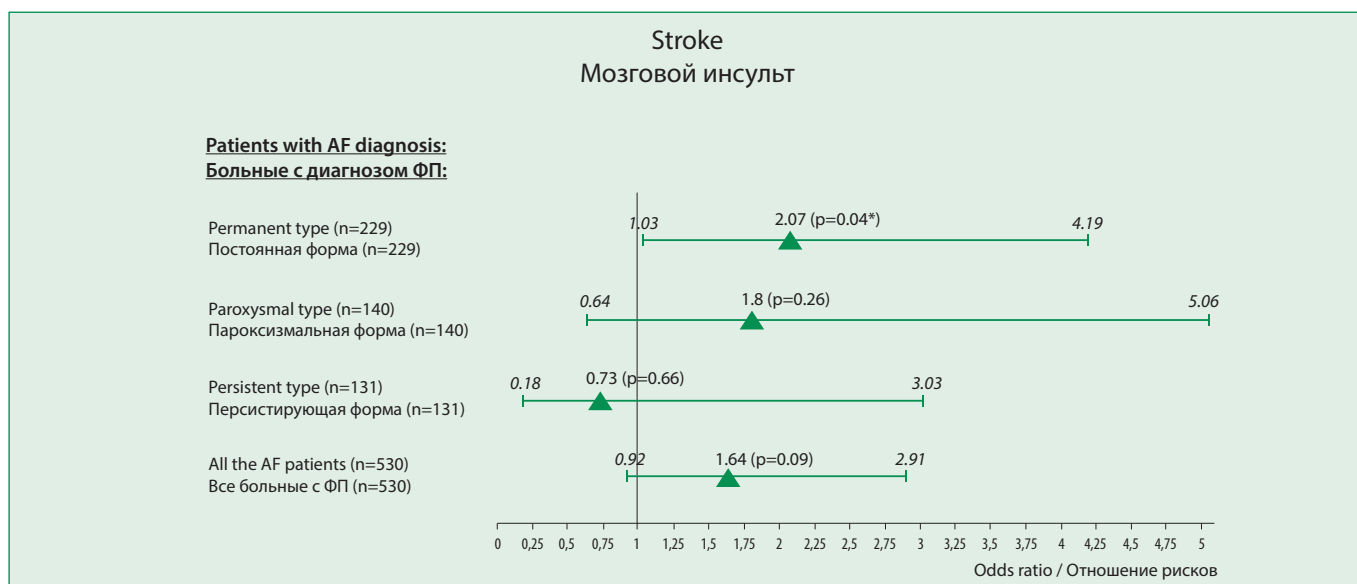


Figure 3. Diagnosis of "atrial fibrillation" and risk of stroke (odds ratio and 95% confidence interval) in patients included into the RECVASA registry (n=3690)

Рисунок 3. Диагноз «фибрилляция предсердий» и риск развития мозгового инсульта (отношение рисков и 95% доверительный интервал) у больных, включенных в регистр РЕКВАЗА (n=3690)

1). Among factors analyzed in the Table diabetes increased the risk of combined cardiovascular end point occurrence (2.1-fold, $p=0.03$), while chronic kidney diseases – risk of hospitalization due to CVD (2.0-fold, $p=0.01$). It is worth mentioning that the risk of all-cause and cardiovascular death was increasing with age (by

ры возраста, наличия сахарного диабета и мозгового инсульта в анамнезе (табл. 1). Из анализируемых в таблице факторов риск развития комбинированной конечной сердечно-сосудистой точки был выше при наличии сахарного диабета (в 2,1 раза, $p=0.03$), а риск госпитализации по поводу ССЗ был выше при наличии в анамнезе хронических болезней почек

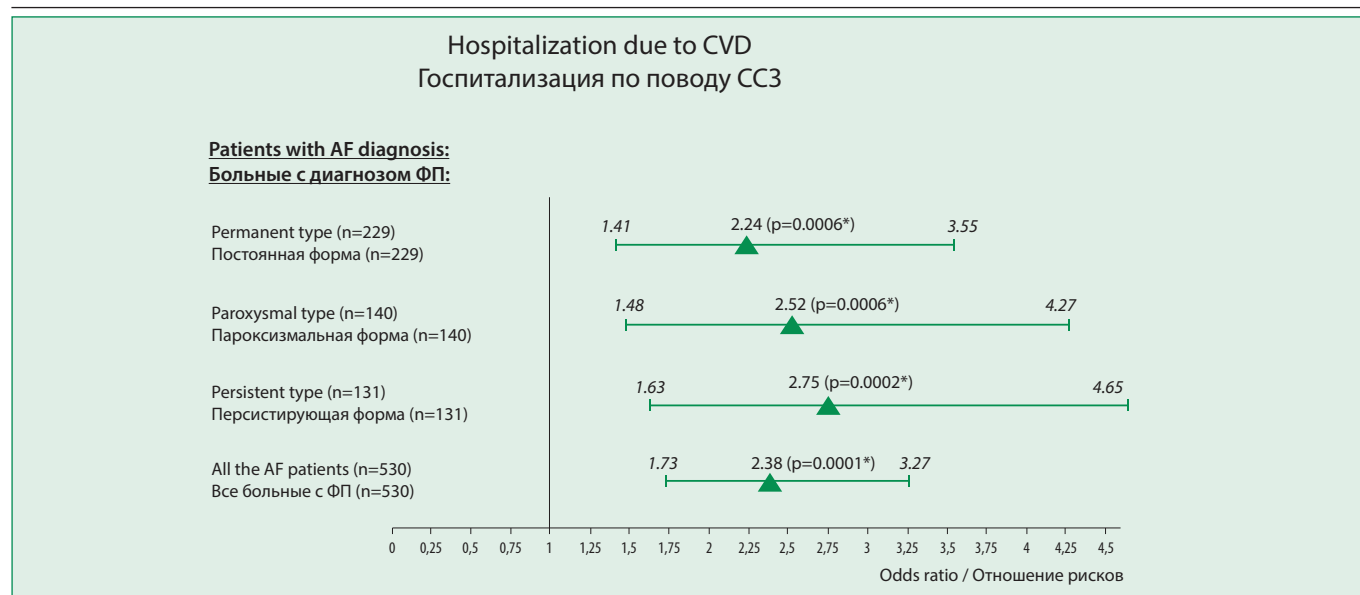


Figure 4. Diagnosis of "atrial fibrillation" and risk of hospitalization due to cardiovascular diseases (odds ratio and 95% confidence interval) in patients included into the RECVASA registry (n=3690)

Рисунок 4. Диагноз «фибрилляция предсердий» и риск госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (отношение рисков и 95% доверительный интервал) у больных, включенных в регистр РЕКВАЗА (n=3690)

Table 1. Influence of different risk factors on rates of mortality, combined end point, stroke occurrence and hospitalization due to CVD in AF patients (n=530)

Таблица 1. Влияние различных факторов риска на число случаев смерти, развития комбинированной конечной точки, мозгового инсульта, госпитализации по поводу ССЗ у больных с ФП (n=530)

Risk factor Фактор риска	All-cause death Смерть от всех причин (n=39)	CV death Смерть от СС причин (n=30)	Combined CV end point Комбинированная СС конечная точка (n=37)	Stroke Мозговой инсульт (n=18)	Hospitalization due to CVD Госпитализация по поводу ССЗ (n=63)
Age Возраст	1.05 (1.01-1.00) p=0.007	1.05 (1.01-1.10) p=0.011	1.02 (0.99-1.06) p=0.19	1.04 (0.98-1.10) p=0.20	0.97 (0.94-0.99) p=0.01
Sex Пол	0.48 (0.25-0.92) p=0.03	0.71 (0.32-1.56) p=0.39	1.16 (0.54-2.47) p=0.70	5.48 (0.69-43.3) p=0.11	1.12 (0.62-2.05) p=0.70
Diabetes mellitus Сахарный диабет	2.49 (1.26-4.51) p=0.008	2.87 (1.35-6.13) p=0.006	2.12 (1.06-4.24) p=0.03	0.66 (0.15-3.03) p=0.60	0.97 (0.94-0.99) p=0.24
Prior stroke Мозговой инсульт в анамнезе	2.46 (1.25-4.88) p=0.01	3.46 (1.64-7.31) p=0.001	2.09 (1.00-4.40) p=0.05	2.42 (0.74-7.95) p=0.14	0.53 (0.20-1.40) p=0.20
Prior myocardial infarction Инфаркт миокарда в анамнезе	1.07 (0.52-2.23) p=0.85	1.35 (0.61-3.00) p=0.45	1.67 (0.83-3.36) p=0.15	1.07 (0.29-3.91) p=0.92	1.35 (0.69-2.64) p=0.37
Chronic kidney diseases Хронические болезни почек	1.74 (0.63-3.70) p=0.15	1.30 (0.68-2.50) p=0.43	1.63 (0.83-3.21) p=0.16	1.67 (0.25-2.22) p=0.74	2.03 (1.16-3.55) p=0.013

Data are presented as odds ratio and 95% confidence interval. CV – cardiovascular, CVD – cardiovascular diseases
Данные представлены в виде отношения рисков и 95% доверительного интервала. СС – сердечно-сосудистый; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

5% with every year). Cardiovascular death risk was 2 times higher in men (after adjustment for age).

As compared with a reference group with systolic BP (SBP) 120-139 mm Hg patients with SBP <110 mm Hg revealed 7.6-fold higher all-cause death risk [CI 2.0-28.3; p=0.003], 6.5-fold higher cardiovascular death risk (CI 1.6-27.2; p=0.01), 7.5-fold higher stroke risk (CI 1.4-27.2; p=0.02). AF patients with increased SBP (≥140 mm Hg) did not reveal sig-

(в 2,0 раза; p=0,01). Следует отметить, что риск смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых причин увеличивался с возрастом (на 5% с каждым годом). У лиц мужского пола риск смерти от сердечно-сосудистых причин был в 2 раза выше (при нивелировке влияния фактора возраста).

По сравнению с референсной группой с уровнем систолического АД (САД) 120-139 мм рт.ст. у пациентов с САД <110 мм рт.ст. риск смерти от всех причин был выше в 7,6 раз [ДИ 2,0-28,3; p=0,003], риск смерти от сердечно-сосудистых при-

Table 2. Influence of different drug groups prescription on rates of mortality, combined end point, stroke occurrence and hospitalization due to CVD in AF patients (n=530)

Таблица 2. Влияние назначения различных групп лекарственных препаратов на число случаев смерти, развития комбинированной конечной точки, мозгового инсульта, госпитализации по поводу ССЗ у больных с ФП (n=530)

Group of drugs Группа лекарственных средств	All-cause death Смерть от всех причин (n=39)	CV death Смерть от СС причин (n=30)	Combined CV end point Комбинированная СС конечная точка (n=37)	Stroke Мозговой инсульт (n=18)	Hospitalization due to CVD Госпитализация по поводу ССЗ (n=63)
Antiplatelet agents Антиагреганты (n=316)	0.85 (0.41-1.77) p=0.67	0.77 (0.33-1.78) p=0.54	0.82 (0.39-1.73) p=0.61	0.96 (0.33-2.83) p=0.94	0.95 (0.51-1.80) p=0.88
ACE inhibitors Ингибиторы АПФ (n=270)	0.38 (0.18-0.82) p=0.01	0.35 (0.15-0.82) p=0.02	0.67 (0.22-2.04) p=0.48	0.55 (0.10-3.08) p=0.49	0.83 (0.34-2.01) p=0.67
ARB БРА (n=117)	0.25 (0.08-0.78) p=0.02	0.21 (0.05-0.78) p=0.02	0.53 (0.19-1.48) p=0.22	0.34 (0.06-1.91) p=0.22	0.77 (0.34-1.72) p=0.52
β -blockers β -адреноблокаторы (n=225)	0.59 (0.29-1.22) p=0.15	0.64 (0.29-1.41) p=0.27	0.78 (0.40-1.54) p=0.48	0.68 (0.24-1.89) p=0.46	1.02 (0.58-1.81) p=0.93
Antiarrhythmic drugs Антиаритмические средства (n=96)	2.20 (0.52-9.27) p=0.28	0.79 (0.08-7.72) p=0.84	1.00 p=0.99	1.55 (0.12-19.4) p=0.73	2.62 (0.85-8.14) p=0.09
Cardiac glycosides Сердечные гликозиды (n=165)	0.55 (0.18-1.70) p=0.22	0.49 (0.14-1.68) p=0.26	0.67 (0.22-2.04) p=0.48	0.55 (0.10-3.08) p=0.49	0.83 (0.34-2.01) p=0.67
Statins Статины (n=143)	0.65 (0.25-1.72) p=0.39	0.70 (0.23-2.10) p=0.52	1.01 (0.42-2.37) p=0.99	1.09 (0.30-3.94) p=0.90	1.63 (0.86-3.07) p=0.13

Data are presented as odds ratio and 95% confidence interval
CV – cardiovascular, CVD – cardiovascular diseases ARB – angiotensin receptor blockers
Данные представлены в виде отношения рисков и 95% доверительного интервала
СС – сердечно-сосудистый; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

nificant distinctions in a death risk. The comparison was conducted after adjustment for age, sex, heterogeneity of outpatient clinics data, presence of IHD and CHF.

As compared with a reference group of patients with heart rate (HR) 60-69 bpm (n=69) patients with HR ≥ 90 bpm (n=62) revealed significantly increased death and stroke risks: OR=15.3 (CI 1.8-128.3, p=0.01) and OR=9.9 (CI 1.03-95.8, p=0.04), respectively. Significant distinctions between groups of patients with HR <60 bpm (n=23), 70-79 (n=272) and 80-89 bpm (n=104) were absent. The comparison was conducted after adjustment for age, sex, heterogeneity of outpatient clinics data, presence of IHD and CHF, as well as the prescription of the following drugs: antiarrhythmic drugs, antiplatelet agents, anticoagulants, ACE inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARB), β -blockers, calcium antagonists, diuretics, statins.

чин – в 6,5 раз (ДИ 1,6-27,2; p=0,01), мозгового инсульта – в 7,5 раз (ДИ 1,4-41,4; p=0,02). Значимых различий риска смерти для больных ФП с повышенным уровнем САД (≥ 140 мм рт.ст.) не выявлено. Сравнение проводилось с нивелировкой влияния факторов возраста, пола, неоднородности данных поликлиник, наличия ИБС и ХСН.

При сопоставлении с референсной группой пациентов с ЧСС 60-69 уд/мин (n=69) значимо выше оказались риск смерти и мозгового инсульта у лиц с ЧСС ≥ 90 /мин (n=62): ОР=15,3 (ДИ 1,8-128,3; p=0,01) и ОР=9,9 (ДИ 1,03-95,8; p=0,04), соответственно. Значимых различий с пациентами, имевшими ЧСС <60 уд/мин (n=23), 70-79 (n=272) и 80-89 уд/мин (n=104) не выявлено. Сравнительный анализ проводился с нивелировкой факторов возраста, пола, неоднородности данных поликлиник, наличия ИБС, ХСН, а также факторов назначения антиаритмических препаратов, антиагрегантов, антикоагулянтов, ингибиторов АПФ, БРА, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, диуретиков, статинов.

AF patients receiving ACE inhibitors or ARB demonstrated significantly lower all-cause and cardiovascular death risks during the 12-month follow-up (Table 2). At overall estimation of the effects of these two drug groups that act on renin-angiotensin system we observed 3-fold decrease in the risk of all-cause and cardiovascular death ($OR=0.36$, $p=0.007$ and $OR=0.31$, $p=0.007$, respectively). Other drug groups analyzed in the Table (antiplatelet agents, β -blockers, antiarrhythmic drugs, cardiac glycosides, statins) demonstrated no significant influence on the risk of death, stroke, combined cardiovascular end point and hospitalization due to CVD incidence (the analysis was performed after adjustment for age, sex, heterogeneity of outpatient clinics data, diagnoses of IHD and CHF).

Discussion

The RECVASA registry, one of the first prospective outpatient registries of CVD in Russia, was created in accordance with the basic rules of registry conduction, such as continuous sampling of patients (who have visited outpatient clinics of the Ryazan Region) with the ongoing inclusion into the registry during a selected time period, evaluation of the results of prospective follow-up in no less than 90-95% of participants (98.5% in this study).

The main feature of the RECVASA registry is the inclusion of patients with 4 different cardiovascular diagnoses (HT, IHD, CHF and AF), that allows more complex and deep estimation of combined cardiovascular pathology in real outpatient practice.

Current national and international guidelines on diagnostics and treatment of patients with AF and other CVD pay insufficient attention to outcomes in AF patients with concomitant cardiovascular pathology, especially in groups of patients with 3 and more CVD diagnoses who often additionally have several non-cardiac comorbidities. So, in the RECVASA study estimation of outcomes in AF patients with concomitant HT, IHD and CHF in real outpatient practice gives new information about this understudied but practically significant question.

The received data testify that combined pathology (cardiac and non-cardiac) influenced prognosis in AF patients in a greater degree than the mere fact of AF presence. At that permanent AF was more unfavorable for life prognosis: it increased the stroke risk 2.1 times and required more medical preparations. Such factors as diabetes and stroke history were shown to be the most prognostically adverse. The revealed fact of 2.4-fold increase in the risk of hospitalization due to CVD in AF patients is worth noticing because it also indicates the potential possibili-

У больных с ФП за 12 мес наблюдения риск смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых причин был значительно ниже в случае назначения терапии ингибиторами АПФ либо БРА (табл. 2). При обобщенной оценке влияния обеих этих групп препаратов, воздействующих на ренин-ангиотензиновую систему, выявлено снижение в 3 раза риска смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых причин ($OR=0.36$; $p=0.007$ и $OR=0.31$; $p=0.007$, соответственно). Для других анализируемых в таблице групп лекарственных препаратов (антиагреганты, β -адреноблокаторы, антиаритмические средства, сердечные гликозиды, статины) достоверного влияния на риск смерти, развития мозгового инсульта и комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки, госпитализации по поводу ССЗ не было выявлено (анализ проводился с нивелировкой влияния факторов возраста, пола, неоднородности данных поликлиник, ИБС и ХСН в диагнозе),

Обсуждение

В ходе создания регистра РЕКВАЗА, одного из первых проспективных амбулаторно-поликлинических регистров кардиоваскулярных заболеваний в России, были соблюдены основные правила проведения регистра, в т.ч. формирование сплошной выборки пациентов (обратившихся в поликлиники Рязанской области) при непрерывном их включении в регистр за определенный период времени, а также оценка результатов проспективного наблюдения не менее чем у 90-95% из них (в данном исследовании – 98,5%).

Главная особенность регистра РЕКВАЗА в том, что в него включены пациенты с 4 различными кардиоваскулярными диагнозами (АГ, ИБС, ХСН и ФП), что дает возможность комплексного и углубленного подхода в оценке сочетанной сердечно-сосудистой патологии в реальной амбулаторно-поликлинической практике.

Важно подчеркнуть, что в современных национальных и международных рекомендациях по диагностике и лечению больных с ФП и другими кардиоваскулярными заболеваниями недостаточно внимания уделяется исходам у больных с ФП при сочетанной сердечно-сосудистой патологии, особенно в группах больных с 3 и более диагнозами ССЗ, имеющих в большинстве случаев дополнительно еще несколько диагнозов сопутствующих заболеваний. Поэтому оценка в исследовании РЕКВАЗА исходов у больных с ФП в сочетании с АГ, ИБС и ХСН в реальной амбулаторно-поликлинической практике дает новую информацию по этому, еще недостаточно изученному, но практически весьма важному вопросу.

Полученные данные выявили то, что на прогноз у больных с ФП в большей степени влияет совокупность сочетанной патологии (кардиальной и некардиальной), чем только сам фактор наличия ФП. При этом постоянная форма ФП является прогностически более неблагоприятной (в 2,1 раза выше риск мозгового инсульта [МИ]), при лечении которой используется большее число лекарственных препаратов. Показано, что наиболее неблагоприятно влияют на прогноз фак-

ty of reduction in hospitalization rate and related costs at improvement of outpatient treatment quality.

We should note that evaluation of the influence of HT, IHD and CHF on prognosis in AF patients within a framework of this study was complicated by the limited number of patients free of these diagnoses – only 1.7%, 2.85% and 3.2%, respectively, out of the total number of the enrolled in the registry AF patients. Anticoagulant therapy effect in AF patients was also difficult to estimate as it was only prescribed in 4.2% of the cases. At that the comparison of outcomes and risks in patients prescribed or not prescribed such almost essential drugs as aspirin and statins in IHD, ACE inhibitors, ARB, diuretics and β -blockers in CHF, β -blockers in patients with prior myocardial infarction, was not complicated as against randomized trials, because these drugs were only prescribed (if not contraindicated) in 27-72% cases. Absence of significant influence of some medications, in particular β -blockers, on prognosis in patients with combination of AF and other CVD was to a great degree determined by a short duration of the prospective follow-up (12 months).

The positive influence of ACE inhibitors and ARB on the prognosis in AF patients detected in our study may possibly be explained by complex effects of these drugs both on HT, IHD and CHF clinical course and on prognosis in patients with diabetes and prior stroke [26-27].

Some factors analyzed in this research had demonstrated a considerable influence trend on prognosis of AF patients with other CVD, but without statistical significance. However at the elongation of follow-up terms up to 24-36 months number of end points would be substantially increased. So, the factor of permanent AF presence is expected to demonstrate significant negative influence on the risk of all-cause and cardiovascular death at 2-3-year follow-up (at the current stage for the 12-month period OR was 1.41, $p=0.13$ and 1.56, $p=0.10$, respectively); the same goes for the influence of AF presence (regardless of its type) on stroke risk (OR=1.64, $p=0.09$).

In the same way significant positive influence of the factor of β -blockers and cardiac glycosides prescription on all-cause death risk in AF patients could be revealed at 24-36-month follow-up (at the current stage OR=0.59; $p=0.15$ and OR=0.64; $p=0.27$, respectively) as well as its influence on cardiovascular death risk (OR=0.55; $p=0.22$ and OR=0.49; $p=0.26$, respectively).

As compared with the RECVASA study the results of other AF registries [16-24] had some similar data

торы наличия сахарного диабета и перенесенного инсульта в анамнезе. Выявленный в данном исследовании факт повышения у больных с ФП риска госпитализации по поводу ССЗ в 2,4 раза заслуживает внимания, отражая в т.ч. потенциальный результат повышения качества лечения на амбулаторно-поликлиническом этапе в виде уменьшения числа госпитализаций и связанных с этим затрат.

Следует отметить, что оценка влияния факторов наличия АГ, ИБС и ХСН на прогноз у больных с ФП в рамках данного исследования была затруднена по причине того, что лица с отсутствием этих диагнозов составляли, соответственно, лишь 1,7%, 2,85 и 3,2% от общего числа включенных в регистр больных с ФП. По этой же причине было сложно судить о влиянии назначения антикоагулянтной терапии больным с ФП (всего в 4,2% случаев). Напротив, сопоставление исходов и рисков у больных с наличием/отсутствием практически обязательных назначений лекарственных препаратов (в частности, аспирина и статинов при ИБС, ингибиторы АПФ/БРА, диуретиков, β -адреноблокаторов при ХСН, β -адреноблокаторов при перенесенном инфаркте миокарда) не было затруднено, в отличие от рандомизированных клинических исследований, т.к. частота этих обязательных назначений (при отсутствии противопоказаний) составляла лишь 27-72%. Отсутствие значимого влияния на исходы у больных с ФП в сочетании с другими ССЗ некоторых лекарственных препаратов, в частности β -адреноблокаторов, в значительной степени обусловлено небольшой длительностью проспективного наблюдения (12 мес).

Следует отметить, что выявленное в данной работе позитивное влияние ингибиторов АПФ и БРА на прогноз у больных с ФП, возможно, обусловлено комплексным воздействием данных препаратов как на клиническое течение АГ, ХСН и ИБС, так и на прогноз у больных с сахарным диабетом и мозговым инсультом в анамнезе [26-27].

В настоящем исследовании для ряда факторов показана существенная тенденция влияния на прогноз у больных с ССЗ, с ФП (но без статистической достоверности). Однако при увеличении сроков наблюдения до 24-36 мес существенно увеличится число конечных точек. В связи с этим при длительности наблюдения 2-3 года есть основания предполагать выявление достоверно негативного влияния фактора наличия постоянной формы ФП на риск смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых причин (на данном этапе, по данным за период 12 мес, соответственно, OR=1,41; $p=0.13$ и OR=1,56; $p=0.10$), а также фактора наличия ФП (вне зависимости от формы) на риск развития мозгового инсульта (OR=1,64; $p=0.09$).

Аналогично, при сроке наблюдения 24-36 мес возможно выявление значимого позитивного влияния фактора назначения бета-адреноблокаторов и сердечных гликозидов на риск смерти от всех причин у больных с ФП (соответственно, за период 12 мес: OR=0,59; $p=0.15$ и OR=0,64; $p=0.27$), а также на риск смерти от сердечно-сосудистых причин (OR=0,55; $p=0.22$ и OR=0,49; $p=0.26$).

(mean age of 62-76 years, stroke history in 4-17% of the cases, diabetes mellitus – in 9-35%) and significant distinctions: higher prevalence of men (56-60%); lesser incidence of combination with HT (39-84%), IHD (18-45%), CHF (18-58%). According to four AF registries data [16-18] probability of lethal outcome during one year of follow-up was 2.0-7.7% (in the RECVASA study – 7.4%), probability of stroke occurrence – 1.7-2.2% (in the RECVASA study – 3.4%). It should be noted that other registries did not perform complex detailed analysis of prognosis and influence of medical preparations on it in AF patients with concomitant cardiac and non-cardiac comorbidities.

We have to underline that the important and expected result of the ongoing RECVASA study is the search for the ways to optimize the examination and treatment of patients with cardiac comorbidity, making them more compliant with national and international guidelines to reduce risks of death, non-fatal cardiovascular event occurrence and hospitalization rate in CVD patients, in particular, in those with atrial fibrillation.

Conclusion

According to the RECVASA research data AF did not significantly influence prognosis within 12 months in patients included into the registry, however it increased the risk of hospitalization due to CVD as compared with non-AF patients. Permanent AF is prognostically more unfavorable and increases the risk of stroke. Diabetes mellitus, prior stroke, SBP < 110 mm Hg and HR ≥ 90 bpm significantly increase death risk in AF patients. ACE inhibitors or ARB prescription lead to significant reduction in all-cause and cardiovascular death risk in AF patients; no similar effects are shown for other medical preparations. Estimation of anticoagulant therapy influence on prognosis in AF patients was complicated due to insufficient frequency of its prescription (4.2%).

Drugs with pleiotropic effects, such as ACE inhibitors and ARB, indicated in different CVD, play an important part in complex treatment of AF patients with concomitant HT, IHD, CHF and non-cardiac comorbidity. Better compliance with national and international guidelines on AF diagnostics and treatment is an important reserve for the improvement of long-term results of treatment and prognosis in AF patients, in particular, the reduction of cardiovascular death risk, stroke risk and related to CVD hospitalization rate.

Estimation of risks and outcomes in AF patients after 24 and 36 months after enrollment into the reg-

Результаты других регистров ФП [16-24] в сопоставлении с исследованием РЕКВАЗА по ряду показателей были сходны (средний возраст 62-76 лет, инсульт в анамнезе в 4-17% случаев, сахарный диабет – в 9-35%), но также имеются и существенные различия: преобладание мужчин (56-60%); меньшая частота сочетания с АГ (39-84%), ИБС (18-45%), ХСН (18-58%). По данным 4 регистров ФП [16-18] вероятность за 1 год наблюдения составляла для развития смертельного исхода 2,0-7,7% (фактически в исследовании РЕКВАЗА – 7,4%), мозгового инсульта – 1,7-2,2% (фактически по нашим данным 3,4%). Следует отметить, что в других регистрах не проводилось комплексного детального анализа особенностей прогноза и влияния на него лекарственных препаратов у больных с ФП при наличии сочетанной сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний.

Необходимо подчеркнуть, что важными ожидаемыми результатами продолжающегося исследования РЕКВАЗА являются определение путей оптимизации обследования и лечения у больных с кардиальной коморбидностью, повышения их соответствия национальным и международным рекомендациям с целью последующего снижения рисков смерти, развития нефатальных сердечно-сосудистых осложнений, частоты госпитализаций у больных ССЗ, в частности, у пациентов с ФП.

Заключение

По данным исследования РЕКВАЗА наличие ФП не влияло достоверно на прогноз в течение 12 мес у включенных в регистр пациентов, однако повышало риск госпитализаций по поводу ССЗ (при сравнении с больными без ФП). Наличие постоянной формы ФП прогностически более неблагоприятно и повышает риск развития мозгового инсульта. Наличие сахарного диабета, мозгового инсульта в анамнезе, уровня САД < 110 мм рт.ст. и ЧСС ≥ 90 уд/мин достоверно повышают риск смерти у больных с ФП. Назначение ингибиторов АПФ либо БРА приводит к значимому снижению риска смерти от всех причин и от сердечно-сосудистых причин у больных с ФП, подобного действия других лекарственных препаратов не выявлено. Оценка влияния антикоагулянтов на прогноз у больных с ФП была затруднена из-за малой частоты их назначения (4,2%).

Лекарственные препараты с плейотропным действием, с показаниями к применению при различных ССЗ, в частности, ингибиторы АПФ и БРА имеют важное прогностическое значение в комплексной терапии больных с ФП в сочетании с АГ, ИБС и ХСН, а также с наличием сопутствующей патологии. Повышение соответствия национальным и международным рекомендациям по обследованию и лечению больных с ФП является принципиально важным резервом улучшения отдаленных результатов лечения и прогноза у больных с ФП, в частности, снижения риска смерти от сердечно-сосудистых причин, риска развития мозгового инсульта, снижения числа госпитализаций по поводу кардиоваскулярных заболеваний.

istry is the next stage within a framework of the RECVASA research.

Disclosures. All authors declare no potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

Следующим этапом проспективного наблюдения в рамках исследования РЕКВАЗА будет оценка рисков и исходов у больных с ФП через 24 и 36 мес после включения в регистр.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

References / Литература

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2013;127: e6-e245.
2. Perk J., de Backer B.G., Gohlke H., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33: 1635-701.
3. WHO Global InfoBase. Available at: <https://apps.who.int/infobase/Mortality.aspx>. Accessed by 13.08.2014.
4. Health and demographic indicators of the Russian Federation (2012). Statistical materials. Moscow: Russian Ministry of Health; 2013. Russian (Медико-демографические показатели Российской Федерации (2012). Статистические материалы. М.: Минздрав России; 2013).
5. Camm AJ, Kirchhof P, Gregory YH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The task force of the management of patient with atrial fibrillation (2010 Version) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31, 2369-429.
6. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. 2012 RSC/RSSA/RACVS guideline. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Accessed by 06.08.2014. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА, АССХ (2012). Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf. Проверено 06.08.2014).
7. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;129: published online March 28, 2014.
8. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
9. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-52.
10. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D.. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for AF: population based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2-9.
11. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 183-7.
12. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-53.
13. Glicklich RE. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2010.
14. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. Registers in cardiology. Basic rules of conduct and a real opportunity. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12 (1); 4-9. Russian (Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2013; 12 (1); 4-9).
15. Boytsov SA, Yakushin SS, Martsevich SYu, et al. Outpatient polyclinic case of cardiovascular diseases in the Ryazan region (REKVAZA): key challenges, the experience of creating and first results. *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (1): 4-14. Russian (Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013; 9(1): 4-14).
16. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. The Canadian registry of atrial fibrillation: a nonintervention follow-up of patients after the first diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;82(7-1): 82N-5N.
17. Nieuwlaet R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;26(22):2422-34.
18. Friberg I, Hammar N, Petersson H, Rosenqvist M. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation; report from the Stockholm cohort-study of atrial fibrillation (SCAF). *Eur Heart J* 2007; 28:2346-83.
19. Camm AJ, Breithardt G, Crijns H, et al. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(5):493-501.
20. Kakkar AK, Mueller I, Bassand JP, et al. International longitudinal registry of patients with atrial fibrillation at risk of stroke: Global Anticoagulant Registry in the FIELD (GARFIELD). *Am Heart J* 2012; 163(1): 13-19.e1.
21. Christiansen CB, Olesen JB, Gislason G, et al. Cardiovascular and non-cardiovascular hospital admissions associated with atrial fibrillation: a Danish nationwide, retrospective cohort study *BMJ Open* 2013;3:e001800. doi:10.1136/bmjopen-2012-001800.
22. Potpara T, Polovina M.M., Mujovic N.M. Patient preferences at ten years following initial diagnosis of atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Patient Preference and Adherence* 2013;7 835-42.
23. Andersson T, Magnusson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case control study. *Eur Heart J* 2013; 34; 1061-7.
24. Oldgren J, Healey JS, Ezekowitz M, et al. Variations in etiology and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15,400 emergency department patients in 46 countries: The RE-LY AF Registry. *Circulation* 2014; doi:10.1161/circulationaha.113.005451.
25. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of Registry of CardioVascular diseases, RECVASA). *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (4): 366-77. Russian (Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра Кардиоваскулярных Заболеваний РЕКВАЗА). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 10(4): 366-77).
26. ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829-40.
27. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.

Received / Поступила: 08.08.2014
Accepted / Принята в печать: 20.08.2014

ЧАСТОТА И МАРКЕРЫ СКРЫТОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И СКРЫТОЙ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРЕДПРИЯТИЯ ПО ДАННЫМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ОСМОТРА

М.И. Смирнова^{1*}, Е.М. Платонова², А.Н. Бритов¹, В.М. Горбунов¹,
А.Д. Деев¹, Я.Н. Кошеляевская¹

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Медико-санитарная часть № 170 Федерального медико-биологического агентства РФ
141071, Московская обл., г. Королев, ул. Ленина, д. 2

Цель. Определить частоту и маркеры скрытой артериальной гипертензии (АГ) и скрытой неэффективности лечения (СНЛ) АГ у работников закрытого промышленно-го предприятия в рамках ежегодного профилактического осмотра.

Материал и методы. В одномоментном когортном исследовании работников крупного промышленного предприятия, занятых на работах с вредными и/или опас-ными условиями труда (n=477; средний возраст 53,2±5,5 года) отобраны лица (n=185) с нормальным офисным АД <140 и <90 мм рт.ст. Проводился стандартный опрос, антропометрия, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), биохимический анализ крови, электрокардиография, эхокардиография. Критерии скрытой АГ и СНЛ АГ: уровень офисного АД <140 и <90 мм рт.ст. в сочетании со средним АД в период работы ≥135 и/или ≥85 мм рт.ст. Маркерами изолиро-ванного повышения амбулаторного АД считали характеристики пациентов, значимо связанные с таким соотношением офисного АД и АД в период работы.

Результаты. Среди работников с нормальным офисным АД частота скрытой АГ составила 10,8%, СНЛ АГ – 34,6%. Группа со скрытой АГ, в отличие от работников с нормотонией по данным офисных измерений и СМАД, имела более высокий индекс массы миокарда левого желудочка (у мужчин 129,0±21,2 против 109,5±28,8 г/м², соответственно, у женщин 105,2±43,2 против 82,4±25,3 г/м², соответственно, p<0,05) и более высокую массу тела (85,4±13,3 против 81,3±10,1 кг, соот-ветственно, p=0,05). Группа с СНЛ АГ, в отличие от работников с эффективной антигипертензивной терапией имела более высокие массу тела (89,4±16,1 против 85,4±15,8 кг, соответственно, p<0,05), уровни триглицеридов (1,56±0,95 против 1,23±0,55 ммоль/л, соответственно, p<0,01) и мочевой кислоты (388,5±89,5 против 357,2±84,5 ммоль/л, соответственно, p<0,05), более выраженную гипертрофию левого желудочка, меньшую частоту ишемической болезни сердца, но отличалась большим чис-лом лиц, принимающих ингибиторы АПФ. Профессия и факторы, связанные с работой, не являлись маркерами скрытой АГ и СНЛ АГ.

Заключение. Скрытая АГ и СНЛ АГ могут встречаться почти у половины работников закрытого предприятия с нормальным офисным АД. С целью раннего выявления таких фенотипов АГ при проведении профилактических осмотров необходима не только оценка стандартных факторов риска, но и более широкое использование ам-булаторных методов измерения АД, особенно СМАД.

Ключевые слова: артериальное давление, скрытая артериальная гипертензия, скрытая неэффективность лечения артериальной гипертензии, артериальная гиперто-ния на рабочем месте, суточное мониторирование артериального давления.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):481–487

The rate and characters of masked arterial hypertension and masked ineffectiveness of hypertension treatment in industrial workers according to the preventive examination

M.I. Smirnova^{1*}, E.M. Platonova², A.N. Britov¹, V.M. Gorbunov¹, A.D. Deev¹, Y.N. Koshelyaevskaya¹

¹ State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Industrial hospital № 170, Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation. Lenina ul. 2, Korolev, Moscow Region, 141071 Russia

Aim. To study the rate and characters of masked arterial hypertension (HT) and masked ineffectiveness of HT treatment in industrial workers within annual preventive examina-tion.

Material and methods. Workers (n=185) with normal office blood pressure (BP) <140 and <90 mm Hg were enrolled into cross-cohort study of industrial workers of large enter-prise engaged in activity with harmful and/or dangerous conditions (n=477; mean age 53.2±5.5 years). Standard survey, anthropometry, ambulatory BP monitoring (ABPM), blood chemistry, electrocardiography, and echocardiography were performed. Criteria of masked HT and masked HT in treated subjects were the level of office BP <140 and <90 mm Hg in combination with mean BP during the operational period ≥135 and/or ≥85 mmHg. Patient characters significantly associated with this ratio of office BP and BP dur-ing the operational period were considered as features of isolated increase in ambulatory BP level.

Results. The rate of masked HT among workers with normal office BP was 10.8%, and masked HT among treated subjects was 34.6%. Workers with masked HT, in contrast to the normotensive workers according to the office BP and ABPM measurements, had a higher left ventricular mass index (in males 129.0±21.2 vs. 109.5±28.8 g/m², respec-tively, in women 105.2±43.2 vs. 82.4±25.3 g/m², respectively, p<0.05), and higher body weight (85.4±13.3 vs. 81.3±10.1 kg, respectively; p=0.05). Treated subjects with masked HT, unlike workers with effective antihypertensive therapy had a higher body weight (89.4±16.1 vs. 85.4±15.8 kg, respectively, p<0.05), higher levels of triglycerides (1.56±0.95 vs. 1.23±0.55 mmol/l, respectively, p<0.01) and uric acid (388.5±89.5 vs. 357.2±84.5 mmol/l, respectively, p<0.05), more prominent left ventricular hyper-trophy, lower incidence of ischemic heart disease, but higher number of persons taking ACE inhibitors. Occupation and work features were not characters of the masked HT and masked ineffectiveness of HT treatment.

Conclusion. Masked HT and masked HT in treated subjects (masked ineffectiveness of HT treatment) can occur in almost a half of industrial workers with normal office BP. Am-bulatory BP measurement methods, especially ABPM, as well as standard risk factors detection are necessary for early revealing of HT phenotypes during preventive examination.

Key words: blood pressure, masked hypertension, treated subjects with masked hypertension, workplace arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):481–487

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smirnova.m.i@mail.ru

Сведения об авторах:

Смирнова Марина Игоревна – к.м.н., в.н.с. лаборатории приме-нения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Платонова Елена Михайловна – врач высшей категории отделения функциональной диагностики МСЧ №170 ФМБА РФ

Бритов Анатолий Николаевич – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории профилактики артериальной гипертензии ГНИЦ ПМ

Горбунов Владимир Михайлович – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Деев Александр Дмитриевич – к.ф. -м.н., руководитель лаборатории биостатистики ГНИЦ ПМ

Кошеляевская Яна Николаевна – программист той же лаборатории

Артериальная гипертония (АГ) в нашей стране характеризуется широкой распространенностью (около 40% среди взрослого населения). Значительную часть лиц с повышенным артериальным давлением (АД) составляют люди трудоспособного возраста [1]. Хорошо известные осложнения АГ (инфаркт миокарда, мозговой инсульт, сердечная, почечная недостаточность и другие) приводят к временной и стойкой утрате трудоспособности, увеличению смертности. В условиях роста высоких промышленных технологий все большее значение среди факторов риска развития АГ приобретает хронический психо-эмоциональный и/или физический стресс у работников предприятий, особенно, занятых на работах с вредными и опасными условиями труда. Приоритетной задачей профилактики АГ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в трудовых коллективах является своевременное выявление лиц с повышенным АД. При этом особую проблему составляет изолированное повышение амбулаторного АД – скрытая АГ.

До настоящего времени в программы профилактических осмотров, в том числе работников предприятий, для определения уровня АД входит лишь офисное (клиническое) измерение, считающееся «золотым стандартом» диагностики АГ и контроля эффективности антигипертензивной терапии (АГТ), осуществляемое врачом в медицинском учреждении. Однако, при нормальных показателях офисного АД (≤ 140 и ≤ 90 мм рт. ст.) использование только данного метода измерения не позволяет учесть пациентов с изолированным повышением амбулаторного АД, в том числе в рабочий период времени. Таким образом, из поля зрения врачей выпадает большая группа больных АГ, не диагностируемой с помощью обычных измерений АД (скрытая АГ), а так же пациенты, имеющие неудовлетворительный результат АГТ в отношении уровня амбулаторного АД (скрытая неэффективность лечения АГ).

Данные крупных исследований свидетельствуют о весьма высоком риске ССО у больных с изолированным повышением амбулаторного АД, который сопоставим с риском при стабильной АГ (повышено и офисное и амбулаторное АД) [2-5]. В одной из последних работ, изучавшей прогноз при разных соотношениях значений офисного и амбулаторного АД (база IDHOCO, средняя длительность наблюдения 8,3 года; $n=6458$) [6], относительный сердечно-сосудистый риск при скрытой АГ (masked untreated hypertension) составил 1,55 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,12–2,14; $p<0,01$], при скрытой неэффективности лечения (treated subjects with masked hypertension) – 1,76 (95% ДИ 1,23–2,53; $p=0,002$). Аналогичный риск при стабильной АГ у не леченных больных был 2,13 (95% ДИ 1,66–2,73; $p<0,0001$), а у леченных (uncontrolled hypertension) – 1,40 (95% ДИ 1,02–1,94; $p=0,04$).

АГ на рабочем месте является одним из вариантов скрытой АГ [7] и может присутствовать как у лиц, получающих АГТ, так и не принимающих антигипертензивные препараты. Факторы, связанные с работой на конкретном промышленном предприятии, вероятно, могут вносить свой вклад в частоту и характеристики скрытой АГ. Так же представляется важным поиск и других специфических маркеров изолированного повышения амбулаторного АД на рабочем месте.

В связи с этим нами было проведено исследование, целью которого являлось определение частоты и маркеров скрытой АГ и скрытой неэффективности лечения АГ у работников закрытого промышленного предприятия в рамках ежегодного профилактического осмотра.

Материал и методы

Выполнено одномоментное когортное исследование во время проведения ежегодного профилактического медицинского осмотра работников крупного промышленного предприятия, занятых на работах с вредными и/или опасными условиями труда.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 20 до 75 лет;
2. Офисное АД $< 180/110$ мм рт. ст. независимо от факта приема АГТ;
3. При офисном АД $< 130/85$ мм рт. ст. наличие 1 или более факторов риска (семейный анамнез АГ, подъемы АД в анамнезе, курение, злоупотребление алкоголем, интенсивные физические нагрузки, выраженное психо-эмоциональное напряжение/стресс на работе, абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемия);
4. Наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Офисное АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.
2. Работа в ночные смены.
3. Беременность и лактация.

В рамках стандартного опроса регистрировались сведения об образовании, профессии, занимаемой должности, статусе курения и потребления алкоголя, о физической активности и продолжительности ночного сна, семейном анамнезе АГ и ССО, осведомленности о наличии у себя АГ, о медикаментозной АГТ и другие. Антропометрия заключалась в измерении роста, веса и окружности талии. Из лабораторных показателей оценивалась концентрация глюкозы крови натощак, общий холестерин сыворотки крови, холестерин липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицериды, мочевая кислота, креатинин, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD. Осуществлялись электрокардиография и эхокардиография по стандартным методикам.

Всем обследуемым проводилось измерение офисного АД и суточное мониторирование АД (СМАД) в рабочие дни.

Измерение офисного АД выполнялось механическим тонометром Little Doctor LD-71A дважды в положении сидя после 10-ти минутного отдыха с интервалом в 1 мин и расчетом средних величин. Измерения проводились утром с 08.00 до 09.00 час.

СМАД выполнялось на приборах Oxford Medilog (модель Oscar-2, Великобритания) и Schiller MT 300 (модель BR-102 PLUS, Швейцария). Измерения начинались и заканчивались в 08.00-09.00 часов утра. Регистрация амбулаторного АД осуществлялась в автоматическом режиме каждые 15 мин днем (07.00-23.00 час, включая рабочее время с 08.00 до 17.00 час) и каждые 30 мин ночью (23.00-07.00 ч). Основными критериями качества СМАД являлись: длительность не менее 23 час, не менее 56 измерений АД и отсутствие пробелов в записи данных длительностью более 60 мин в дневной период.

Критериями скрытой АГ и СНЛ АГ были приняты следующие: уровень офисного АД < 140 и 90 мм рт.ст. в сочетании со средним АД в период работы ≥ 135 и/или 85 мм рт.ст.

Маркерами изолированного повышения амбулаторного АД считали характеристики пациентов, достоверно связанные с таким соотношением офисного и амбулаторного АД.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью вычисления стандартных характеристик распределения, в том числе средних величин, стандартных отклонений, стандартных ошибок, квантилей. Применялся однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для оценки различий между группами и метод оценки зависимости между категориальными переменными по Пирсону (χ^2). Всего изучено более 50 переменных – потенциальных маркеров АГ на рабочем месте.

Результаты

Из обследованных работников предприятия были отобраны 477 человек, соответствовавших критериям включения/исключения: 220 (46,1%) мужчин и 257 (53,9%) женщин. Средний возраст составил $53,2 \pm 5,5$ года. В зависимости от занятости на предприятии об-

следованные являлись инженерно-техническими работниками (44%, 88 мужчин и 122 женщины), лицами рабочих специальностей (52%, 131 мужчина и 117 женщин) и сотрудниками экономических подразделений (4%, 1 мужчина и 18 женщин).

Из 477 работников у 185 было зарегистрировано нормальное офисное АД (< 140 и 90 мм рт. ст.). После анализа показателей СМАД в рабочий период времени эти пациенты в зависимости от факта антигипертензивной терапии были распределены на 4 группы (табл. 1):

Таким образом, СМАД позволило выявить среди работников с нормальным офисным АД 45,4% лиц, имевших высокий уровень АД в рабочий период времени. Большую часть из них составили пациенты, получающие АГТ (34,6%). Значимых различий по основным характеристикам (табл. 2) между группами (работниками с нормотонией и скрытой АГ, а также с нормотонией на АГТ и СНЛ АГ) не выявлено ($p > 0,05$).

При сопоставлении 1-й и 3-й групп по другим изучаемым параметрам было обнаружено, что для работников со скрытой АГ достоверно характерен более высокий индекс массы миокарда левого желудочка сердца (ИММЛЖ) по сравнению с нормотониками. Также, при недостоверных различиях в росте, пациенты этих групп имели разную массу тела (табл. 3).

Различия между работниками, получающими АГТ, представлены в табл. 4.

Таким образом, в изученной группе работников предприятия маркерами скрытой АГ являются только ИММЛЖ и более высокая масса тела, а маркерами скрытой неэффективности лечения АГ – относительно высокий уровень триглицеридов и мочевой кислоты в сыворотке крови, более выраженная гипертрофия межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка сердца, более высокая масса тела (больше лиц с ожирением 2 ст.), а также прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Обсуждение

Скрытая артериальная гипертензия

Распространенность феномена скрытой АГ в популяции составляет примерно 13% [8]. По разным дан-

Таблица 1. Группы работников предприятия с нормальным офисным АД (<140 и <90 мм рт. ст.) во время профилактического осмотра

Параметр	1 группа (n=20)	2 группа (n=81)	3 группа (n=20)	4 группа (n=64)
Уровень АД в рабочее время	Нормальный (<135 и <85 мм рт. ст.)	Нормальный (<135 и <85 мм рт. ст.)	Повышенный (≥ 135 и/или ≥ 85 мм рт.ст.)	Повышенный (≥ 135 и/или ≥ 85 мм рт.ст.)
Антигипертензивная терапия	Нет	Да	Нет	Да
Статус АД	Нормотония	Нормотония на лечении (оптимальный эффект АГТ)	Скрытая АГ	Скрытая неэффективность лечения АГ

АГ – артериальная гипертензия; АГТ – антигипертензивная терапия

Таблица 2. Основные характеристики работников предприятия с нормальным офисным АД (<140 и <90 мм рт. ст.)

Характеристики	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Статус АД	НТ	НТл	САГ	СНЛ АГ
N (%)	20 (10,8)	81 (43,8)	20 (10,8)	64 (34,6)
Возраст, лет	52,3±9,5	55,1±7,4	51,7±6,4	54,0±4,7
Пол, n (%)				
• мужской	9 (45,0)	25 (30,9)	9 (45,0)	28 (43,8)
• женский	11 (55,0)	56 (69,1)	11 (55,0)	36 (56,3)
Образование, n (%)				
• высшее	8 (40,0)	39 (48,1)	8 (40,0)	24 (37,5)
• другое	12 (60,0)	42 (51,9)	12 (60,0)	40 (62,5)
Специальности, n (%)				
• ИТ	8 (40,0)	34 (42,0)	9 (45,0)	27 (42,2)
• экономические	1 (5,0)	6 (7,4)	1 (5,0)	1 (1,6)
• рабочие	11 (55,0)	41 (50,6)	10 (50,0)	36 (56,3)
Курение, n (%)				
• нет	11 (55,0)	51 (63,0)	10 (50,0)	33 (51,6)
• в прошлом	5 (25,0)	16 (19,8)	4 (20,0)	16 (25,0)
• в настоящее время	4 (20,0)	14 (17,3)	6 (30,0)	15 (23,4)
ИБС, n (%)	4 (20,0)	15 (18,5)	1 (5,0)	3 (4,9)
Сахарный диабет, n (%)	-	6 (7,4)	2 (10,0)	3 (4,9)
ИМТ, кг/м ²	29,4±4,2	30,6±5,2	29,9±4,4	31,5±5,0
Офисное АД, мм рт. ст.				
• САД	123,0±11,5	121,6±9,1	125,8±7,6	123,5±9,8
• ДАД	79,8±7,3	78,7±6,1	82,5±3,3	80,1±5,4
СМАД, мм рт.ст.				
• САД 24	122,5±9,2	123,1±7,7	139,9±6,6	140,6±10,4
• ДАД 24	74,3±7,0	75,4±5,2	87,3±4,8	89,2±7,2
• САД в рабочее время	126,6±12,4	125,0±8,2	142,7±7,8	141,9±11,2
• ДАД в рабочее время	78,5±9,6	78,7±6,3	90,6±7,0	91,9±8,0
СНС САД, %	11,0±8,8	10,1±8,0	8,4±9,3	9,8±10,3

НТ – нормотония; НТл – нормотония на лечении (оптимальный эффект АГТ); САГ – скрытая АГ; СНЛ АГ – скрытая неэффективность лечения АГ; ИТ – инженерно-технические специальности; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; САД 24 и ДАД 24 – среднее систолическое и диастолическое АД за 24 часа; СНС САД – степень ночного снижения систолического АД

Данные представлены в виде М±SD, если не указано иное

Таблица 3. Различия между работниками предприятия с нормотонией (группа 1) и скрытой АГ (группа 3)

Параметр	Группа 1 (НТ)	Группа 3 (САГ)	p
ИММЛЖ, г/м ² :			
• мужчины	109,46±28,78	129,03±21,16	p<0,05
• женщины	82,36±25,31	105,16±43,19	p<0,05
Масса тела, кг	81,3±10,1	85,4±13,3	p=0,05

НТ – нормотония; САГ – скрытая АГ; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка сердца

ным она может колебаться от 9 до 23%, в зависимости от особенностей обследуемой выборки и характера исследования [2,9], и, по-видимому, увеличивает распространенность АГ в популяции выше 40%. Среди причин повышения амбулаторного АД при скрытой АГ выделяют относительно молодой возраст, мужской пол, курение, употребление алкоголя, физическую активность, тревогу, стресс на работе, ожирение, сахарный диабет, хронические заболевания почек, наличие АГ в семье [8], социально-психологические факторы [10,11]. Ее распространенность выше у лиц с высоким нормальным АД [8]. Значительная часть больных со скры-

той АГ со временем «переходит» в группу пациентов со стабильной АГ [8]. Поражение органов мишеней при скрытой АГ аналогично таковому при стабильной АГ (гипертрофия миокарда левого желудочка, атеросклероз, инфаркт миокарда, мозговой инсульт и другие) [7]. Рекомендации по АГ ESH/ESC 2013 г. [8] указывают, что пациенты со скрытой АГ нуждаются не только в немедикаментозных подходах к профилактике ССО, но и в назначении АГТ, эффективность которой должна оцениваться с помощью амбулаторных методов измерения АД (суточное мониторирование и самоконтроль АД). Безусловно, лица со скрытой АГ присутствуют и в тру-

Таблица 4. Различия между работниками предприятия, получающими эффективную антигипертензивную терапию (группа 2) и имеющими скрытую неэффективность лечения АГ (группа 4)

Параметр	Группа 2 (НТл)	Группа 4 (СНЛ АГ)	p
Триглицериды, ммоль/л	1,23±0,55	1,56±0,95	0,009
Мочевая кислота, ммоль/л	357,2±84,5	388,5±89,5	0,035
Толщина МЖП, см	1,26±0,19	1,34±0,19	0,012
Толщина ЗСЛЖ, см	1,21±0,16	1,27±0,13	0,014
ИБС, n	15	3	0,012
Прием ИАПФ, %	46,9	64,1	0,040
Масса тела, кг*	85,4±15,8	89,4±16,1	0,041

МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка сердца; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
*среди работников группы 4 достоверно больше лиц с ожирением 2 ст. (p=0,049)

довых коллективах. Для дифференцированного назначения амбулаторных измерений АД важен поиск маркеров, ассоциированных со скрытой АГ, но маркеров «простых», доступных для определения в рутинной практике и не связанных со сложными диагностическими процедурами.

Наше исследование выявило среди работников предприятия, не принимающих антигипертензивные препараты и имеющих нормальное офисное АД, 10,8% лиц со скрытой АГ на рабочем месте. При этом не удалось определить какие-либо «простые» маркеры этой группы (пол, возраст, профессия и другие), позволившие бы в дальнейшем выделять работников предприятия, нуждающихся в назначении амбулаторного контроля АД. Однако, наличие у работников более высоких ИММЛЖ и массы тела по сравнению с лицами, имеющими нормальный статус АД, согласуется с основными характеристиками скрытой АГ. Повышенные ИММЛЖ и масса тела должны быть поводом для оценки уровня амбулаторного АД.

При анализе работ по интересующей нас тематике можно отметить, что факторы, ассоциированные с АГ на рабочем месте, различны. Это, очевидно, зависит не только от профессии и условий труда, но и от индивидуальных характеристик каждой выборки. Например, японское исследование государственных должностных лиц, средний возраст которых составил 41,4±10,7 лет [12], показало, что среди них 23% имеют повышенное АД в период работы (здесь – 140/90 мм рт.ст. и выше), ассоциированное с более старшим возрастом (48,5±10,0 лет), более высоким индексом массы тела (23,4±2,7 против 21,6±3,2 кг/м²), семейным анамнезом АГ и высоким нормальным офисным АД. Trudel X. и соавт. [13, 14] описывают взаимосвязь скрытой АГ у служащих общественных организаций (выявлена у 15,02% из 2357 обследованных) с полом, возрастом, психологическим напряжением, индексом массы тела и приемом алкоголя. При этом у мужчин данной выборки скрытая АГ на рабочем месте ассоциирована с возрастом, индексом массы тела и вы-

соким психологическим напряжением на работе, а у женщин – с индексом массы тела и приемом алкоголя. Еще одно исследование [15] выявило 24,0% мужчин и 17,6% женщин с повышенным амбулаторным АД среди сотрудников стационаров и лиц, оказывающих помощь больным на дому. В данном случае скрытая АГ была связана с работой в вечерние и ночные часы, сменным графиком работы, а так же комбинацией напряжения во время работы с дисбалансом между прилагаемыми усилиями и вознаграждением за труд; не было обнаружено взаимосвязи скрытой АГ с общим количеством часов работы в неделю.

Представляется, что наличие различных маркеров скрытой АГ в разных трудовых коллективах и у лиц разных специальностей не позволяет выделить общие специфические предикторы скрытой АГ на рабочем месте, которые позволили бы определять показания для амбулаторного измерения АД.

Наше исследование не выявило среди маркеров таких типичных характеристик скрытой АГ, как пол (чаще отмечается у мужчин), возраст (чаще встречается у лиц относительно молодого возраста), курение, а так же какие-либо связи с профессией и занимаемой должностью. Вероятно, это объясняется особенностями изученной когорты: помимо условий работы на закрытом предприятии, связанных не только с различными вредными факторами, актуальными для большинства сотрудников, но и, по-видимому, определенными социально-психологическими характеристиками работников, наша выборка была ограничена только лицами, давшими согласие на участие в исследовании. Возможно, изучение статуса АД у всего коллектива позволило бы связать его с какими-либо специфическими производственными факторами или иными маркерами скрытой АГ.

Скрытая неэффективность лечения артериальной гипертонии

Проблема адекватного контроля АД при АГ сохраняется, несмотря на обширный «арсенал» антигипер-

тензивных препаратов и их комбинаций. Наиболее серьезной является именно проблема скрытой неэффективности лечения АГ, которую можно выявить только при использовании суточного мониторинга или самоконтроля АД. Нормальное офисное АД в такой ситуации может создать впечатление ложного благополучия. Скрытая неэффективность лечения АГ, помимо традиционных маркеров скрытой АГ, может быть ассоциирована и с приемом определенных антигипертензивных препаратов [16-18]. Отсутствие регресса или прогрессирование поражения органов-мишеней АГ при нормальном офисном АД всегда настораживает в отношении скрытой неэффективности лечения АГ, и, наряду с наличием маркеров скрытой АГ/скрытой неэффективности лечения АГ, должно быть поводом для более частой оценки амбулаторного АД. Распространенность скрытой неэффективности лечения АГ в среднем составляет 10-30% [7,8,16,18], но может достигать и более 40% [18-20]. В нашем исследовании получены сопоставимые данные – скрытая неэффективность лечения АГ среди работников с нормальным офисным АД обнаружена у 34,6%. Однако, это почти половина работников с нормальным офисным АД, получающих АГТ (44,1%). Согласно Рекомендациям ESH/ESC (2013) [8], при наличии скрытой неэффективности лечения АГ требуется пересмотр как воздействия на модифицируемые факторы риска, так и медикаментозной терапии, а так же осуществление контроля АД с помощью амбулаторных методов.

Наше исследование показало, что работники предприятия со скрытой неэффективностью лечения АГ, в отличие от работников, достигших целевых уровней и клинического и амбулаторного АД, имеют другие характеристики – большую массу тела (в том числе чаще страдают ожирением 2 ст.), более высокий уровень триглицеридов и мочевой кислоты сыворотки крови, большую гипертрофию миокарда межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка сердца. Эти маркеры согласуются как с традиционными факторами риска, так и свидетельствуют о более выраженном поражении органов-мишеней АГ. Эти факты подтверждают высокий риск у работников с изолированным повышением амбулаторного АД на фоне АГТ и вновь заставляют уделять более пристальное внимание этой группе. Однако в нашем исследовании маркеров скрытой неэффективности лечения АГ, не требующих дополнительных методов обследования для их

оценки, кроме ожирения, также не обнаружено, что связано с особенностями выборки.

Выявленная в исследовании связь скрытой неэффективности лечения АГ с приемом ИАПФ настораживает, т.к. ИАПФ являются одними из широко используемых АГП. Аналогичные результаты мы получали и ранее – наибольшая частота скрытой неэффективности лечения АГ наблюдалась при использовании антагонистов кальция и ИАПФ, однако работа не оценивала трудовые коллективы [16,18]. Полагаем, что взаимосвязь скрытой неэффективности лечения АГ с приемом антигипертензивных препаратов требует дальнейшего изучения.

При работе над проблемой АГ на рабочем месте также встает немаловажный вопрос – сможет ли работник осуществлять в полной мере свои профессиональные и должностные обязанности при нормальном уровне АД, особенно, если трудовая деятельность связана с повышенным вниманием, эмоциональным и/или физическим напряжением? Однако – это задача специальных исследований.

Заключение

Таким образом, скрытая АГ и скрытая неэффективность лечения АГ довольно широко распространены в трудовых коллективах. Маркеры изолированного повышения АД отличаются. Однако среди них, как правило, встречается хотя бы один, связанный с причинами изолированного повышения амбулаторного АД и/или аналогичный факторам риска. Профессия, занимаемая должностью, работа в условиях вредных производственных факторов в нашем исследовании оказались не связаны с изолированным повышением АД в рабочее время. С целью раннего выявления скрытой АГ на рабочем месте и работников со скрытой неэффективностью лечения АГ при проведении профилактических осмотров представляется необходимой не только оценка причин изолированного повышения амбулаторного АД, которые в полной мере перекликаются со стандартными факторами риска, но и более широкое использование амбулаторных методов измерения АД, особенно СМАД.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Shalnova SA, Deev AD, Vihireva OV et al. Prevalence of arterial hypertension in Russia. Awareness, treatment and control. *Profilaktika Zabolevaniy i Ukreplenie Zdorov'ya* 2001; 2: 3-7. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика Заболеваний и Укрепление Здоровья 2001;2:3-7).
- Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25:2193-8.
- Pierdominico SD, Cuccurillo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an update meta analysis. *Am J Hypertens* 2011; 24:52-8.
- Bobrie G, Clerson P, Menard J et al. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008; 26:1715-25.
- Bjorklund K, Lind L, Zethelius B et al. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003; 107:1297-302.
- Stergiou GS, Asayama K, Thijs L et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension* 2014;63(4):675-82.
- The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009; 32:3-107.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31:1281-357.
- Pickering TG, Eguchi K., Kario K. Masked hypertension: a review. *Hypertens Res* 2007; 30: 479-88.
- Hänninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ et al. Determinants of masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. *J Hypertens* 2011;29(10):1880-8.
- Ogedegbe G. Casual mechanisms of masked hypertension: socio-psychological aspects. *Blood Press Monit* 2010; 15:90-92.
- Harada K, Karube Y, Saruhara H et al. Workplace hypertension is associated with obesity and family history of hypertension. *Hypertens Res* 2006;29(12):969-76.
- Trudel X, Brisson C, Larocque B, Milot A. Masked hypertension: different blood pressure measurement methodology and risk factors in a working population. *J Hypertens* 2009;27(8):1560-7.
- Trudel X, Brisson C, Milot A. Job strain and masked hypertension. *Psychosom Med* 2010;72(8):786-93.
- Landsbergis PA, Travis A, Schnall PL. Working conditions and masked hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2013;20(2):69-76.
- Gorbunov VM, Smirnova MI, Andreeva GF, et al. Prevalence and predictors of treatment failure latent hypertension using different antihypertensive drugs. *Kardiologiya* 2009; 2 (49): 32-7. Russian (Горбунов В.М., Смирнова М.И., Андреева Г.Ф., и др. Распространенность и предикторы скрытой неэффективности лечения артериальной гипертензии при использовании различных антигипертензивных препаратов. Кардиология 2009; 2(49): 32-7).
- Gorbunov VM, Smirnova MI. Modern problems of evaluating the effectiveness of antihypertensive therapy: the silent treatment failure and "white coat hypertension." *Ration Pharmacother Cardiol* 2009; 5 (3): 76-82. Russian (Горбунов В.М., Смирнова М.И. Современные проблемы оценки эффективности антигипертензивной терапии: скрытая неэффективность лечения и «гипертензия белого халата». Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2009; 5(3):76-82).
- Smirnova MI, Oganov RG, Gorbunov VM et al. Hidden ineffective treatment of hypertension: incidence and predictors. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2011; 6: 11-7. Russian (Смирнова М.И., Оганов Р.Г., Горбунов В.М. и соавт. Скрытая неэффективность лечения артериальной гипертензии: частота и предикторы. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2011; 6:11-7).
- Ishikawa J., Kario K., Eguchi K. et al. Regular alcohol drinking is a determinant of masked morning hypertension detected by home blood pressure monitoring in medicated hypertensive patients with well-controlled clinic blood pressure: the Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) study. *Hypertens Res* 2006;29:679-86.
- Kotovskaya Y., Bagmanova N., Kobalava Zh. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in treated inpatients. *J Hypertens* 2006; 25 (suppl 2): S300.

Поступила: 09.10.2014

Принята в печать: 09.10.2014

РОЛЬ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ И ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ МИОКАРДА И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова*

Башкирский государственный медицинский университет. 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

Цель. Установить роль иммунновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия в ремоделировании миокарда и прогрессировании ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. Обследованы 413 больных ИБС, из них 251 – со стабильной и 162 – с нестабильной стенокардией. В контрольную группу включены 55 здоровых лиц. Ремоделирование миокарда изучали методом эхокардиографии. Для оценки иммунновоспалительных реакций исследовали показатели первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантных ферментов (АОФ), про- и противовоспалительных цитокинов. О функции эндотелия судили по эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), уровням эндотелина-1 (ЭТ-1) и молекул адгезии.

Результаты. При корреляционном анализе выявлены взаимосвязи показателей ПОЛ и АОФ с параметрами провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) ($r=-0,39$; $-0,54$; $-0,42$, соответственно; $p<0,05$) и величинами ЭЗВД, ЭТ-1 и Е-селектина ($r=-0,44$; $0,52$; $0,49$, соответственно; $p<0,05$). Установлены взаимосвязи продуктов ПОЛ и глутатионпероксидазы с гемодинамическими показателями, определены зависимости между уровнем ФНО- α и параметрами ремоделирования миокарда. Значимые корреляции выявлены между показателями функции эндотелия и миокарда.

Заключение. На основе корреляционного анализа установлена роль активации иммунновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия в ремоделировании миокарда и прогрессировании ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, иммунновоспалительные реакции, дисфункция эндотелия, ремоделирование миокарда.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):488-494

The role of immune inflammatory reactions and endothelial dysfunction in myocardial remodeling and progression of ischemic heart disease

N.E. Zakirova, A.N. Zakirova*

Bashkir State Medical University. Lenina ul. 3, Ufa, 450000 Bashkortostan, Russia

Aim. To study the role of immune inflammatory reactions and endothelial dysfunction in myocardial remodeling and progression of ischemic heart disease (IHD).

Material and methods. 413 patients with IHD including 251 patients with stable and 162 patients with unstable angina were enrolled into the study. 55 healthy subjects were included into control group. Myocardial remodeling was studied by echocardiography. Immune inflammatory reactions were studied by detection of primary and secondary products of lipid peroxidation and antioxidant enzymes, pro- and antiinflammatory cytokines. Endothelial function was assessed by endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) and levels of endothelin-1 (ET-1) and adhesion molecules.

Results. Correlation analysis showed relations of indicators of lipid peroxidation and antioxidative enzymes with proinflammatory cytokines – interleukin-1 β , interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha (TGF- α) ($r=-0.39$; -0.54 ; -0.42 , respectively; $p<0.05$) and EDVD, ET-1 and E-selectin ($r=-0.44$; 0.52 ; 0.49 , respectively; $p<0.05$). Interrelations of lipid peroxidation products and glutathione peroxidase with hemodynamic parameters were found out, as well as between TGF- α concentration and indicators of myocardial remodeling. Strong correlations were revealed between parameters of endothelial and myocardial functions.

Conclusion. The role of immune inflammatory reactions and endothelial dysfunction in myocardial remodeling and IHD progression was established on the basis of the correlation analysis.

Key words: ischemic heart disease, immune inflammatory reactions, endothelial dysfunction, myocardial remodeling.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):488-494

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): a.n.zakirova@yandex.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является наиболее острой проблемой здравоохранения, занимая одно из ведущих мест среди причин смертности и инвалидизации населения России [1]. Важное значение в прогрессировании ИБС придается процессам ремоделирования миокарда, которые характеризуются гипертрофией и дилатацией камер сердца, изменениями его геометрии с переходом в сферическую форму, систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [2].

Существенная роль в развитии атеросклероза и возникающей на его основе ИБС принадлежит имму-

новоспалительным реакциям. К провоспалительным факторам относятся окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛНП) и продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), играющие ключевую роль в активации провоспалительных реакций и повреждении эндотелия [3-6]. Свободнорадикальные процессы с развитием окислительного стресса стимулируют экспрессию цитокинов Т-лимфоцитами и макрофагами, способны ингибировать эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) сосудов и вызывать вазоконстрикторные реакции [7-9]. Про- и противовоспалительные цитокины являются посредниками межклеточных взаимодействий и поддерживают местное воспаление в атеросклеротической бляшке, активируя клетки эндотелия, индуцируя экспрессию молекул адгезии и протромботическую активность эндотелия [4, 10, 11].

Дисфункция эндотелия относится к ранним маркерам сосудистых нарушений и представляет существенным фактором развития атеросклероза, характе-

Сведения об авторах

Закирова Аляра Нурмухаметовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической кардиологии Института последипломного образования БашГМУ

Закирова Нэлли Эриковна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической функциональной диагностики Института последипломного образования БашГМУ

ризуется дисбалансом вазодилатирующих и вазоконстрикторных субстанций, повышенной экспрессией молекул межклеточной адгезии [8, 10-14].

Между тем наиболее полные сведения о роли окислительного стресса, иммунного воспаления и дисфункции эндотелия в развитии патологических состояний представлены на основе экспериментальных работ. В то же время клинические исследования по комплексной оценке иммуновоспалительных реакций с учетом состояния системы ПОЛ и антиоксидантных ферментов (АОФ), активности про- и противовоспалительных цитокинов, полным анализом эндотелиальной функции с исследованием вазодилатирующих, вазоконстрикторных и адгезивных ее свойств во взаимосвязи с гемодинамическими параметрами и тяжестью течения ИБС немногочисленны [3-5, 10, 11, 15-19].

Цель исследования – установить роль иммуновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия в развитии процессов ремоделирования миокарда, формировании клинического течения и прогрессировании ИБС.

Материал и методы

Под наблюдением находились 413 мужчин (средний возраст $52,4 \pm 3,8$ лет), больных ИБС, из них 251 – со стабильной стенокардией (СС), 162 – с нестабильной стенокардией (НС). Пациенты СС были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 85 человек со СС I-II функционального класса (ФК), во вторую – 86 больных СС III ФК, 3-ю группу составили 80 пациентов со СС IV ФК. Большая часть больных СС II (79,5%), III (87,2%) и IV (92,6%) ФК имела в анамнезе перенесенный крупноочаговый инфаркт миокарда (ИМ). При верификации СС обращали внимание на типичность ангинозного синдрома, анамнестические данные (перенесенный ИМ), данные велоэргометрии (ВЭМ), коронарографии, суточного мониторирования ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Больные НС по классификации [20] были разделены на 2 группы: 84 человека – с НС I класса, 78 – с НС II-III классов тяжести. Критерии включения больных НС в исследование: клиника НС при поступлении в форме стенокардии покоя (длительность более 10, но менее 30 мин); стенокардии напряжения (при нагрузке, которая ранее не вызывала стенокардию); учащения приступов в сочетании с преходящими изменениями на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST (более 0,1 мВ) и/или инверсии зубца Т в двух и более отведениях без появления новых зубцов Q на ЭКГ, отсутствие повышения активности кардиоспецифических ферментов.

Больные с острым ИМ, АГ III степени, ХСН III-IVФК, пороками сердца, тяжелыми заболеваниями печени, почек, легких, крови, требующими коррекции, в исследование не включались. Из исследования исключались пациенты с активными воспалительными процессами, онкологическими и иммунопатологическими заболеваниями. Базисная терапия при СС включала антиагреганты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты, статины; при НС – дополнительно проводилась двойная антиагрегантная терапия, назначались антикоагулянты.

В контрольную группу вошли 55 здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст – $49,9 \pm 6,2$ лет). Им были проведены ВЭМ – для исключения скрытой коронарной недостаточности, ЭхоКГ – для исключения поражений миокарда, дуплексное сканирование артерий – для исключения атеросклероза некоронарной локализации, анализ липидов крови.

Исследование структурно-функциональных показателей сердца проведено на аппарате VINGMED System (General Electric, США). Измеряли линейные (конечный диастолический (КДР) и систолический размер (КСР), объемные (конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы) показатели, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), фракцию выброса (ФВ) ЛЖ [21]. Объемные показатели и ММЛЖ индексировались по отношению к площади поверхности тела (КДОИ, КСОИ, ИММЛЖ). Также оценивали структурно-геометрические параметры ремоделирования ЛЖ: индекс сферичности (ИС), относительную толщину стенок (ОТС), миокардиальный стресс (МС), интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР).

Для характеристики процессов ПОЛ и состояния антиоксидантной системы (АОС) анализировали содержание в эритроцитах первичных и вторичных продуктов ПОЛ, оценивали активность АОФ глутатионпероксидазы (ГП), супероксиддисмутазы (СОД), церулоплазмина (ЦП) и уровень витамина Е, как описано ранее [22, 23]. Для оценки иммуновоспалительных реакций изучали содержание провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

ЭЗВД плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией исследовали с помощью ультразвуковой системы высокого разрешения ACUSON 128 XP/10 (США), оснащенной датчиком с частотой 7 МГц [24]. Для определения вазоконстрикторной функции эндотелия оценивали уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме иммуноферментным методом с использованием тест-систем Biomedica (Австрия). Об адгезивной функции эндотелия судили по концентрации молекул межклеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин), кото-

рые исследовали иммуноферментным методом с применением тест-систем Bender Medsystems (Австрия). Статистическую обработку данных осуществляли с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Данные представляли в виде среднего значения и стандартной ошибки ($M \pm m$). Корреляционный анализ количественных величин проводили с применением коэффициента корреляции Пирсона. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Ранее нами продемонстрировано, что прогрессирующее течение ИБС с развитием тяжелой стабильной и нестабильной стенокардии сопровождается избыточным накоплением в эритроцитах первичных и вторичных продуктов ПОЛ, снижением активности АОФ ГП, СОД, ЦП и уровня витамина Е [23]. Изучение характера корреляций у больных ИБС с тяжелым течением стенокардии позволило установить обратные зависимости между уровнем первичных продуктов ПОЛ и ФВ ЛЖ ($r = -0,46$; $p < 0,05$), а между концентрацией вторичных продуктов и КДОИ ЛЖ выявлена прямая взаимосвязь ($r = 0,52$; $p < 0,01$). Значимые зависимости определены между активностью ГП и величиной КДОИ ($r = -0,50$), ОТС ($r = 0,47$), ИСИР ($r = 0,56$) и глубиной смещения сегмента ST ($r = 0,48$; $p < 0,01$).

Таким образом, интенсивность процессов ПОЛ и активность АОФ ассоциированы с тяжестью течения ИБС. Следует полагать, что токсические липоперекиси могут оказать повреждающее воздействие на миокард и провоцируют его ишемию, индуцируют процессы ремоделирования миокарда и способствуют дестабилизации течения ИБС.

В эксперименте установлено, что окислительный стресс активирует иммунные реакции в стенке сосудов с экспрессией ряда провоспалительных цитокинов [5, 9, 11].

В нашем исследовании также определены выраженные зависимости между содержанием продуктов ПОЛ и уровнем цитокинов. Наиболее тесная взаимосвязь имела между активностью ИЛ-6 и концентрацией первичных и вторичных продуктов ПОЛ ($r = 0,52$; $0,61$; $p < 0,01$). Выявлены обратные зависимости между активностью ГП и уровнем цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1 β) ($r = -0,54$; $-0,42$; $-0,39$; $p < 0,05$). В то же время между показателями СОД и ИЛ-1 β корреляция была слабой, а ее взаимосвязи с ИЛ-6 и ФНО- α были умеренными ($r = -0,37$; $-0,33$; $p < 0,05$).

Таким образом, характерной особенностью корреляций у больных ИБС является существование отчетливой связи между интенсивностью процессов ПОЛ и выраженностью экспрессии провоспалительных цитокинов. Следовательно, перекиси липидов и АОФ оказывают регулирующее воздействие и способствуют

избыточной продукции провоспалительных цитокинов у больных ИБС.

Ранее нами установлено, что у больных ИБС наблюдается активация иммуновоспалительных реакций с гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α при низкой активности противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-6. Эти изменения зарегистрированы при высоком ФК СС, НС и острым ИМ [25, 26]. Нами показано и существование взаимоотношений между параметрами цитокинов и гемодинамическими показателями, отражающими выраженность дисфункции ЛЖ у больных ИБС. Наиболее тесные зависимости выявлены между содержанием ФНО- α и ИММЛЖ ($r = 0,62$). Значимые взаимосвязи имелись между концентрацией ФНО- α и показателями ОТС, ИС и МСЛЖ ($r = -0,52$; $0,61$; $0,59$; $p < 0,01$). Выраженные отрицательные корреляции определены между параметрами ИСИР ЛЖ и активностью ФНО- α и ИЛ-1 β ($r = -0,63$; $-0,59$; $p < 0,01$).

Факт о наличии тесной взаимосвязи между показателями провоспалительных цитокинов и гемодинамическими параметрами, по-видимому, свидетельствует о том, что гиперэкспрессия цитокинов, в частности ФНО- α , в крови и миокарде способна оказать повреждающее воздействие на миокард и может индуцировать процессы ремоделирования миокарда с развитием диастолической и систолической дисфункции ЛЖ.

Результаты нашей работы согласуются с данными ряда исследований, в которых обсуждается влияние провоспалительных факторов на процессы ремоделирования миокарда и развитие ИБС с ХСН [15, 16, 27, 28].

В литературе имеются сведения, что интенсификация свободнорадикальных процессов при ишемии миокарда не только индуцирует гиперпродукцию цитокинов, но и способствует активации и повреждению эндотелия [29, 30].

При корреляционном анализе у больных ИБС нами выявлены взаимосвязи между активностью ГП и уровнем ЭТ-1, Е-селектина ($r = -0,55$; $-0,51$; $p < 0,01$). Значимые корреляции имелись между содержанием вторичных продуктов ПОЛ и показателями ЭЗВД, ЭТ-1 и Е-селектина ($r = -0,44$; $0,52$; $0,49$; $p < 0,05$).

Данные корреляционного анализа свидетельствуют, что продукты ПОЛ, по-видимому, способны оказать модифицирующее влияние и на функциональное состояние эндотелия, превалирующая роль в развитии дисфункции эндотелия у больных ИБС принадлежит вторичным продуктам ПОЛ и АОФ ГП.

Ранее нами показано, что формирование клинического течения ИБС взаимосвязано с нарушениями вазодилатирующей, вазоконстрикторной и адгезивной функций эндотелия. При этом прогрессирующее течение ИБС характеризовалось гиперэкспрессией молекул

межклеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина, гиперсекрецией ЭТ-1 и ингибированием ЭЗВД сосудов [31].

При изучении характера корреляций между показателями провоспалительных цитокинов и параметрами эндотелиальной функции у больных ИБС нами определены прямые взаимосвязи между величинами молекул адгезии и уровнем ИЛ-1 β , ФНО- α , при этом коэффициент корреляции (r) колебался от 0,45 до 0,56 ($p < 0,05$). Кроме того, при корреляционном анализе, проведенном у больных ИБС с тяжелым течением стенокардии, установлены взаимоотношения между показателями функционального состояния эндотелия и миокарда. Умеренная зависимость имела между ИММЛЖ и ЭЗВД ($r = -0,33$; $p < 0,05$), прямые взаимосвязи определены с уровнем ЭТ-1 и E-селектина ($r = 0,38$; $0,41$; $p < 0,05$). Выявлена зависимость МС от уровней ЭТ-1 и E-селектина ($r = 0,45$; $0,32$; $p < 0,05$). Показатели ИСИР позитивно коррелировали с ЭЗВД ($r = 0,42$; $p < 0,05$), отрицательные его взаимосвязи определены с уровнем ЭТ-1 и E-селектина ($r = -0,47$; $-0,39$; $p < 0,05$).

Установленные закономерности изменений вазодилатирующей, вазоконстрикторной и адгезивной функций эндотелия у больных с различной тяжестью течения ИБС и данные корреляционного анализа, по-видимому, свидетельствуют о патогенетической значимости нарушений гуморального и вазорегуляторного ответа эндотелия в формировании клинического течения и дестабилизации ИБС.

Таким образом, нами установлены тесные взаимосвязи и взаимоусиливающее влияние системы ПОЛ и АОС, провоспалительных цитокинов, вазодилатирующих, вазоконстрикторных и адгезивных компонентов эндотелиальной функции, выявлены их взаимоотношения с параметрами ремоделирования миокарда и тяжестью течения заболевания, что имеет важное значение в раскрытии патогенетических механизмов формирования клинического течения и прогрессирования ИБС.

Обсуждение

В исследованиях, выполненных нами ранее, установлено, что по мере прогрессирования ИБС происходит избыточное накопление в эритроцитах первичных и вторичных продуктов ПОЛ, падение активности АОФ ГП, СОД, ЦП и уровня витамина Е. Одновременно при ИБС индуцируется гиперэкспрессия провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и падение выброса противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-6) цитокинов [22, 23, 25, 26]. Эти биохимические и иммунологические сдвиги, характерные для дестабилизации течения ИБС, развиваются на фоне нарушений вазодилатирующей функции эндотелия, избыточной продукции мощного

вазоконстриктора ЭТ-1 и гиперэкспрессии молекул межклеточной адгезии ICAM-1, VCAM-1, E-селектина [31]. Эти изменения сопровождаются возникновением дезадаптивной формы ремоделирования миокарда с формированием эксцентрической гипертрофии ЛЖ, развивающейся на фоне прогрессирующих нарушений сократительной функции, дилатации и сферификации ЛЖ, уменьшения ИСИР и ОТС, возрастания МС ЛЖ [32].

Результаты исследований позволяют утверждать, что активация иммуновоспалительных реакций, развитие дисфункции эндотелия и процессы ремоделирования миокарда при ИБС взаимосвязаны и играют важную роль в формировании клинического течения и прогрессировании ИБС. Однако механизмы участия этих систем в развитии ИБС полностью не раскрыты и могут быть представлены следующим образом (рис. 1).

Из данных литературы следует, что острая ишемия миокарда с последующей реперфузией миокарда сопровождается повышенным образованием активных форм кислорода (АФК), индуцирующих интенсификацию свободнорадикальных процессов и активацию ПОЛ с развитием окислительного стресса [3, 6, 33]. Интенсификация процессов ПОЛ при ишемии миокарда способствует избыточному накоплению его токсических продуктов в эритроцитах и тромбоцитах, эндотелии и ишемизированном миокарде. С другой стороны, активация свободнорадикальных реакций связана со снижением эффективности систем детоксикации, включающих АОФ и естественные антиоксиданты [3, 6, 29]. Как установлено и нашими исследованиями, важная роль в формировании антиоксидантного ответа при ишемии миокарда принадлежит АОФ ГП, СОД и ЦП, антиоксиданту – витамину Е [3, 5-7, 22, 23].

Между тем при ишемии миокарда происходит изменение баланса прооксиданты/антиоксиданты в сторону прооксидантов и создаются условия для неконтролируемой активации процессов ПОЛ. Собственные и литературные данные свидетельствуют, что продукты ПОЛ, уровень которых при ИБС чрезвычайно высок, обладают выраженными кардиотропными и вазоактивными эффектами, оказывают прямое повреждающее действие на мембраны кардиомиоцитов (нарушение Ca^{2+} -транспортирующей функции мембран с избытком кальция в клетке, деградация внеклеточного матрикса), способствуют апоптозу кардиомиоцитов, индуцируя процессы ремоделирования миокарда [30, 33, 34]. Кроме того, имеются данные, указывающие на участие АФК и продуктов ПОЛ в механизме «оглушения» миокарда [33, 35].

В эксперименте показано, что продукты ПОЛ и окисленные ЛНП вызывают воспаление и активируют иммунные реакции [9-11]. Под их влиянием Т-хелперы-1 – одна из субпопуляций Т-лимфоцитов выделяет

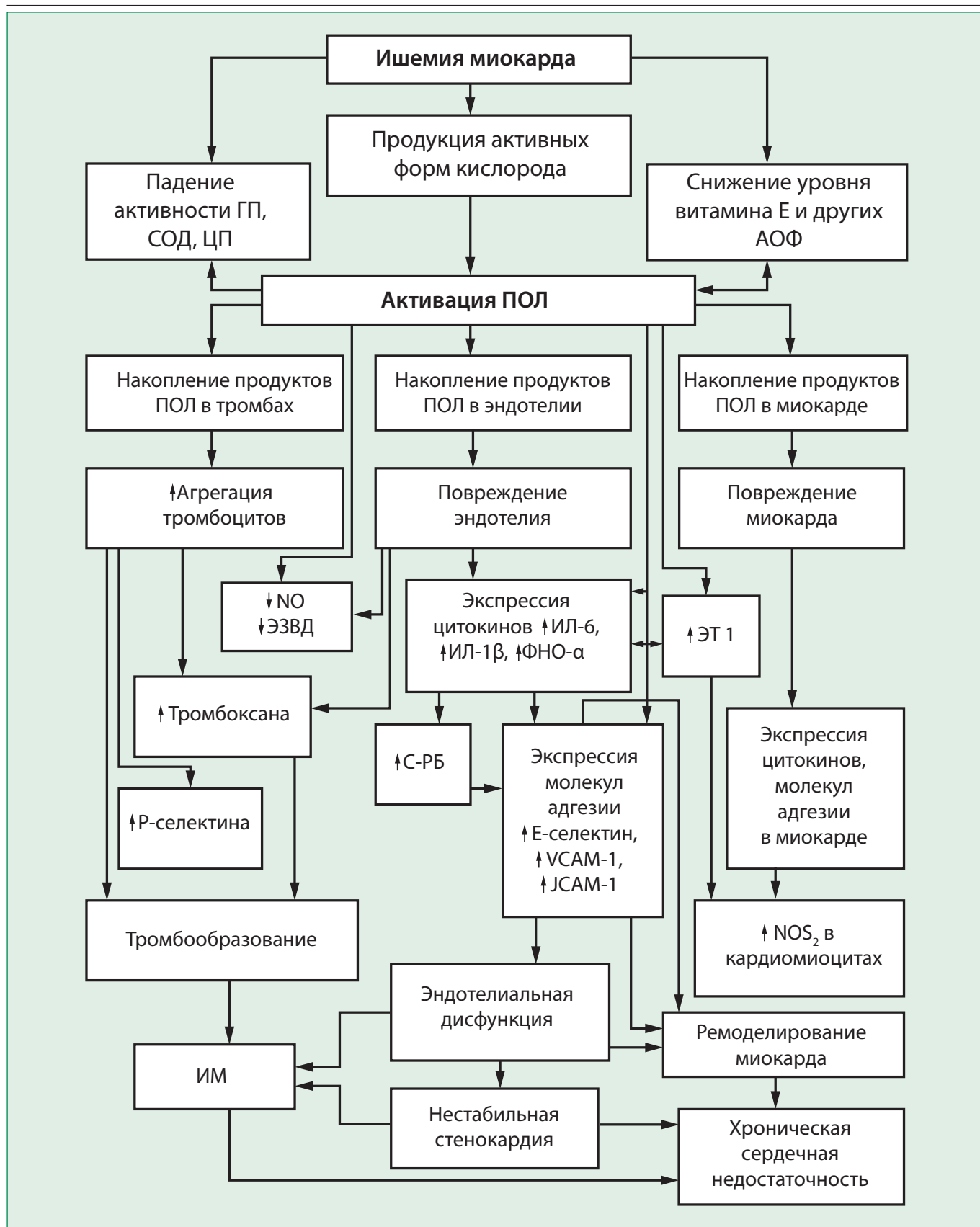


Рисунок 1. Роль иммуновоспалительных реакций, дисфункции эндотелия и ремоделирования миокарда в прогрессировании ИБС

ГП – глутатионпероксидаза; СОД – супероксиддисмутаза; ЦП – церулоплазмин; АОФ – антиоксидантные ферменты; ПОЛ – перекисное окисление липидов; ЭЗВД – эндотелий зависимая вазодилатация; ЭТ – эндотелин; ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли; С-РБ – С-реактивный белок; ИМ – инфаркт миокарда

провоспалительные цитокины, при этом существует определенный баланс между процессами воспаления и заживления, между про- и противовоспалительными цитокинами, который определяет степень активности атеросклеротической бляшки [36] и, возможно, влияет на течение ИБС.

При падении уровней противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) неспецифические факторы системы иммунорегуляции стимулируют активацию потенциально аутореактивных Т-лимфоцитов, индуцирующих избыточный синтез провоспалительных цитокинов, которые выполняют деструктивные функции по отношению к миокарду как органу-мишени и источнику аутоантигенной детерминации [37].

Кроме того, провоспалительные цитокины, активируя клетки эндотелия, индуцируют экспрессию молекул адгезии [12], повышенная продукция которых на фоне гиперсекреции ЭТ-1 и ингибирования активности оксида азота (NO) приводит к развитию дисфункции эндотелия, способствуя дестабилизации течения ИБС.

Представляются важными и данные о том, что повышенная экспрессия медиаторов воспаления (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, молекулы адгезии) наблюдается не только в крови, но и в миокарде [18, 19, 28]. Усиленная миокардиальная экспрессия цитокинов, обнаруживаемая при дисфункции миокарда, предполагает центральную роль цитокинов в развитии процессов ремоделирования миокарда и возникновении ХСН. Предположение о способности цитокинов, в частности ФНО- α , индуцировать ремоделирование миокарда с прогрессирующим снижением его сократимости, подтверждается данными литературы [28, 38, 39] и согласуются с результатами нашей работы, в которой установлена взаимосвязь ФНО- α с гемодинамическими параметрами и продемонстрирована его гиперэкспрессия у больных ИБС с дезадаптивной формой ремоделирования миокарда.

Молекулярные механизмы развития цитокин-индуцируемого ремоделирования миокарда еще не ясны, но, возможно, определяются синергической активностью цитокинов в отношении экспрессии «индуцируемой» формы синтазы оксида азота (NoS₂) в кар-

диомиоцитах и эндотелиоцитах [40]. Получены данные, что «индуцируемая» синтаза оксида азота ответственна за состояние миокарда, именуемое «гибернацией» [41, 42].

ЭТ-1 обладает широким спектром провоспалительных эффектов, выходящих за рамки его вазоконстрикторной активности. Показано, что гиперпродукция ЭТ-1 приводит к усилению апоптоза кардиомиоцитов и может способствовать увеличению постнагрузки ЛЖ, снижению сердечного выброса, а также индуцирует процессы ремоделирования миокарда и способствует прогрессированию ИБС [43].

Таким образом, при ишемии миокарда создается порочный круг, в котором четко прослеживается взаимосвязь и взаимоусиливающее влияние иммуновоспалительных реакций, дисфункции эндотелия и ремоделирования миокарда, которые имеют непосредственное отношение к дестабилизации течения и прогрессированию ИБС.

Заключение

На основе определения корреляций показателей ПОЛ и АОС, про- и противовоспалительных цитокинов, параметров, характеризующих вазодилатирующую, вазоконстрикторную и адгезивную функции эндотелия, с гемодинамическими величинами и выраженностью ремоделирования ЛЖ у больных ИБС с тяжелым течением стенокардии сформулировано положение о роли активации иммуновоспалительных реакций и эндотелиальной дисфункции в развитии процессов ремоделирования миокарда и прогрессировании ИБС.

Предложена схема патогенетической цепи при ИБС, в которой прослежена взаимосвязь интенсификации процессов ПОЛ, иммунного воспаления и дисфункции эндотелия, показана значимость изменений этих систем в развитии ишемии миокарда и ремоделирования ЛЖ, дестабилизации течения ИБС.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Boytsov SA, Samorodskaya IV. Dynamics of cardiovascular mortality among men and women in the Russian Federation. *Kardiologiya* 2014; 4: 4-9. Russian (Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации. *Кардиология* 2014; 4:4-9).
- Belenkov YN. Ischemic heart disease as a major cause of heart failure. *Serdechnaya nedostatochnost'* 2004; 5 (2): 77-8. Russian (Беленков Ю.Н. Ишемическая болезнь сердца как основная причина сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность* 2004; 5(2):77-8).
- Lankin VZ, Tihaze AK, Belenkov YN. Free-radical processes in diseases of the cardiovascular system. *Kardiologiya* 2000; 7: 48-61. Russian (Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология* 2000; 7:48-61).
- Chereshnev VA, Gusev E. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Meditinskaya immunologiya* 2012; 14 (1-2): 9-20. Russian (Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. *Медицинская иммунология* 2012; 14(1-2): 9-20).
- Yogiatzi G., Tousoulis D., Stefanidis C. The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Hellenic J Cardiol* 2009; 50: 402-9.
- Valko M., Leibfriz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological function and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39:44-84.
- Landmesser U., Spickermann S., Dikalov S. et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002; 106: 3073-8.
- Davignon I., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 (23 Suppl 1): III 27-32.
- Lubos R., Handy D.E., Loscalzo D. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis. *Front Biosci* 2005; 13:5323-5344.
- Lutay MI, Golikova IP, Slobodskoi VA. The role of endothelial dysfunction, inflammation and dyslipidemia in atherogenesis. *Ukrainskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2007; 5: 37-47. Russian (Лутай М.И., Голикова И.П., Слободской В.А. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе. *Украинский Кардиологический Журнал* 2007; 5:37-47).
- Libby P., Okamoto Y., Roscha V.Z., Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J.* 2010; 74:213-20.
- Oliveira G.H. Novel Serologic markers of Cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 148-54.
- Sima A.V., Stancu C.S., Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res* 2009; 335(1):191-203.
- Wanhoutte R.M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J* 2009; 73(4): 595-601.
- Ivanov SG, Sitnikova MY, Shlyakhto EV. The role of oxidative stress in the development and progression of chronic heart failure: the relevance and the possibility of correction. *Kardiologiya SNG* 2006; 4: 267-70. Russian (Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность коррекции. *Кардиология СНГ* 2006; 4:267-70).
- Belenkov YN, Tatenkulova SN, Mareev VY et al. Relationship of proinflammatory factors with the severity of heart failure in coronary artery disease. *Serdechnaya Nedostatochnost'* 2009; 3: 286-90. Russian (Беленков Ю.Н., Татенкулова С.Н., Мареев В.Ю. и др. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца. *Сердечная Недостаточность* 2009; 3:286-90).
- Gonzalez Y.A., Selwyn A.P. Endothelial function, inflammation and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med* 2003; 115:96-106.
- Taub P.R., Gabbat-Saldade P., Maisel A. Biomarkers of heart failure. *Congest Heart Fail* 2010; 16(1): 19-24.
- Biasillo G., Leo M., Della Bona R., Biasacci M. Inflammatory biomarkers and coronary heart disease: from bench to bedside and back. *Intern Emerg Med* 2010; 5:225-33.
- Braunwald E., Jones R.H., Mark D.B. et al. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994; 90:613-22.
- ACC/AHA/AHA 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: Summary Article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation* 2003; 108(9): 146-62.
- Zakirova NE. Clinico-functional and biochemical determinants of acute coronary syndrome. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2004; 2: 53-8. Russian (Закирова Н.Э. Клинико-функциональные и биохимические детерминанты острого коронарного синдрома. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2004; 2:53-8).
- Zakirova AN, Zakirova NE. The role of lipid peroxidation, antioxidant protection and flow disturbances in the development of coronary heart disease. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2006; 2: 24-7. Russian (Закирова А.Н., Закирова Н.Э. Роль перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и реологических нарушений в развитии ишемической болезни сердца. *Российский Кардиологический Журнал* 2006; 2:24-7).
- Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch Y.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-5.
- Zakirova NE, Hafizov NH, Karamova IM et al. Immunological reaction in coronary heart disease. *Ration Pharmacother Cardiol* 2007; (2): 16-9. Russian (Закирова Н.Э., Хафизов Н.Х., Карамова И.М. и др. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2007; (2):16-9).
- Oganov RG, Zakirova NE, Zakirova AN et al. Immunological reaction in acute coronary syndrome. *Ration Pharmacother Cardiol* 2007; (5): 15-9. Russian (Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н. и др. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2007; (5):15-9).
- Kuznetsov VA, Soldatova AM, Enina GN. Biomarkers of inflammation in patients with chronic heart failure with implantable devices for heart resynchronization therapy. *Kardiologiya* 2012; 8: 38-43. Russian (Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Енина Г.Н. Биомаркеры воспаления у больных хронической сердечной недостаточностью с имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии. *Кардиология* 2012; 8: 38-43).
- Bradman W., Bolkurt B., Gunasinghe H. et al. Tumor necrosis factor- α and myocardial remodeling in progression of heart failure: a current perspective. *Cardiovasc Res* 2002; 53:822-30.
- Belardinelli R., Tian J., Littari G.P. Oxidative Stress, endothelial function and coenzyme Q10. *Biofactors* 2008; 32:129-30.
- Misra M.K., Sarwat M., Bhakun P. et al. Oxidative stress and ischemic myocardial syndromes. *Med Sci Monit* 2009; 15:209-19.
- Zakirova NE, Oganov RG, Zakirova AN et al. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Ration Pharmacother Cardiol* 2008; (4): 23-7. Russian (Закирова Н.Э., Оганов Р.Г., Закирова А.Н. и др. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2008; (4):23-7).
- Zakirova AN, Oganov RG, Zakirova NE et al. Myocardial remodeling in ischemic heart disease. *Ration Pharmacother Cardiol* 2009; (1): 42-5. Russian (Закирова А.Н., Оганов Р.Г., Закирова Н.Э. и др. Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2009; (1):42-5).
- Kapelko VI. Evolution of the concept and the metabolic basis of ischemic myocardial dysfunction. *Kardiologiya* 2005; 9: 55-61. Russian (Капелько В.И. Эволюция концепции и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда. *Кардиология* 2005; 9:55-61).
- Giordano F.J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia and heart failure. *S Clin Invest* 2005; 115: 500-8.
- Kloner R.A., Lennings R.B. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning and their clinical implications. *Circulation* 2001; 104:1:2981-9.
- Libby P., Pridker M.P., Hansson G.K. Inflammation in atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 21-9.
- Paleev FN, Suchkov SV, Kotova AA, et al. Tumor necrosis factor- α and interferon- α in patients with myocarditis. *Kardiologiya* 2004; 11: 34-8. Russian (Панеев Ф.Н., Сучков С.В., Котова А.А. и др. Фактор некроза опухоли- α и интерферон- α у больных миокардитом. *Кардиология* 2004; 11: 34-8).
- Mann D.L., Recent insights into role of tumor necrosis factor in failing heart. *Heart Fail Rev* 2001; 6: 71-80.
- Gong K., Song G., Spiers J., et al. Activation of immune and inflammatory systems in chronic heart failure: novel therapeutic approaches. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 611-21.
- Satoh M., Nakamura M., Tamura G. et al. Inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- α in myocardium in human dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:716-24.
- Tsyplenkova VG. Critical notes on the paradigm of "hibernating and stunned myocardium." *Kardiologiya* 2005; 9: 43-6. Russian (Цыпленкова В.Г. Критические заметки по поводу парадигмы «гибернирующий и оглушенный миокард». *Кардиология* 2005; 9: 43-6).
- Sawyer D.B., Loscalzo J. Myocardial hibernation. Reversible or preterminal sleep? *Circulation* 2002; 105:1517-9.
- Teerlink J.R. Endothelins: pathophysiology and treatment implication in chronic heart failure. *Current Heart Failure Reports* 2005; 2: 191-7.

Поступила: 10.10.2014

Принята в печать: 13.10.2014

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕТЛЕВОГО ДИУРЕТИКА ТОРАСЕМИДА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.

РЕЗУЛЬТАТЫ КАЗАХСТАНСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «ПОЭТ»

С.Ф. Беркинбаев, Г.А. Джунусбекова, А.Х. Исабекова*

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней.
Алматы, ул. Айтеке-би, 120, Республика Казахстан

Цель. Изучить эффективность применения петлевого диуретика торасемида в сравнении с фуросемидом в составе комбинированной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В исследование были включены 136 больных (80 мужчин, 56 женщин) с ХСН 2-3 функционального класса (NYHA), находящихся на стационарном и амбулаторном лечении, проживающих в различных регионах Казахстана.

Результаты. В результате применения в составе комбинированной терапии петлевого диуретика торасемида отмечено более выраженное уменьшение отека синдрома, значимое уменьшение темпа дезадаптивного ремоделирования миокарда, в том числе повышение его систолической функции на 8,2%, улучшение качества жизни на 30,1% по сравнению с фуросемидом.

Заключение. Петлевой диуретик торасемид в составе комбинированной терапии благоприятно влияет на ремоделирование миокарда и улучшает качество жизни у больных ХСН 2-3 функционального класса.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, дезадаптивное ремоделирование, торасемид, качество жизни.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):495-499

Clinical efficacy of loop diuretic torasemide in treatment of patients with chronic heart failure. Results of Kazakhstan multicenter study "POET"

S.F. Berkinbaev, G.A. Dzhusunbekova, A.K. Isabekova*

Institute of Cardiology and Internal Diseases. Aiteke-bi ul., 120, Almaty, Republic of Kazakhstan

Aim. To study the efficacy of loop diuretic torasemide compared with furosemide consisting of combination therapy in patients with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. Inpatient and outpatient patients (n=136; 80 men and 56 women) with CHF class 2-3 (NYHA) living in different regions of Kazakhstan were included into the study.

Results. More pronounced decrease in edema syndrome, significant decrease in the rate of maladaptive myocardial remodeling, increase in systolic function by 8.2%, improving quality of life by 30.1% took place during combination therapy including loop diuretic torasemide compared with furosemide.

Conclusion. The loop diuretic torasemide consisting of combination therapy has a positive effect on myocardial remodeling and improves quality of life in patients with CHF class 2-3 (NYHA).

Key words: chronic heart failure, maladaptive heart remodeling, torasemide, quality of life.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):495-499

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): isabekova.ah@mail.ru

Главным обоснованием для проведения работы явились данные сравнительного исследования TORIC (TOrasemide In Congestive Heart Failure), в котором сравнивали фиксированные дозы фуросемида (40 мг/сут) и торасемида (10 мг/сут) у 2 тыс больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1]. Применение торасемида оказалось предпочтительнее в отношении снижения функционального класса (ФК) ХСН и реже вызывало гипокалиемию. Именно поэтому проведение проекта «ПОЭТ» и внедрение в ежедневную практику альтернативного мочегонного препарата торасемида может иметь большое значение как для практикующих врачей, так и для пациентов с ХСН и отеком синдромом.

Целью Республиканского проекта «ПОЭТ» явилась оценка эффективности применения в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН петлевого ди-

уретика торасемида в сравнении с фуросемидом.

Задачами Республиканского проекта «ПОЭТ» являлись:

- внедрение в ежедневную клиническую практику врачей-кардиологов и терапевтов оптимальной диуретической терапии больных ХСН с отеком синдромом с использованием петлевого диуретика торасемида.
- оценка динамики клинико-лабораторных показателей у больных ХСН с отеком синдромом на фоне комбинированной терапии с включением торасемида – массы тела, ФК по NYHA, шкалы оценки клинического состояния (ШОКС; модификация Мареева В.Ю., 2000 [2]), Миннесотского опросника качества жизни [3], 6-минутного теста [4], показателей эхокардиографии (ЭХОКГ), калия крови.

Материал и методы

Исследование «ПОЭТ» было проведено в период с января по май 2012 г. В исследование включены 136 пациентов (80 мужчин и 56 женщин) с ХСН 2-3 ФК (NYHA), проживающих в различных регионах Казахстана. В исследовании приняли участие 17 врачей-терапевтов и кардиологов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИК и ВБ и проходило в соответствии с принципами Хельсинской

Сведения об авторах:

Беркинбаев Салим Фахатович – д.м.н, профессор, директор НИИК и ВБ МЗ Республики Казахстан

Джунусбекова Гульнара Алдешовна – д.м.н., доцент, зам. директора по кардиологии и последипломному образованию того же института

Исабекова Асель Хозедиясовна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела кардиологии того же института

декларации прав человека [5]. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование «ПОЭТ» явились: возраст старше 30 лет, наличие ХСН 2-3 ФК (NYHA), наличие отеочного синдрома.

Критериями исключения из исследования явились: врожденные пороки сердца с нарушением гемодинамики; некорректированный порок клапанов сердца с нарушением гемодинамики; сахарный диабет; артериальная гипотония (систолическое артериальное давление (САД) < 100 мм рт.ст.); серьезные аритмии (синусовая или атриовентрикулярная блокада II или III степени); период беременности и лактации; СКФ < 30 мл/мин, подагра.

Согласно дизайну исследования на всех включенных в исследование пациентов на 1 визите заполнялась индивидуальная карта исследования, включавшая в демографические и антропометрические данные, ФК ХСН, наличие артериальной гипертензии (АГ) и ее длительность, наличие ишемической болезни сердца (ИБС; стенокардия и/или перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе), данные биохимического анализа крови, ЭХОКГ, теста с 6-минутной ходьбой, проводимое лечение, а также заполнялись ШОКС, Миннесотский опросник качества жизни больных ХСН. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по формуле Cockcroft-Gault на основе уровня сывороточного креатинина [6].

Рандомизация пациентов проводилась методом конвертов. В дополнение к проводимой комбинированной терапии, которая не изменялась за время исследования, в качестве диуретика 91 больному (основная группа) был назначен торасемид (Триграм, компания Santo, Member of Polpharma Group, Казахстан), а 40 пациентам (контрольная группа) – фуросемид (Фуросемид, ОАО «Биосинтез», Россия). У оставшихся 4-х больных вид принимаемого диуретика в индивидуальных картах исследования указан не был, поэтому их результаты в анализ не включались. Обследование и лечение представителей обеих клинических групп осуществлялось параллельно. Способ лечения был открытым для пациентов и слепым для специалистов, проводившим специальные инструментальные и лабораторные исследования. Стартовая доза торасемида составляла 5-10 мг/сут, фуросемида – 20-40 мг, далее дозы определялись лечащим врачом. Общая длительность исследования составила 1 мес.

На 2, 3 и 4 визитах оценивались динамика изучаемых показателей, эффективность и переносимость терапии, тактика дальнейшего лечения.

На пятом заключительном визите (через мес терапии) вновь определялась динамика изучаемых показателей, заполнялись шкала оценки клинического со-

стояния при ХСН, Миннесотский опросник качества жизни больных ХСН, результаты клинико-лабораторных исследований, теста с 6-минутной ходьбой, проводимое лечение.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Рассчитывали среднее значение (М) и стандартное отклонение (SD). Проверку выборок на соответствие нормальному распределению проводили методом трех сигм ($\sigma - SD$) [7]. При проверке гипотезы о равенстве средних в двух независимых выборках использовали непарный критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения) и критерий Mann-Whitney (в случае закона распределения отличного от нормального). При сравнении показателей в двух зависимых выборках использовали параметрический парный критерий Стьюдента и непараметрический критерий Уилкоксона. Дискретные величины сравнивали по критерию χ^2 Pearson, коррекцию Yates применяли для таблиц сопряженности с 1-й степенью свободы (2x2). При сравнении набора частот в случае общего количества наблюдений менее 50 и количества наблюдений каждого варианта значения менее 7 использовали точный критерий Фишера. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов ($n=136$) составил $62,3 \pm 9,9$ года (от 30 до 84 лет), средний индекс массы тела (ИМТ) – $29,7 \pm 3,8$ кг/м². ИБС имели 109 включенных в исследование больных (80,1%), АГ – 116 (85,3%) пациентов со средней длительностью заболевания $9,5 \pm 5,9$ лет. Балльная оценка по ШОКС составила $7,71 \pm 3,94$ баллов. Дистанция, проходимая пациентами за 6 мин составила $206,46 \pm 72,82$ метра. Снижение СКФ < 60 мл/мин выявлено у 10 больных (7,35%). Средняя фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила $44,4 \pm 11,2\%$. Из 136 больных ХСН ингибиторы АПФ (ИАПФ) получали 111 пациентов (81,6%): рамиприл 29 (26,1%), лизиноприл – 25 (22,5%), фозиноприл – 22 (19,8%), эналаприл – 15 (13,5%), периндоприл 12 (10,8%), каптоприл – 5 (4,5%), зофеноприл – 3 (2,8%). Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) принимали 15 (11%) пациентов (их назначение было обусловлено, вероятнее всего, непереносимостью ИАПФ): лозартан – 5 (33,3%), валсартан – 4 (26,7%), кандесартан – 4 (26,7%), эпросартан – 2 (13,3%).

Бета-адреноблокаторы принимали 121 (88,9%) пациент: бисопролол – 81 (66,9%), карведилол – 17 (14%), небиволол – 13 (10,7%), метопролола тартрат – 10 (8,4%). Антагонисты рецепторов к альдостерону (спиронолактон) принимали 81 (59,6%) пациент,

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов сравниваемых групп

Параметр	Основная группа (n=91)	Контрольная группа (n=40)
Мужчины, n (%)	48 (52,7)	21 (52,5)
Возраст, лет	62,0±10,6	62,6±8,1
Вес, кг	82,5±14,0	86,6±11,3
ФК по NYHA	2,87±0,6	2,75±0,5
ИБС, n (%)	70 (76,9)	30 (75)
АГ, n (%)	73 (80,2)	32 (80)
Длительность АГ, лет	9,0±6,0	10,5±6,3
САД, мм рт.ст.	151,9±30,0	159±18,4
ДАД, мм рт.ст.	89,6±11,1	94,6±9,3*
ЧСС, уд/мин	89,5±19,3	85,9±16,5
ШОКС, баллы	7,68±3,8	8,0±3,2
МОКЖ, баллы	17,6±6,8	17,9±6,7
Калий крови, ммоль/л	4,2±0,5	4,5±0,5*
Натрий крови, ммоль/л	140,6±5,0	141,2±3,7
СКФ, мл/мин	90,8±29,5	98,8±32,6
Глюкоза крови, ммоль/л	5,3±1,0	5,5±1,5
ФВ ЛЖ, %	44,3±11,6	44,6±9,0
6-минутный тест, м	193,6±100,8	204,8±95,8
*p<0,05 по сравнению с противоположной группой		
ФК – функциональный класс; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; МОКЖ – Миннесотский опросник качества жизни; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка		

сердечные гликозиды – 56 (41,2%), омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты – 2 (1,47%) пациента. Статины применяли 102 (75%) пациента, антикоагулянты – 26 (17,6%), длительно действующие нитраты – 93 (68,4%), антиагреганты – 9 (93,4%), цитопротекторы – 17 (12,5%) пациентов. Проводимое лечение, кроме диуретической терапии, за время исследования не менялось. Средние используемые дозы торасемида в исследовании составили – 7,7±3,62 мг/сут, фуросемида – 34±2,78 мг/сут. Пациенты сравниваемых групп исходно не различались по основным изучаемым показателям (табл. 1) и частоте получаемых основных лекарственных препаратов для лечения ХСН. Анализ в динамике клинических характеристик больных ХСН по группам (табл. 2) показал значимое снижение в обеих группах ФК по NYHA, уровня САД и ДАД, ЧСС, величин шкалы ШОКС и Миннесотского опросника качества жизни, уровня натрия, дистанции в тесте 6-минутной ходьбы.

Опрос пациентов показал, что качество жизни пациентов, принимавших торасемид, к концу периода наблюдения повысилось на 30,1% и составило 54,2±5,7 баллов, что на 13,6% выше по сравнению с контрольной группой (p<0,05). Проведенный нами 6-минутный тест ходьбы показал повышение толерантности к физической нагрузке (ТФН) на 22,3%, тогда как в контрольной группе данный показатель увеличился через 1 мес на 11,3% (с 274,8±95,8 м до 305,8±99,0 м; табл. 2).

По шкале оценки клинического состояния среднее число баллов у исследуемых пациентов в группе торасемида достоверно снизилось на 50% (с 7,68±3,8 баллов до 3,84±1,5 баллов p<0,05 (табл. 2). В контрольной группе данный показатель снизился на 31,2%. В основной группе пациентов с ХСН отмечено значимое уменьшение веса при отсутствии такового на фоне применения фуросемида.

Из показателей ЭХОКГ (табл. 3) установлено значимое повышение систолической функции левого желудочка на 8,2% в основной группе при отсутствии изменений в контроле. При оценке результатов переносимости и эффективности терапии по группам выявлено значимое преобладание лиц с хорошей переносимостью, меньшая частота пациентов с плохой переносимостью терапии в основной группе, а также преобладание больных ХСН, отметивших хорошую эффективность терапии (табл. 4).

Из показателей ЭХОКГ (табл. 3) установлено значимое повышение систолической функции левого желудочка на 8,2% в основной группе при отсутствии изменений в контроле. При оценке результатов переносимости и эффективности терапии по группам выявлено значимое преобладание лиц с хорошей переносимостью, меньшая частота пациентов с плохой переносимостью терапии в основной группе, а также преобладание больных ХСН, отметивших хорошую эффективность терапии (табл. 4).

Обсуждение

Вышеуказанные различия отражают преобладающий диуретический эффект торасемида в сравнении с фуросемидом, обусловленный, согласно данным литературы, более высокой биодоступностью торасемида, в связи с его выраженными липофильными свойствами, чем у фуросемида (в среднем 80% и 53% соответственно), что и определяет весьма стойкий диуретический эффект. При этом торасемид, как и фуросемид также связывается с альбумином, однако сила данной связи значительно слабее, чем у фуросемида [8]. В эксперименте было доказано, что торасемид обладает большей, по сравнению с фуросемидом, способностью увеличивать экскрецию натрия с мочой при снижении сывороточной концентрации альбумина [9]. Торасемид также оказывает более длительное по времени мочегонное действие, чем фуросемид, т.к. период его полувыведения (3-5 час при пероральном и внутривенном введении) превосходит таковой у фуросемида (около 1 час) [8, 10]. С этим же обстоятельством связано и отсутствие у торасемида так называемого рикошетного эффекта в виде уменьшения экскреции ионов натрия после прекращения действия диуретика до уровня ниже исходного, что стимулирует новый «виток» задержки жидкости, требуя повторных доз препарата [11, 12]. Следует также добавить, что, в отличие от фуросемида, фармакокинетические свойства торасемида практически не меняются в зависимости от приема пищи: не происходит существенное изменение абсорбции, периода полувыведения и почечного клиренса [13]. Не-

Таблица 2. Динамика клинических показателей больных ХСН в группах

Параметр	Основная группа (n=91)		Контрольная группа (n=40)	
	Исходно	Через 1 мес	Исходно	Через 1 мес
Вес, кг	82,5±14,0	77,6±12,8*	86,6±11,3	82,5±10,4*†
ФК по NYHA	2,87±0,6	2,1±0,7*	2,75±0,5	2,0±0,9*
САД, мм рт.ст.	151,9±30,0	126,9±12,6*	159±18,4	129,9±12,9*
ДАД, мм рт.ст.	89,6±11,1	78,3±6,9*	94,6±9,3†	80,4±9,8*
ЧСС, уд/мин	89,5±19,3	70,1±7,3*	85,9±16,5	72,7±7,7*
ШОКС, баллы	7,68±3,8	3,84±1,5*	8,0±3,2	5,5±2,2*†
МОКЖ, баллы	77,6±6,8	54,2±5,7*	76,9±6,7	64,2±4,9*†
Тест 6-минутной ходьбы, м	273,6±100,8	334,5±124,7*	274,8±95,8	305,8±99,0*
Калий, ммоль/л	4,2±0,5	4,1±0,5	4,5±0,5†	4,24±0,4*
Натрий, ммоль/л	140,6±5,0	137,2±3,8*	141,2±3,7	137,3±4,8*
СКФ, мл/мин	90,8±29,5	97,7±29,5	98,8±32,6	98,1±37,3
Глюкоза, ммоль/л	5,3±1,0	4,85±0,6*	5,5±1,5	5,18±0,8†

*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе; †p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе
 ФК – функциональный класс; САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений; ШОКС – шкала оценки клинического состояния;
 МОКЖ – Миннесотский опросник качества жизни; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Таблица 3. Динамика показателей ЭХОКГ больных ХСН в группах

Параметр	Основная группа (n=91)		Контрольная группа (n=40)	
	Исходно	Через 1 мес	Исходно	Через 1 мес
ЛП, см	4,47±0,90	4,2±0,87*	4,5±0,97	4,6±0,99†
КДР, см	5,9±1,4	5,8±0,98	5,9±0,98	6,1±0,79
КСР, см	4,65±1,19	4,6±1,07	4,5±1,03	4,9±1,06
КСО, мл	95,1±64,6	83,3±54,4	87,0±48,7	101,0±62,82
КДО, мл	163,2±78,12	147,8±74,77	158,3±73,96	159,8±75,71
ФВ ЛЖ, %	44,3±11,6	47,9±10,93*	44,6±9,02	44,4±10,32

*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе; †p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе
 ЛП – левое предсердие; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; КСО – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

Таблица 4. Переносимость и эффективность терапии в группах

Показатели		Основная группа (n=91)	Контрольная группа (n=40)
Переносимость терапии	хорошая	49 (53,8%)*	13 (32,5%)
	удовлетворительная	42 (46,2%)	24 (60%)
	плохая	0*	3 (7,5%)
Эффективность терапии	хорошая	79 (86,8%)*	26 (65%)
	удовлетворительная	12 (13,2%)	14 (35%)
	неудовлетворительная	-	-

*p<0,05 по сравнению с противоположной группой

маловажное значение имеет и то, что торасемид сохраняет свойства диуретика, существенно увеличивающего мочевую экскрецию натрия, при стойком ухудшении фильтрационной функции почек, которое нередко отмечается у больных ХСН [14]. Ведь хорошо известен феномен «застойной» почки, появление признаков которого почти всегда отражает тяжесть ХСН [15]. Также изменение почечной функции у пациентов с ХСН нередко бывает связано с нарушениями водно-электролитного гомеостаза и/или ятрогенными причинами

(антибактериальные и противогрибковые препараты, нестероидные противовоспалительные средства, рентгеноконтрастные агенты, ИАПФ, петлевые и тиазидовые диуретики в больших дозах, сердечные гликозиды) [15].

Аналогичная динамика отмечена в отношении шкалы ШОКС, отражающей выраженность у больного с ХСН 10 основных симптомов заболевания – через мес терапии выявлено значимо меньшее количество баллов по симптомам ХСН на фоне комбинированной терапии с включением торасемида по сравнению с фуросемидом.

Анализ динамики показателей Миннесотского опросника качества жизни больного с ХСН также продемонстрировал значимое снижение баллов в основной группе, что демонстрирует улучшение возможностей пациента за последний мес в сравнении с терапией фуросемидом. Подобные результаты были отмечены в крупном рандомизированном исследовании PEACH (PharmaEconomic Assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with Congestive Heart failure), в котором сравнивали влияние торасемида и фуросемида на клинические исходы и качество жизни у больных с ХСН II-III ФК [16]. Продолжительность лечения составляла 6 мес. Различий в эффективности двух препаратов в отношении ФК ХСН, частоты госпитализаций и смертности не обнаружено. Несмотря на большую стоимость лечения торасемидом, оно было экономически не менее эффективным, чем лечение фуросемидом. Причиной этого была большая стоимость госпитализаций и визитов к врачу больных, применявших фуросемид. Торасемид оказывал более выраженное благоприятное влияние на качество жизни больных ХСН.

В другом проспективном рандомизированном исследовании K. Muller и соавт. сопоставили влияние торасемида и фуросемида на качество жизни и частоту госпитализаций у 237 больных ХСН. Лечение продолжали в течение 9 мес. Терапия торасемидом обеспечивала более значительное снижение ФК ХСН и улучшение качества жизни больных, хотя частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности достоверно не отличалась между группами [17].

Вызывает интерес также динамика уровня калия крови на фоне лечения пациентов с ХСН. При отсутствии исходной сопоставимости групп по данному показателю – уровень калия до начала лечения был выше в группе фуросемида, но, однако спустя мес терапии значимо большее снижение калия крови отмечено также в группе фуросемида. При этом значимого снижения калия крови в группе торасемида не выявлено. По данным литературы калийуретический эффект торасемида значительно ниже, чем у фуросемида в эквивалентных натрийуретических (диуретических) дозах. Это объясняется отсутствием у торасемида так называемого вторичного действия на проксимальные канальцы [18], а также способностью торасемида угнетать альдостероновые рецепторы в не меньшей мере, чем спиронолактон [19, 20].

тению – уровень калия до начала лечения был выше в группе фуросемида, но, однако спустя мес терапии значимо большее снижение калия крови отмечено также в группе фуросемида. При этом значимого снижения калия крови в группе торасемида не выявлено. По данным литературы калийуретический эффект торасемида значительно ниже, чем у фуросемида в эквивалентных натрийуретических (диуретических) дозах. Это объясняется отсутствием у торасемида так называемого вторичного действия на проксимальные канальцы [18], а также способностью торасемида угнетать альдостероновые рецепторы в не меньшей мере, чем спиронолактон [19, 20].

Заключение

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью II-III функционального класса по NYHA на фоне комбинированной терапии с включением петлевого диуретика торасемида в сравнении с фуросемидом отмечено значимо лучшее уменьшение выраженности отеочного синдрома, снижение клинических проявлений ХСН по ШОКС, лучшие показатели качества жизни, меньшее влияние на уровень калия крови, а также значимое уменьшение темпа дезадаптивного ремоделирования миокарда. Кроме того, в основной группе больных ХСН отмечена лучшая переносимость и эффективность комбинированной терапии с включением торасемида в сравнении с фуросемидом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующих раскрытия в данной статье.

Литература

1. Juan Cosin JA, Díez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (4): 507-13.
2. National guidelines of SSHF, RCS and RSMST for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). Available at: http://upload.ossn.ru/medialibrary/574/574223742687ee0c61b85db0115308be/SSHF_Guidelines_rev.4.0.3.pdf. Accessed by 10/10/2014. Russian (Национальные рекомендации ОССН, РКХ и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Доступно на: http://upload.ossn.ru/medialibrary/574/574223742687ee0c61b85db0115308be/SSHF_Guidelines_rev.4.0.3.pdf. Проверено 10.10.2014).
3. Rector Th., Cohn J. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: Reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *Am Heart J* 1992; 124 (4): 1017-24.
4. Belenkov YN, Mareev VY On the classification of congestive heart failure at the turn of the century. *Serdchnaya Nedostatochnost* 2000; 2 (3): 88-90. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. К вопросу о классификации хронической сердечной недостаточности на рубеже веков. Сердечная Недостаточность 2000; 2(3): 88-90).
5. World Medical Association Declaration of Helsinki. 52nd WMA General Assembly; 2004. Available at: <http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>. Accessed by 10.10.2014.
6. Kobalava ZD, Villevalde SV, Moiseyev VS. The value of different methods of evaluation of renal function to stratify cardiovascular risk. *Kardiologiya* 2007; 47 (12): 74-80. Russian (Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Моисеев В.С. Значение различных методов оценки функционального состояния почек для стратификации сердечно-сосудистого риска. Кардиология 2007; 47(12): 74-80).
7. Lapich SN, Chubenko AV, Babich PNO Statistical methods in biomedical research using Excel. Kiev: Morion; 2001. Russian (Лапич С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2001).
8. Friedel H., Buckley M. Torasemide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *Drugs* 1991; 41(1): 81-103.
9. Kim E.J., Lee M.G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous torasemide in mutant Na-gase analbuminetic rats. *Biopharm. Drug Dispos* 2003; 24(1): 27-35.
10. Hall WD. Abnormalities of kidney function as a cause and a consequence of cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 1999; 317: 176-82.
11. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Co Cardiol* 1992; 20: 248-54.
12. Carrie BJ, Hilberman M, Schroeder JS, Myers BD. Albuminuria and the permeability properties of the glomerulus in cardiac failure. *Kidney Int* 1980; 17: 507-14.
13. Chow KM, Szeto CC, Wong TY et al. Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. *QJM* 2003; 96 (12): 911-7.
14. Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR et al. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (11): 2029-35.
15. Mukhin NA, Fomin VV, Moiseev SV, Khamkhoev MS. Chronic heart failure and kidney disease: prospects for treatment. *Consilium Medicum* 2008; 9: 69-74. Russian (Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В., Хамхоева М.С. Хроническая сердечная недостаточность и поражение почек: перспективы лечения. ConsiliumMedicum 2008; 9: 69-74).
16. Noe L.L., Vreeland M.G., Pezzella S.M., Trotter J.P. A pharmaco-economic assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure. *ClinTher* 1999; 21(5): 854-6.
17. Muller K, Gamba G, Jaquet F et al. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail* 2003; 5 (6): 793-801.
18. Puschett J.B. Pharmacological classification and renal actions of diuretic. *Cardiology* 1994; 84 Suppl 2: 4-13.
19. Uchida T., Yamanaga K., Kido H. Diuretic and vasodilating actions of torasemide. *Cardiology* 1994; 84 (Suppl 3): 14-7.
20. Uchida T., Yamanaga K., Nishikawa M. et al. Antialdosterone effects of torasemide. *Eur J Pharm* 1991; 205: 145-50.

Поступила: 14.08.2014
Принята в печать: 07.10.2014

ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Г.Н. Гусева¹, Т.В. Павлова^{1,2*}, И.Л. Воронова², С.М. Хохлунов^{1,2}

¹ Самарский областной клинический кардиологический диспансер.
443070, Самара, ул. Аэродромная, 43

² Самарский государственный медицинский университет.
443099, Самара, ул. Чапаевская, 89

Цель. Оценить адекватность антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST, перенесших имплантацию голо-металлических стентов, после выписки из стационара.

Материал и методы. В исследование были включены 317 пациентов, лечившихся в 2012 г. в Самарском областном клиническом кардиологическом диспансере по поводу ОКС с подъемом сегмента ST и перенесших имплантацию голометаллических стентов. Данные были получены по телефону с использованием специально разработанного опросника.

Результаты. 54,5% пациентов принимали двойную антитромбоцитарную терапию в течение года. 43,8% пациентов также получали комбинацию ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, но меняли препараты клопидогрела по торговым названиям вследствие различных причин. Среди опрошенных 1,7% пациентов принимали только аспирин.

Заключение. Большинство пациентов принимали рекомендованную комбинацию антитромбоцитарных препаратов, при этом отдавали предпочтение дженерическим препаратам клопидогрела.

Ключевые слова: двойная антитромбоцитарная терапия, острый коронарный синдром, стентирование коронарных артерий.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):500-504

Dual antiplatelet therapy in the real clinical practice

G.N. Guseva¹, T.V. Pavlova^{1,2*}, I.L. Voronova², S.M. Chohlunov^{1,2}

¹Samara Region Clinical Cardiology Hospital. Aerodromnaya ul. 43, Samara, 443070 Russia

²Samara State Medical University. Chapaevskaya ul. 89, Samara, 443099 Russia

Aim. To evaluate an adequacy of dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients with acute coronary syndrome (ACS) with ST segment elevation and bare metal stent implantation after hospital discharge.

Material and methods. 311 patients with ACS with ST segment elevation were included into the study. All of them underwent percutaneous coronary intervention with bare metal stent implantation. The information was obtained by the telephone survey.

Results. 54.5% of patients received DAPT during 12 months. 43.8% of patients also received combination of clopidogrel and acetylsalicylic acid, but changed medicinal products of clopidogrel due to different reasons. 1.7% of patients received acetylsalicylic acid only.

Conclusion. More than 50% of patients received recommended DAPT at that they preferred generic drugs of clopidogrel original one.

Key words: dual antiplatelet therapy, acute coronary syndrome, coronary stenting.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):500-504

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): pvtam63@mail.ru

Антитромбоцитарные препараты являются неотъемлемым компонентом лечения пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза различной локализации. В частности, комбинированный приём ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела рассматривается как обязательный элемент профилактики тромбообразования у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

(ЧКВ) по поводу острого коронарного синдрома (ОКС). Согласно рекомендациям ведущих кардиологических сообществ мира, комбинация этих препаратов должна быть назначена всем пациентам, не имеющим противопоказаний, на достаточно длительный срок – до 12 мес с момента установки стента [1-3]. Крупномасштабные рандомизированные клинические исследования, проведённые с оригинальным клопидогрелом, показали, что такой режим профилактики не только снижает частоту развития ретромбозов, но и достоверно уменьшает частоту сердечно-сосудистых событий [4,5]. Однако залогом успешной терапии является приверженность пациента к лечению, т.к. именно соблюдение рекомендованного режима лечения позволяет достичь глобальной цели антитромботической профилактики – улучшения долгосрочного прогноза и качества жизни пациента.

Целью исследования являлась оценка адекватности двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмен-

Сведения об авторах:

Гусева Галина Николаевна – зав. отделением клинической фармакологии Самарского областного клинического кардиологического диспансера

Павлова Татьяна Валентиновна – д.м.н., доцент кафедры кардиологии и кардиохирургии Института профессионального образования СамГМУ

Воронова Ирина Леонидовна – клинический ординатор кафедры кардиологии и кардиохирургии Института профессионального образования СамГМУ

Хохлунов Сергей Михайлович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и кардиохирургии Института профессионального образования СамГМУ; главный врач Самарского областного клинического кардиологического диспансера

та ST (ОКС П ST), перенесших стентирование коронарных артерий с использованием голометаллических стентов, после выписки из кардиохирургического стационара.

Материал и методы

В течение 2012 г. в Самарском областном клиническом кардиологическом диспансере (СОККД) было выполнено 380 ЧКВ с имплантацией голометаллических стентов. В стационаре умерло 7 больных, 373 пациента были выписаны. Всем больным, согласно анализу выписных эпикризов, был рекомендован режим двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) с применением АСК и клопидогрела в течение 12 мес. Через 12 мес нам удалось связаться по телефону с 311 больными или их родственниками. Информация собиралась с использованием специально разработанного опросника, который содержал несколько разделов, позволяющих анализировать адекватность антитромбоцитарной терапии на амбулаторном этапе. Вопросы, задаваемые при телефонном контакте, выявляли вид принимаемых препаратов (международное непатентованное и торговое названия), регулярность их приёма, использование комбинации антитромбоцитарных агентов, причины прерыва или замены одного препарата другим, а также развитие тромботических и геморрагических осложнений.

В исследовании использовались методы описательной статистики.

Результаты

Было установлено, что после выписки из стационара умерли ещё 13 больных, контакт не удалось установить с 62 пациентами (рис. 1).

Таким образом, в анализ были включены 298 выживших пациентов, среди которых было 243 мужчины (средний возраст $56,1 \pm 10,4$ лет) и 55 женщин (средний возраст $62,8 \pm 9,1$ лет).

По результатам телефонного анкетирования пациенты были разделены на 4 группы:

- первая группа включала пациентов, тщательно выполнявших рекомендации по антитромботической профилактике;
- вторая группа состояла из больных, которые принимали комбинацию антитромбоцитарных препаратов, но или изменяли препараты клопидогрела по торговым названиям, или прерывали их приём;
- представители третьей группы после выписки из стационара принимали только АСК;
- четвёртая группа включала пациентов, которые принимали клопидогрел, однако не смогли точно указать торговое название препарата.

В первую группу включены 162 пациента (54,5% от общего числа выживших больных), которые в течение всего периода после выписки из стационара не только следовали рекомендованному двойному режиму приёма антитромбоцитарных препаратов, но и принимали один и тот же клопидогрел, не меняя препарат внутри класса. Тикагрелор («Брилинта») в составе комбинированной терапии принимал только один пациент (0,62% от общего числа пациентов первой группы). В течение всего периода наблюдения у этого пациента не было ни тромботических, ни геморрагических эпизодов.

Анализ первой группы по гендерному признаку показал, что в неё входили 136 мужчин (84,0%; средний возраст $55,3 \pm 9,3$ лет) и 26 женщин (16,0%; средний возраст $61,7 \pm 9,11$ лет). Анализ частоты использования различных препаратов клопидогрела сре-

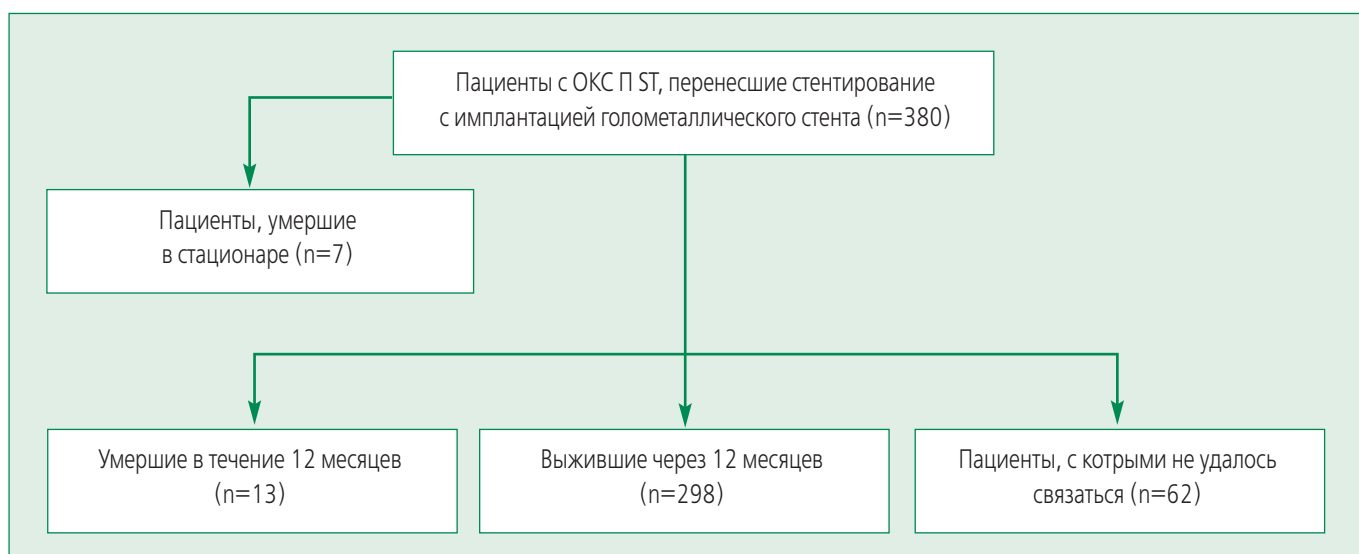


Рисунок 1. Структура пациентов, нуждавшихся в ДАТТ

Таблица 1. Частота использования различных препаратов клопидогрела среди пациентов первой группы после выписки из стационара (n=161)

Препарат клопидогрела	Частота применения, n (%)
Плавикс (Санофи Фарма Бристол-Майерс Сквибб ЭсЭнСи; Франция)	48 (29,8)
Коплавикс (Санофи Фарма Бристол-Майерс Сквибб ЭсЭнСи; Франция)	12 (7,5)
Клопидогрел (Канонфарма; Россия)	3 (1,8)
Зилт (КРКА; Словения)	34 (21,1)
Лопирел (Актавис; Мальта)	20 (12,4)
Эгитромб (Эгис; Венгрия)	12 (7,5)
Листаб (Сотекс; Россия)	2 (1,2)
Плагрил (Д-р Редди'с Лабораторис Лтд; Индия)	8 (5,0)
Клопидогрел (Тева; Израиль)	22 (13,7)

ди пациентов первой группы представлен в табл. 1. Из полученных данных следует, что оригинальные препараты использовали 60 пациентов (37,3%), дженерические – 101 пациент (62,7%), при этом из дженериков наиболее часто использовался Зилт (34 чел., 21,1%).

Таким образом, более половины пациентов первой группы (62,7%), тщательно выполнявших назначения лечащего врача на амбулаторном этапе лечения, отдавали предпочтение дженерическим препаратам клопидогрела, при этом причиной такого выбора все опрошенные пациенты указали их меньшую стоимость.

По результатам телефонного опроса среди пациентов данной группы установлено, что после выписки из стационара различные нефатальные сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения) развились у 16 пациентов, что составило 9,8% от общего числа больных данной группы, в среднем через 8 мес после стентирования коронарных артерий.

Проведённый одновременно анализ режима приёма АСК установил, что её дозы соответствовали рекомендованным – 75-100 мг/сут, при этом зависимости частоты кровоточивости от дозы АСК и приёма различных её препаратов (Аспирин Кардио, Кардиомагнил, ТромбоАСС, Аспикор) выявлено не было.

Больные второй группы (n=77; 25,8% от общего числа выживших больных) или переходили на прием ан-

тиагреганта из другой фармакологической группы, или прерывали приём антиагрегантов вследствие различных причин. Данная группа состояла из 60 мужчин (77,9%; средний возраст $54,8 \pm 11,7$ лет) и 17 женщин (22,1%; средний возраст $64,9 \pm 9,9$ лет).

Анализ собранной информации показал, что причинами ранней отмены препарата являлись:

- недостаточная информированность о необходимости продолжительности тромбопрофилактики (n=6; 7,8% от общего числа пациентов второй группы);
- обострения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (n=3; 3,9% от общего числа пациентов данной группы);
- развитие эпизодов кровоточивости (n=1; 1,3% от общего числа пациентов второй группы).

Оригинальный клопидогрел был заменён на дженерический препарат у 21 чел в первые три мес амбулаторного лечения. Причиной такой замены все пациенты указали дороговизну оригинальных препаратов. Замена дженерика клопидогрела одного производителя на дженерик другого производителя чаще всего была обусловлена возможностью получения лекарственного препарата бесплатно по программе льготного лекарственного обеспечения. При этом замена препарата по торговым названиям была проведена один раз у 62 пациентов, два и более раза – у 15 пациентов.

Анализ данных, полученных при контакте с пациентами второй группы, позволил установить, что на амбулаторном этапе лечения различные нефатальные сердечно-сосудистые события развились у 8 (10,4%) пациентов данной группы.

Пациенты третьей группы (n=5; 1,7% от общего числа опрошенных больных) после выписки из стационара принимали только препараты АСК вследствие дороговизны препаратов клопидогрела. В данную группу входили только мужчины (средний возраст $60,6 \pm 5,7$ лет), среди которых был зарегистрирован один повторный инфаркт миокарда. Данное сердечно-сосудистое осложнение возникло у пациента 70 лет, принимавшего АСК (Кардиомагнил) в стандартной дозе 75 мг/сут, через 59 сут после стентирования коронарной артерии.

Пациенты четвёртой группы (n=54; 18,1% от общего числа опрошенных больных) на амбулаторном этапе принимали препараты клопидогрела, однако не смогли точно указать торговое название препарата. Учитывая, что задачей нашего опроса было получение объективной информации о состоянии антитромботической профилактики на амбулаторном этапе лечения в реальной клинической практике, было решено провести подсчёт частоты тромботических эпизодов и в этой группе пациентов. Группа состояла из 42 мужчин (77,8%; средний возраст $59,9 \pm 11,3$ лет) и 12 женщин (22,2%; средний возраст $62,2 \pm 8,1$ лет). Паци-

енты, входившие в эту группу, неоднократно меняли препараты клопидогрела по торговым названиям, прерывали их приём и досрочно отменяли дезагрегантную терапию.

Телефонный опрос позволил установить, что после выписки из стационара различные нефатальные сердечно-сосудистые события развились у 4 (7,4%) пациентов этой группы.

Обсуждение

Двойная антитромбоцитарная терапия в течение длительного времени является стандартом ведения пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий. Необходимость именно такого режима приёма дезагрегантных препаратов обязательно разъясняется всем больным данного профиля при выписке из стационара, а её компоненты указываются в выписном эпикризе. В СОККД для непрерывного мониторинга качества медицинской помощи больным с ОКС в июне 2008 г. были введены формализованная история болезни «ОКС» и регистр больных с ОКС. Анализ рекомендаций, полученных пациентами при выписке из СОККД, проведённый в рамках регистра, показал, что лекарственные назначения при выписке из стационара в целом не отличаются от проводимого в стационаре и включают весь необходимый спектр антитромботической защиты [6].

Согласно результатам проведённого нами телефонного опроса, большинство пациентов (54,5%), принимавших в нём участие, следовали рекомендациям лечащего врача стационара и принимали одновременно и АСК, и клопидогрел. Boggon R. et al. сообщают, что, согласно полученным ими данным, доля больных, соблюдающих рекомендованный приём ДАТТ, составила 62,8% [7]. В 2011-2012 гг. С.Ю. Марцевич с соавт. провёл серию из трёх исследований, целью которых была оценка реальной частоты назначения двойной антиагрегантной терапии у больных, имеющих показания к её назначению в соответствии с клиническими рекомендациями, а также анализ реальной частоты приёма комбинации дезагрегантов пациентами на амбулаторном этапе. Данные были получены от врачей поликлинического звена, а также при телефонном контакте с пациентами. Исследование установило достаточно низкую частоту соблюдения двойного режима приёма антитромбоцитарных препаратов – от 37,9% до 46%, что ниже результата, полученного в нашем телефонном опросе (54,5%) [8-10].

Примечательно, что около 3% пациентов принимали препарат «Листаб», в инструкции по применению которого на момент проведения опроса стентирование коронарных артерий не было указано в качестве показания. В качестве основного критерия выбора именно этого клопидогрела пациенты указывали доступную цену

данного препарата в сравнении с другими препаратами клопидогрела, а также возможность его бесплатного получения по льготному списку. Несмотря на то, что все пациенты находились под диспансерным наблюдением врачей поликлиник, ни у одного больного, принимающего вышеуказанный препарат, не была проведена его замена на лекарственные средства, обладающие необходимой доказательной базой для применения у пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий. В реальной клинической практике вопрос об идентичности действия и взаимозаменяемости дженерических препаратов по сравнению с оригинальными встаёт достаточно остро как у врачей, так и у пациентов, поскольку неодинаковая эффективность разных препаратов одного и того же лекарственного средства в ряде случаев была подтверждена проведёнными клиническими исследованиями. Именно поэтому в настоящее время и в зарубежной, и в отечественной литературе опубликовано большое количество работ, посвящённых проблеме взаимозаменяемости оригиналов и дженериков, а также различных дженериков между собой [11-13]. Отдельно подчёркивается важность тщательного соблюдения рекомендаций фирмы-производителя относительно режима приёма лекарственного препарата. Этот факт свидетельствует о необходимости проведения активной образовательной деятельности среди врачей и фармацевтов, работающих с пациентами данного профиля для оптимизации лечения последних на амбулаторном этапе.

Обращает на себя внимание и различие по средним срокам развития повторных сердечно-сосудистых событий в первой и второй группах – так, на фоне регулярного приёма комбинации антитромбоцитарных препаратов этот период достигал в среднем 239,3 сут, в то время как в группе пациентов, прерывавших приём препаратов клопидогрела и менявших их по торговым названиям, он составлял 191,3 сут.

Незначительная часть опрошенных пациентов (1,67%) не соблюдала рекомендованный режим тромбопрофилактики на амбулаторном этапе, принимая после выписки из стационара только АСК. В качестве основных причин пациенты называли высокую стоимость клопидогрела. Эти данные совпадают с результатами, полученными С.Ю. Марцевичем с соавт. [8-10], которые одной из причин низкой приверженности к лечению клопидогрелом называют его цену. Среди этих больных, находящихся на монотерапии АСК, через 12 мес после стентирования повторный инфаркт миокарда развился у одного пациента, что составляет 20% и значительно превышает частоту сердечно-сосудистых событий среди пациентов, принимавших препараты клопидогрела. С одной стороны, этот факт подтверждает необходимость применения комбинации дезагрегантов после ОКС, однако с другой стороны, небольшое ко-

личество пациентов данной группы (n=5) не позволяет рассматривать эти данные как статистически значимые.

Заключение

После выписки из стационара большинство пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий, находятся на постоянной двойной антитромбоцитарной терапии. На амбулаторном этапе лечения пациенты отдают предпочтение дженерическим препаратам клопидогрела вследствие их более низкой стоимости.

Литература

1. National guidelines for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation ECG. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2007; 6 (8) suppl 1: 1-48. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2007; 6 (8) Приложение 1: 1-48).
2. Myocardial revascularization. Guidelines ESC/EACT. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-55.
3. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of STElevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: e78-e140.
4. Metba S., Yusuf S., Peters R. et al. Effects of pretreatment with Clopidogrel and aspirin followed long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention the PCI CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
5. Paters R., Metba S., Fox K. et al. Effect of aspirin dose when used alone or in combination with Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observation from CURE Study. *Circulation* 2003; 108: 1682-7.
6. Duplyakov DV, Hohlunov SM, AA Tuhbatova et al. Acute coronary syndrome-segment elevation ST: the possibility of the hospital register. *Kardiologiya i Serdechno-sosudistaya Khirurgiya* 2010; (4): 27-31. Russian (Дупляков Д.В., Хохлунов, С.М., Тухбатова А.А. с соавт. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: возможности госпитального регистра. Кардиология и Сердечно-сосудистая Хирургия 2010;(4):27-31).
7. Boggon R, van Staa TP, Timmis A. et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction--a hospital registry-primary care linked cohort (MINAP-GPRD). *Eur Heart J* 2011; 32 (19): 2376-86.
8. Martsevich SYu, Voronina VP, Ginsburg ML et al. Contemporary antiplatelet therapy in patients at high risk of thrombotic events and actual clinical practice. *Ration Pharmacother Cardiol* 2012; 8 (8): 163-7. Russian (Марцевич С.Ю., Воронина В.П., Гинзбург М.Л. и др. Современная терапия антиагрегантами больных с высоким риском тромбообразования и реальная клиническая практика. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012; 8(8): 163-7).
9. Martsevich SYu, Ginsburg ML, Malysheva AM, et al. Modern antiplatelet therapy in patients with ischemic heart disease with a high risk of thrombotic complications. These evidence-based medicine and practice. *Ration Pharmacother Cardiol* 2011; 7 (3): 319-22. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Малышева А.М., и др. Современная терапия антиагрегантами больных ишемической болезнью сердца с высоким риском тромботических осложнений. Данные доказательной медицины и реальная практика. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011;7(3): 319-22).
10. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Ginsburg ML, et al. Antiplatelet therapy in patients at high risk of thrombotic complications: the problem of the efficacy, safety and commitment. *Klinitsist* 2011; (2): 72-9. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., и др. Антиагрегантная терапия у больных с высоким риском развития тромботических осложнений: проблема эффективности, безопасности и приверженности. Клиницист 2011; (2): 72-9).
11. Gaisenk OV. On the role of modern antiplatelet therapy in the prevention of atherothrombotic events: the place of clopidogrel and of generic drugs. *Ration Pharmacother Cardiol* 2011; 7 (1): 89-93. Russian (Гайсенок О.В. О роли современной антитромбоцитарной терапии в профилактике атеротромбоза: место клопидогрела и его дженерических препаратов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011;7(1): 89-93).
12. Yavelov IS. Clopidogrel: where the boundary known and unexplored? *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2012; 21 (1): 48-53. Russian (Явелов И.С. Препараты клопидогрела: где проходит граница известного и неизученного? Клиническая Фармакология и Терапия 2012; 21 (1): 48-53).
13. Trukhan DI, Pavlova TV, Viktorova IA. Optimization of non-pharmacological and pharmacological effects on pathogenetic factors and the development of arterial hypertension in the new research educational health program PERSPEKTIVA. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha* 2012; (11): 18-22. Russian (Трухан Д.И., Павлова Т.В., Викторова И.А. Оптимизация немедикаментозного и медикаментозного воздействия на патогенетические факторы развития и течения артериальной гипертензии в рамках новой научно-исследовательской образовательной оздоровительной программы ПЕРСПЕКТИВА. Справочник Поликлинического Врача 2012; (11): 18-22).

Поступила: 27.08.2014

Принята в печать: 08.10.2014

ВЫБОР СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ 1–2 СТЕПЕНИ В МОСКОВСКОЙ ОБЩЕТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С.В. Гацура*, О.А. Гацура, А.Н. Голосова

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова
127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр.1

Цель. Оценить стартовую фармакотерапию неосложненной артериальной гипертензии (АГ) 1–2 степени в первичном звене здравоохранения Москвы, а также оценить влияние регуляторных мер на выбор врачей.

Материал и методы. Сравнивали результаты двух аналогичных опросов, проведенных в 2011–12 гг. (452 респондента) и в 2013–14 гг. (273 респондента) для оценки предпочтений московских врачей первичного звена при выборе препаратов для лечения неосложненной АГ 1–2 степени с учетом влияния нормативного введения с июля 2012 г. назначения лекарственных средств по международным непатентованным наименованиям (МНН). Всем участникам было предложено письменно указать рекомендуемый препарат (комбинацию препаратов) пациенту среднего возраста с впервые выявленной АГ 1–2 степени при среднем риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и отсутствии «вынуждающих» показаний.

Результаты. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) остались на лидирующей позиции, хотя их популярность не критично, но статистически значительно снизилась с 44,4% в 2011–12 гг. до 37,2% в 2013–14 гг. ($p < 0,05$). Блокаторы рецепторов ангиотензина II (АГ₁-подтип) несколько потеснили лидеров и повысили свою популярность с 11,3% в 2011–12 гг. до 18,0% в 2013–14 гг. ($p < 0,01$). Комбинация ИАПФ/диуретик сохранила третье место (16,4% и 15,3%, соответственно). В представленном рейтинге бета-адреноблокаторы и диуретики разделили 4 и 5 места в качестве монотерапии. Популярность антагонистов кальция среди московских практикующих врачей осталась неизменно низкой – всего 2,1%. Из конкретных лекарственных средств наиболее часто врачи называли Нолипрел (фиксированную комбинацию периндоприла с индапамидом) – 14,0% и 13,7% респондентов в 2011–12 гг. и 2013–14 гг., соответственно. Доля рекомендаций по МНН значительно возросла с 11,9% до 22,8% ($p < 0,01$) при рассмотрении первой десятки наиболее популярных назначений.

Заключение. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы остаются препаратами лидерами для стартовой терапии АГ 1–2 степени при среднем риске ССО и отсутствии «вынуждающих» показаний среди московских врачей первичного звена. Административное введение назначения лекарств по МНН сопровождалось значимым повышением удельного веса антигипертензивных препаратов, рекомендуемых под их МНН, хотя отмеченные сдвиги оказались не настолько большими, как можно было бы ожидать.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, стартовая терапия, международное непатентованное название, антигипертензивные препараты, врач первичного звена.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):505–508

Choice of the initial treatment for mild to moderate arterial hypertension in Moscow primary practice

S.V. Gatsura*, O.A. Gatsura, A.N. Golosova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Delegatskaya ul. 20-1, Moscow, 127043 Russia

Aim. To assess the choice of initial pharmacotherapy of uncomplicated mild to moderate arterial hypertension (HT) in Moscow primary care as well as to clear up the influence of regulatory measures on this choice.

Material and methods. Results of two similar surveys conducted in 2011–2012 (452 respondents) and 2013–2014 (273 respondents) were compared to estimate preferences of Moscow primary care physicians regarding initial antihypertensive agents for therapy of uncomplicated mild to moderate HT taking into consideration an influence of regulatory requirement to prescribe medicinal products by international nonproprietary name (INN) since July 2012. All participants were proposed to write down their preferred antihypertensive agents for initial mono- or combined therapy of mild to moderate HT with moderate cardiovascular risk and absence of compelling indications.

Results. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) remained the leading class of antihypertensive agents, though their popularity slightly but significantly declined from 44.4% in 2011–12 to 37.2% in 2013–14 ($p < 0.05$). Angiotensin receptor blockers partially displaced the leaders and increased their popularity from 11.3% in 2011–12 to 18.0% in 2013–14 ($p < 0.01$). ACEI/diuretic combination remained on the 3rd position (16.4% and 15.3% respectively). Beta-blockers and diuretics as monotherapy shared 4th and 5th places in this rating. Calcium channel blockers popularity among Moscow prescribers remained unchanged and poor – 2.1%. The most popular medicine by trade name was Nolicapril, perindopril/indapamide fixed combination, – 14.0% and 13.7% of respondents in 2011–12 and 2013–14, respectively. The share of medicine products recommended by INN went up from 11.9% to 22.8% among top-10 popular medications ($p < 0.01$).

Conclusion. Blockers of renin-angiotensin-aldosterone system remain the leading drugs for the initial treatment of uncomplicated mild to moderate HT without compelling indications among Moscow primary care physicians. Regulatory requirement to prescribe medicinal products by INN was associated with significant increase in the share of drugs recommended by INN, though this effect was less than expected one.

Key words: arterial hypertension, initial treatment, international nonproprietary name, antihypertensive medicines, primary care physician.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):505–508

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): svsgats@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшей проблемой для отечественного здравоохранения, имеющей не только медицинское, но и социально-экономическое значение. Высокая распространенность

АГ и ее осложнений, зачастую приводящих к инвалидизации и преждевременной смерти, обуславливают важность своевременной диагностики и рационального подхода к лечению этого заболевания как для клинической медицины, так и для общественного здоровья в целом [1].

В реальной амбулаторно-поликлинической практике выявление АГ и выбор первого антигипертензивного препарата (АГП) для начала терапии осуществляются участковым терапевтом, реже – семейным врачом.

В действующих Рекомендациях РМОАГ и ВНОК по диагностике и лечению АГ (2010) обозначены преимущественные показания, а также абсолютные и от-

Сведения об авторах:

Гацура Сергей Владимирович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Гацура Оксана Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Голосова Алла Николаевна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова

носительные противопоказания к назначению различных АГП. В случае отсутствия так называемых «вынуждающих показаний» для назначения конкретного класса АГП выбор стартовой терапии остается за врачом, который на свое усмотрение может назначить препарат любого из пяти основных классов – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокатор рецепторов АТ₁ (БРА), антагонист кальция (АК), β-адреноблокатор (β-АБ) или диуретик. При высоком и очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО) для начала лечения рекомендована низкодозовая комбинация АГП [2].

Можно предположить, что именно ситуация свободного выбора из 5 поименованных классов АГП позволяет выявить личные предпочтения врача, основанные на мнении о предполагаемой эффективности имеющихся в его арсенале лекарственных средств для лечения АГ. Представляет также определенный интерес динамика этих предпочтений после введения в действие Приказа Минздрава России от 20 декабря 2012 г. №1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков, порядка оформления этих бланков, их учета и хранения» [3], согласно которому назначение и выписывание медицинским работником лекарственного препарата производится по международному непатентованному названию (МНН).

Настоящее исследование было проведено с целью выявления предпочтений врачей терапевтического профиля медицинских организаций разных форм собственности г. Москвы при выборе стартовой терапии неосложненной АГ, а также анализа изменений в выборе респондентов, которые произошли в течение года с момента вступления в силу упомянутого Приказа.

Материал и методы

Респондентам была предложено письменно указать конкретное название АГП или комбинации препаратов, которые они обычно рекомендуют для стартовой терапии пациентам трудоспособного возраста с впервые выявленной эссенциальной АГ I-II степени при среднем риске ССО. Предполагалось самостоятельное приобретение АГП пациентами. На поставленный вопрос ответили 273 практикующих врача, которые проходили циклы общего усовершенствования по терапии на кафедрах московских медицинских вузов с сентября 2013 г. по июнь 2014 г.

Анализу подвергалась структура названного респондентами массива АГП по каждому из обозначенных выше основных классов с учетом общего количества ответов, числа названных препаратов, их рейтинга, а также доли МНН. При наличии двух альтернативных вариантов ответа учитывались оба названных лекарства.

Таблица 1. Распределение предпочтений врачей по классам антигипертензивных препаратов

Класс антигипертензивных препаратов	2011–12 гг.	2013–14 гг.
Ингибиторы АПФ	44,4%	37,2%*
Блокаторы рецепторов АТ ₁	11,3%	18,0%**
β-адреноблокаторы	11,8%	13,0%
Антагонисты кальция	2,1%	2,1%
Диуретики	11,3%	13,3%
Ингибиторы АПФ +диуретики	16,4%	15,1%
Другое	2,7%	1,3%

*p<0,05; **p<0,01 – по сравнению с аналогичным значением в 2011–12 гг.

Полученные результаты сравнивались с данными более раннего исследования, проведенного нами по аналогичному дизайну у 452 респондентов в 2011–2012 гг.

В работе использовали статистический пакет SPSS Statistics 16.0. Значимость различий между сравниваемыми по критерию χ^2 величинами считалась доказанной при значении $p<0,05$.

Результаты

Предпочтения опрошенных врачей в отношении рекомендуемых классов АГП по результатам обоих опросов приведены в табл. 1.

Как видно из представленных выше данных, врачи стабильно предпочитают монотерапию АГП, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС): их доля по результатам обоих анкетирований остается неизменной, несколько превышая половину от всех сделанных рекомендаций. Вместе с тем, в динамике наблюдается достоверное повышение удельного веса БРА за счет статистически значимого снижения популярности ИАПФ с 44,4% до 37,2%. По другим группам АГП существенных сдвигов не произошло, хотя обращает на себя внимание сравнительно низкая их востребованность, особенно удивительна явно «аутсайдская» позиция АК в структуре предпочтений респондентов. Отметим сравнительно невысокий удельный вес комбинированной терапии.

Заслуживает внимания также состояние и динамика рейтинга АГП по их удельному весу в общем массиве названных врачами препаратов.

В табл. 2 представлены 10 наиболее популярных препаратов, на которые в обоих опросах приходится более 70% от общего числа всех названных АГП. Первые 5 позиций в 2011–12 гг. занимали АГП, на разных уровнях блокирующие РААС; при более позднем опросе в пятерку лидеров вошел оригинальный β-адреноблокатор Конкор (бисопролол), вытеснив из нее дженерик Энап (эналаприл).

Таблица 2. Рейтинг и доля наиболее популярных антигипертензивных препаратов

Место в рейтинге	Наименование		Удельный вес в структуре назначений	
	2011–12 гг.	2013–14 гг.	2011–12 гг.	2013–14 гг.
1	Нолипрел	Нолипрел	14,0%	13,7%
2	Престариум	Эналаприл	13,4%	11,9%
3	Лозап	Лозап	9,1%	8,5%
4	Энап	Престариум	8,9%	8,2%
5	Эналаприл	Конкор	8,3%	7,1%
6	Арифон	Индапамид	5,5%	6,6%
7	Конкор	Энап	4,4%	6,0%
8	Индапамид	Арифон	3,6%	4,8%
9	Диротон	Периндоприл	3,1%	4,3%
10	Эгилок	Валз	2,1%	3,1%

Лидером предпочтений был и остается Нолипрел (фиксированная комбинация периндоприла и индапамида), который и является главным представителем выделенной в табл. 1 категории «ингибиторы АПФ+диуретики». Налицо неравномерность распределений предпочтений наших респондентов – на пятерку лидеров в обоих опросах приходится около половины всех сделанных рекомендаций, в то время как суммарно респондентами были названы в 2011–12 гг. 58 АГП, а в 2013–14 гг. – 42 препарата для лечения артериальной гипертонии, зарегистрированных в РФ. Обращает на себя внимание полное отсутствие АК в первой десятке АГП.

В качестве позитивного тренда отметим значимое повышение удельного веса рекомендаций по МНН в лидирующей группе АГП – с 11,9% до 22,8% ($p < 0,01$).

Обсуждение

Напомним, что практикующему врачу была предложена стандартная клиническая ситуация, подразумевающая выбор конкретного препарата из 5 равноэффективных для стартовой терапии групп АГП. В такой ситуации с учетом действующих Рекомендаций было бы логично предположить более или менее равномерное распределение предпочтений респондентов между этими группами. В реальности мы наблюдаем подавляющее преобладание блокаторов РААС – с учетом комбинаций с диуретиками их доля составляла 72,1% рекомендаций в 2011–12 гг. и 70,3% – в 2013–14 гг. Наиболее предпочитаемой группой являются ИАПФ, которые присутствуют более чем в половине назначений, хотя их доля в общей структуре рекомендованных АГП значительно снизилась за счет также статистически значимого повышения назначаемости БРА. Популярность диуретиков в качестве монотерапии и β -АБ остается стабильно низкой, в то время как АК оказались практически вытесненными из арсенала московских терапевтов, участвовавших в исследовании

(см. табл. 1). Еще раз подчеркнем, что сочетание ИАПФ и диуретиков, достаточно часто рекомендуемое нашими респондентами, представлено самым назначаемым АГП – Нолипрелом (см. табл. 2). Кстати, применение фиксированных низкодозовых комбинаций ИАПФ или БРА с диуретиком в последнее время рекомендуется некоторыми авторами в качестве первого шага при лечении АГ вне зависимости от степени риска ССО [4], что также могло сказаться на предпочтениях наших респондентов.

Из β -АБ единственным АГП, попавшим в «десятку лидеров», оказался Конкор (бисопролол), который в динамике поднялся с седьмой на пятую позицию (см. табл. 2). С учетом глобальной популярности β -АБ, которые наряду с диуретиками являются самыми назначаемыми за рубежом препаратами при АГ [5], а также высокой оценки роли бисопролола в лечении АГ ведущими отечественными экспертами [6], место этого препарата и всей группы в целом в рейтинге предпочтений столичных терапевтов остается весьма скромным. Интересен тот факт, что по данным исследования ПИФАГОР III именно Конкор в 2008 г. возглавил рейтинг из 10 наиболее назначаемых АГП в Российской Федерации [7]. Одним из субъективных факторов, препятствующих более широкому применению β -АБ в Москве может быть заблуждение о худшей их переносимости по сравнению с другими классами АГП, которое было отмечено, в частности, у североамериканских врачей первичного звена [8].

Неожиданно катастрофическое положение АК по сравнению с другими классами (стабильные 2,1%) и отсутствие их в «десятке» лидеров, предположительно, связано с механическим вытеснением их из общетерапевтической практики препаратами, влияющими на РААС. Здесь в выборе врачей просматривается региональная специфика – в РФ удельный вес АК в структуре назначаемых АГП составляет 17,9% [7], а за рубежом по данным различных авторов этот показатель еще выше [5,9].

Мочегонные средства также занимают достаточно скромное место в лекарственном арсенале московских терапевтов и представлены практически исключительно нетиазидным диуретиком индапамидом. Согласно материалам независимого Кохрейновского обзора, посвященного анализу преимуществ и недостатков АГП первого выбора, на основании анализа 57 рандомизированных исследований авторы однозначно рекомендуют в качестве стартовой терапии АГ именно тиазидные диуретики в средних дозах, которые превосходят препараты остальных классов по влиянию на смертность и заболеваемость [10]. Впрочем, суждение о преимуществе тиазидов как оптимального варианта начальной монотерапии АГ поддается далеко не всеми исследователями [11]. Мнение о недостаточной эффективности диуретиков распространено также среди практикующих врачей США [8].

По мнению канадских ученых назначению диуретиков как оптимальному по соотношению цена/эффективность монотерапии АГ 1-2 степени препятствуют бытующие среди врачей необоснованные сомнения в эффективности, безопасности и переносимости

данного класса АГП. Эти же авторы предполагают влияние промоциональных усилий фирм-производителей на выбор АГП врачом первичного звена [12].

Заключение

Таким образом, на основании представленных данных мы можем констатировать выраженную склонность московских терапевтов к назначению наиболее дорогих ИАПФ и БРА за счет других достаточно эффективных, безопасных и менее затратных вариантов лечения, одобренных ведущими отечественными экспертами и включенных в действующие российские Рекомендации. Обучение врачей использованию независимых источников, базирующихся на принципах доказательной медицины, а также умению критически оценивать информацию о лекарствах во всем ее разнообразии послужит более рациональному использованию АГП на благо пациента и в целях укрепления общественного здоровья.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. The Demographic Yearbook of Russia 2013. Available at: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm. Accessed by 04.10.2014. Russian (Демографический ежегодник России 2013. Доступно на: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm. Проверено: 04.10.2014).
2. Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A., Nebieridze D.V. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnye Gipertenzii* 2010; 3:5-26. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского научного общества кардиологов). *Системные Гипертензии* 2010; 3:5-26).
3. The Order of Ministry of Health of Russian Federation No1175n of 20.12.2012 "On approval of the procedure of administration and prescription of drug products, prescription forms and the order of issue, registration and storage of these forms" Russian Gazette Federal Issue 6188 of 03.07.2013. Russian (Приказ МЗ РФ от 20.12.2012 г. №1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков, порядка оформления этих бланков, их учета и хранения». Российская Газета Федеральный выпуск 6188 от 03.07.2013).
4. Feldman R.D., Zou G.Y., Vandervoort M.K. et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009; 53(4):646-53.
5. Ovarnström M., Wettermark B., Ljungman C. et al. Antihypertensive treatment and control in a large primary care population of 21167 patients. *J Hum Hypertens* 2011; 25(8):484-91.
6. Vasyuk Yu.A., Shkolnik E.L. Beta-blockers for arterial hypertension: the end of the era or just confusing the issue. *Trudnyy Patsient* 2007; 5(8): 5-8. Russian (Васюк Ю.А., Школьник Е.Л. Бета-блокаторы при артериальной гипертензии: конец эры всего класса или тень на плетень? *Трудный Пациент* 2007; 5(8): 5-8).
7. Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteinberg L.L. et al. Farmacoepidemiology of arterial hypertension in Russia (according to the materials of the pharmacoepidemiologic PIFAGOR III study). *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2011; 88(2): 9-16. Russian (Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и соавт. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России (по материалам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III). *Российский Кардиологический Журнал* 2011; 88(2): 9-16).
8. Ubel P.A., Jepson C., Asch D.A. Misperceptions about beta-blockers and diuretics: a national survey of primary care physicians. *J Gen Intern Med* 2003; 18(12):977-83.
9. Christe V., Waeber G., Vollenweider P., Marques-Vidal Pedro. Antihypertensive drug treatment changes in the general population: the CoLaus study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014; 15:20.
10. Wright J.M., Musini V.M. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD001841.
11. Trimarco V., de Simone G., Izzo R. et al. Persistence and adherence to antihypertensive treatment in relation to initial prescription: diuretics versus other classes of antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2012; 30(6): 1225-32.
12. Rochefort C.M., Morlec J., Tamblyn R.M. What differentiates primary care physicians who predominantly prescribe diuretics for treating mild to moderate hypertension from those who do not? A comparative qualitative study. *BMC Family Practice* 2012; 13:9.

Поступила: 13.10.2014
Принята в печать: 15.10.2014

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННОГО СИНДРОМА ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

А.И. Ершова, Н.В. Щербакова, А.А. Суворова, Э.Ю. Хлебус, И.В. Сидонец, А.Н. Мешков*, С.А. Бойцов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Описан клинический случай пациента Д 55 лет, который обратился в Липидную клинику ГНИЦ ПМ в связи с низким уровнем холестерина крови. Представлены результаты дифференциальной диагностики синдрома гипохолестеринемии с применением метода экзомного секвенирования, позволяющего секвенировать большинство областей генома, содержащих экзоны – участки генов, кодирующие белки. При помощи экзомного секвенирования у пациента выявлена гетерозиготная мутация в гене APOB – делеция 5 нуклеотидов. Данная мутация приводит к преждевременному стоп-кодону с нарушением синтеза аполипопротеина В-100 и вызывает наследственное моногенное заболевание – семейную гипобеталипопротеинемию.

Ключевые слова: генетическая диагностика, семейная гипобеталипопротеинемия, экзомное секвенирование, мутация.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):509-512

Differential diagnosis of hereditary syndrome of hypocholesterolemia by using exomic sequencing

A.I. Yershova, N.V. Shcherbakova, A.A. Suvorova, E.Y. Hlebus, I.V. Sidonets, A.N. Meshkov*, S.A. Boytsov
State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Clinical case study is described. Patient D, 55 years old, applied to the Lipid clinic of State Research Centre for Preventive Medicine because of low blood cholesterol level. Results of the differential diagnosis of the hypocholesterolemia syndrome by using exomic sequencing are presented. This method allows to sequence the majority of regions of genome containing exons, protein-coding parts of genes. Heterozygous mutation in the gene for APOB (5 nucleotides deletion) was found out in the patient by using exomic sequencing. This mutation leads to a premature stop codon with violation of apolipoprotein B-100 synthesis and causes inherited monogenic disease - family hypobetalipoproteinemia.

Key words: genetic diagnosis, family hypobetalipoproteinemia, exomic sequencing, mutation.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):509-512

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): meshkov@lipidclinic.ru

Введение

Синдром гипохолестеринемии может быть вызван как вторичными причинами – строгая вегетарианская диета, недоедание, кахексия, тиреотоксикоз, тяжелые заболевания печени и т.д., так и быть первичным генетическим моногенным заболеванием [1]. В настоящее время описано 5 генов, мутации которых вызывают синдром гипохолестеринемии – MTP, APOB, PCSK9, SAR1B, ANGPTL3 [2].

Экзомное секвенирование – это современный генетический метод, позволяющий секвенировать большинство областей генома содержащих кодирующие белки участки генов – экзоны (экзом – совокупность всех экзонов у одного организма). Секвенирование экзомов

человека в настоящее время применяется как для индивидуального генетического обследования пациента, так при эпидемиологических исследованиях [3,4]. С применением метода экзомного секвенирования нами выявлена гетерозиготная мутация в гене APOB del chr2:21237972-21237977 (T1222SfsX32) – делеция 5 нуклеотидов, приводящая к преждевременному стоп-кодону с нарушением синтеза аполипопротеина В-100 (апоВ-100) и вызывающая наследственное моногенное заболевание – семейную гипобеталипопротеинемию.

Клинический случай

В данной статье описывается клинический случай пациента Д. – 55-летнего мужчины, который обратился в липидную клинику ГНИЦ ПМ в июле 2013 г в связи с низким уровнем холестерина крови. Пациент предъявлял жалобы на метеоризм, светлый неоформленный стул до 2-3 раз в день.

Из анамнеза известно, что на протяжении всей жизни пациента беспокоил неоформленный стул. В возрасте 47 лет по данным УЗИ органов брюшной полости выявлены признаки жирового гепатоза, а в биохимическом анализе крови эпизодически регистрировалось небольшое повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ). Пациент регулярно обследовался и ле-

Сведения об авторах:

Ершова Александра Игоревна – к.м.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики ГНИЦ ПМ

Щербакова Наталья Владимировна – лаборант-исследователь той же лаборатории

Суворова Анастасия Александровна – м.н.с. той же лаборатории

Хлебус Элеонора Юрьевна – лаборант той же лаборатории

Сидонец Иван Витальевич – аспирант той же лаборатории

Мешков Алексей Николаевич – к.м.н., руководитель той же лаборатории

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, директор ГНИЦ ПМ, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики

чился у гастроэнтеролога, проводилась терапия гепатопротекторными средствами (урсодезоксихолевая кислота, адеметионин).

Клиническое обследование пациента проведено в соответствии с этическими положениями Хельсинской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice)» ГОСТ Р 52379-2005. Пациентом подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенту проведен ряд лабораторно-инструментальных тестов.

Лабораторные тесты. Забор крови у пациента проводился после 12-часового периода голодания. Уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), аполипопротеина А-1, апоВ-100, аспарагиновой трансаминазы (АСТ), АЛТ определяли с помощью автоматического анализатора Architect 2000 (Abbott, США).

В общем анализе крови выявлен акантоцитоз эритроцитов, а в биохимическом анализе крови – снижение уровней ОХС до 2,5 ммоль/л, и ХС-ЛПНП – до 0,87 ммоль/л (табл. 1). При обследовании данных, позволяющих выявить вторичную причину гипохолестеринемии, получено не было.

При обследовании родственников пробанда – у отца и сына в анализах крови также выявлено снижение уровней ОХС и ХС-ЛПНП, а у матери пробанда уровни липидов были в пределах нормальных значений (табл. 1).

Инструментальные тесты. Нами было проведено обследование пациента Д. с целью оценки степени по-

ражения печени и атеросклеротического процесса и выявление мутации, ответственной за развитие гипохолестеринемии. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) печени и сердца выполнялась при толщине среза 0,75 мм; rich 0,7. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий проводилось в В-режиме линейным датчиком высокого разрешения 9,3 МГц (PHILIPS iU22, Нидерланды).

МСКТ печени: печень обычной формы и положения, в размерах не изменена, контуры ровные, четкие. Плотность паренхимы резко диффузно снижена до -5-+4 ед. Н (нормальные показатели +50-+60 ед.Н). Очагов патологической плотности не выявлено. Заключение: КТ признаки резко выраженного жирового гепатоза.

При МСКТ коронарных артерий (скрининг коронарного кальция) определялись мелкие кальцинаты в передней межжелудочковой артерии объемом 5,1 куб. мм, в остальных коронарных артериях кальцинированных бляшек не выявлено. Суммарный коронарный индекс составляет 3,7 ед., что соответствует низкому кардиоваскулярному риску.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: зарегистрированы плоская гетерогенная атеросклеротическая бляшка бифуркации брахиоцефального ствола, утолщение и уплотнение стенок бифуркации правой общей сонной артерии (ОСА) [толщина комплекса интима-медиа (ТИМ)=0,9 мм], стеноз 20% бифуркации левой ОСА за счет гетерогенной атеросклеротической бляшки, расположенной преимущественно по передней стенке.

Генетическое исследование. Проведено секвенирование экзома пациента по методике описанной нами ранее [5]. Кровь пациентов забиралась в пробирки

Таблица 1. Клиническая характеристика пробанда и его родственников

Параметр	Пробанд	Мать пробанда	Сын пробанда	Отец пробанда
Возраст, лет	55	83	32	84
ИМТ, кг/м ²	31,6	н.д.	30,6	23,1
Общий холестерин, ммоль/л	2,4	6,35	2,6	4,3
АпоВ-100, мг/дл	26	н.д.	36,8	50
ХС-ЛПНП, ммоль/л	1,19	4,32	1,43	2,06
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,99	1,52	1,05	2
Триглицериды, ммоль/д	0,48	1,14	0,27	0,53
АСТ, Е/л	29	18	70	17
АЛТ, Е/л	54	12	103	62
ГГТ, Е/л	8	14	15	32
Акантоцитоз	да	нет	нет	нет
Стеатоз печени	да	нет	нет	да
Стеаторея	да	нет	нет	нет
ИМТ – индекс массы тела, АпоВ-100 – аполипопротеин В-100, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, АСТ – аспарагиновая трансаминаза, АЛТ – аланиновая трансаминаза, ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза				

с ЭДТА с последующей заморозкой до -20°C . Геномную ДНК выделяли из 1 мл крови с помощью QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, США). Из 4 мкг ДНК готовили геномные библиотеки по методике и с применением реактивов Life Technologies, США.

Экзомное обогащение производили с помощью гибридизации 500 нг смеси из 4-х библиотек с биотинилированными пробами TargetSeq Exome Enrichment System (Life Technologies, США).

4,2 нг смеси 8 экзомных библиотек брали для одной эмульсионной ПЦР. Эмульсионная ПЦР проводилась с помощью SOLiDTMMEZ BeadTM Systems (Life Technologies, США). Отбор магнитных частиц проводился на приборе Applied Biosystems SOLiDTMMEZ BeadTMEnricher (Life Technologies, США) согласно протоколу. Подготовленные магнитные частицы разводили в необходимом объеме буфера для нанесения и наносили в ячейку для секвенирования, которую затем инкубировали при 37°C 1 час. Секвенирование образцов проводили на приборе SOLiD 5500XL (Life Technologies, США) согласно протоколу.

Биоинформатическая обработка данных. Размер изучаемого экзома в данной работе составлял 37270000 нуклеотидов, 195282 экзона в 19911 генах. По завершении процесса секвенирования вся информация была записана в файлы с расширением .xsq, содержащие набор прочтений всего экзома (длина прочтения – 75 нуклеотидов).

Картирование и поиск однонуклеотидных полиморфизмов, коротких вставок и делеций были осуществлены с помощью пакета программ LifeScopeTM Genomic Analysis Software for SOLiD[®] Next-Generation Sequencing. Для анализа полученного набора прочтений экзома был использован набор операций для целевого ресеквенирования (targeted.resequencing.frag) с параметрами по умолчанию. В результате для каждого пациента были получены файлы, содержащие список однонуклеотидных полиморфизмов, коротких вставок и делеций, их координаты, данные о покрытии и прочие характеристики. Найденные мутации были проаннотированы с помощью программы ANNOVAR [6], и проведено сравнение с рядом специализированных баз данных:

dbSNP – база данных, содержащая описание однонуклеотидных полиморфизмов, коротких вставок и делеций, коротких tandemных повторов [7].

Reference Sequence (RefSeq) – аннотация замен по этой базе данных позволяет понять, как в кодирующую или не кодирующую часть генома попала замена, если в кодирующую, то в какой ген попала замена, в какой экзон этого гена, и привела ли замена к смене аминокислоты или к сдвигу рамки считывания [8].

Sift – база данных позволяющая спрогнозировать

вред несинонимичных мутаций для последовательности белка, кодирующей геном, содержащим замену [9].

PolyPhen – база данных позволяющая спрогнозировать силу вреда замены [5].

ClinVar – база данных с клинически значимыми полиморфизмами и их ассоциациями с заболеваниями [10].

1000 Genomes, esp6500 – базы данных, содержащие информацию о частотах минорных аллелей, составленных на основании результатов секвенирования геномов и экзомов в рамках проектов «1000 genomes» [11] и «NHLBI Grand Opportunity Exome Sequencing Project» [12].

При генетическом обследовании пациента с применением метода экзомного секвенирования выявлена гетерозиготная мутация в гене APOB del chr2:21237972-21237977 (T1222SfsX32), делеция 5 нуклеотидов, приводящая к преждевременному стоп-кодону с нарушением синтеза апоВ-100 и вызывающая наследственное моногенное заболевание – семейную гипобеталипопротеинемию. В генах MTP, PCSK9, SAR1B, ANGPTL3 патологических мутаций не выявлено.

Генетическая диагностика является золотым стандартом в диагностике моногенных наследственных заболеваний. С накоплением знаний в области молекулярной генетики человека стало понятно, что фенотипически схожие моногенные заболевания могут вызываться мутациями разных генов, иметь при этом разный прогноз и требовать разного лечения. В настоящее время описано 5 генов, мутации которых вызывают синдром гипохолестеринемии. Это ген MTP – микросомального белка, переносчика триглицеридов, участвующего в формировании богатых триглицеридами липопротеинов, а именно, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и хиломикрон (ХМ). Мутации в гене MTP приводят к развитию аутосомно-рецессивного заболевания – абеталипопротеинемии, также известной как синдром Бессена-Корнцвейга. Данное заболевание является очень редким (частота в популяции менее 1 на один миллион) и характеризуется практически полным отсутствием apoB-содержащих липопротеинов в плазме крови. Проявляется в начале жизни нарушением всасывания жиров, стеатореей, нарушением развития, офтальмологическими и неврологическими нарушениями [1,2].

Мутации в гене SAR1B приводят к развитию аутосомно-рецессивного заболевания – болезни задержки хиломикрон или болезни Андерсона. Данное заболевание также является очень редким (частота в популяции менее 1 на один миллион) и характеризуется отсутствием аполипопротеина В-48 в кишечнике и низким уровнем холестерина липопротеинов низкой

плотности. При данном заболевании нарушается секреция хиломикрон из энтероцитов. У пациентов определяются тяжелые кишечные симптомы в виде стеатореи, хронической диареи и задержки развития. Акантоцитоз встречается редко, а неврологические проявления – меньшей тяжести по сравнению с абеталипопротеинемией [2].

Мутации гена ANGPTL3 связаны с развитием семейной комбинированной гипOLIпидемии – аутомно рецессивного заболевания, характеризующегося снижением уровня всех липОпротеинов крови [2].

Мутации в гене APOB приводят к развитию семейной гипобеталипопротеинемии. Семейная гипобеталипопротеинемия является частым (примерно один на 1000-3000) ко-доминантным заболеванием, характеризующимся низким уровнем ХС-ЛПНП и апоВ-100. Мутации в гене APOB, вызывающие семейную гипобеталипопротеинемию, приводят к синтезу укороченного аполипопротеина В. Заболевание, как правило, протекает бессимптомно, но пациенты находятся в группе повышенного риска жирового гепатоза. Наблюдение двух мутаций в гене APOB клинически неотличимо от абеталипопротеинемии [1,2].

PCSK9 – пятый ген, мутации которого приводят к развитию клинически схожего с семейной гипобеталипо-

протеинемией заболевания, при этом функция печени при данной форме не страдает. Гетерозиготные мутации гена PCSK9 вызывающие снижение его функции, встречаются примерно у 2% африканцев и афроамериканцев [2].

ЗаклЮчение

Проведение генетического обследования с использованием метода экзомного секвенирования у данного пациента помогло поставить ему точный диагноз – семейная гипобеталипопротеинемия. Умеренная стоимость и высокая скорость проведения генетической диагностики делают возможным в скором времени создание персонифицированной медицины, где назначения лекарственных препаратов будут производиться, исходя из результатов генетической диагностики.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Благодарности. Выражаем благодарность профессору, в.н.с. ГНИЦ ПМ Наталье Владимировне Перовой за помощь в проведении клинического обследования пациента.

Литература

1. Burnett J.R., Hooper A.J. Common and Rare Gene Variants Affecting Plasma LDL Cholesterol. Clin Biochem Rev 2008; 29:11-26.
2. Burnett J.R. Hooper A.J. Update on Primary Hypobetalipoproteinemia. Curr Atheroscler Rep 2014; 16(423):1-7.
3. Green RC, Berg JS, Grody WW, et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. Genet Med 2013; 15(7):565-74.
4. Fu W, O'Connor TD, Jun G et al. Analysis of 6,515 exomes reveals the recent origin of most human protein-coding variants. Nature 2013; 493(7431):216-20.
5. Meshkov AN, Boytsov SA, Ershov AI et al. The study ATEROGEN-IVANOVO "Study of the development and progression of atherosclerosis of various localization, including taking into account the genetic and epigenetic factors of cardiovascular risk - substudy ESSE-IVANOVO" - design, algorithms of bioinformatics analysis and results of exomic sequencing in pilot group of patients. Profilakticheskaya Meditsina 2013; 6; 11-20. Russian (Мешков А.Н., Бойцов С.А., Ершова А.И. и др. Исследование АТЕРОГЕН-ИВАНОВО «Изучение особенностей развития и прогрессирования АТЕРОсклероза различной локализации, в том числе с учетом ГЕНетических и эпигенетических факторов сердечно-сосудистого риска – субисследование ЭССЕ-ИВАНОВО» – дизайн, алгоритмы биоинформационного анализа и результаты секвенирования экзомов пациентов пилотной группы. Профилактическая Медицина 2013; 6; 11-20).
6. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. Nucleic Acids Res 2010; 38(16):e164.
7. dbSNP Short Genetic Variations. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>. Accessed by 20.10.2014.
8. Pruitt K, Brown G, Tatusova T, et al. Chapter 18. The Reference Sequence (RefSeq) Database. 2002 Oct 9 [Updated 2012 Apr 6]. In: McEntyre J, Ostell J, editors. The NCBI Handbook [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2002. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21091>. Accessed by 20.10.2014.
9. Liu X, Jian X, Boerwinkle E. dbNSFP: a lightweight database of human nonsynonymous SNPs and their functional predictions. Hum Mutat 2011;32(8):894-9.
10. ClinVar. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>. Accessed by 20.10.2014.
11. The Phase 3 Variant set with additional allele frequencies, functional annotation and other datasets. Available at: <http://www.1000genomes.org/>. Accessed by 20.10.2014.
12. NHLBI GO Exome Sequencing Project (ESP). Available at: <https://esp.gs.washington.edu/drupal/>. Accessed by 20.10.2014.

Поступила: 17.10.2014

Принята в печать: 20.10.2014

СТАТИНЫ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ПОВТОРЕНИЕ ПРОЙДЕННОГО И ОПТИМИЗМ НА БУДУЩЕЕ

Л.Н. Малай*

Дальневосточный государственный медицинский университет
680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

Статины, самые распространенные лекарственные средства для снижения уровня липидов, являются «стратегическими» препаратами в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Освещаются основные этапы в развитии гиполипидемической терапии, ее современные цели и способы достижения с фокусом на розувастатин. Представлены данные последних мета-анализов, продемонстрировавших эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений, а также хороший профиль безопасности и переносимости. Отдельно рассматривается роль высоких доз современных статинов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом. Приводится клинический случай длительного лечения розувастатином в дозе 20 мг/сут. Оценивается реальная частота назначения статинов и достижения целевых уровней липидов в российской популяции пациентов по данным исследования ЛИС и регистра ПРОФИЛЬ. Приводятся результаты российских исследований по терапевтической эквивалентности дженерического препарата с оригинальным розувастатином.

Ключевые слова: атеросклероз, статины, розувастатин, эффективность, безопасность.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):513–524

Statins in the treatment and prevention of cardiovascular diseases: repetition of the past and optimism for the future

L. N. Malay*

The Far Eastern State Medical University. Muravyeva-Amurskogo ul. 35, Khabarovsk, 680000 Russia

Statins, the most common drugs for reduction in lipid levels, are “strategic” medicinal products for the treatment and prevention of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis. The milestones of lipid-lowering therapy history are presented as well as its contemporary aims and their implementation with focus on rosuvastatin. Data of recent meta-analysis regarding statins efficacy in primary and secondary prevention of cardiovascular complications, good safety and tolerability profile were presented. Treatment of patients with acute coronary syndrome with modern statins in high doses is discussed specially. Clinical case study of long-term treatment with rosuvastatin 20 mg/day is described. Frequency of statin prescriptions and achievements of target lipid levels in real medical practice among population of Russian patients is evaluated according to results of LIS study and PROFILE registry. Results of Russian studies of therapeutic equivalence of generic drug with original rosuvastatin are presented.

Key words: atherosclerosis, statins, rosuvastatin, efficacy, safety.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):513–524

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lmalay@rambler.ru

Введение

Атеросклероз – единственная болезнь человека, генетически предназначенная каждому. Его основные клинические проявления – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и заболевания сосудов головного мозга – имеют огромную социальную значимость, так как являются основными причинами смертности и инвалидизации взрослого населения экономически развитых стран мира, в том числе и РФ, и имеют тенденцию к прогрессированию. Без преувеличения можно сказать, что успешное лечение атеросклероза стало возможным благодаря прежде всего работам Н.Н. Аничкова и С.С. Холатова, которые еще в 1912 г. впервые предложили миру «холестериновую» теорию возникновения атеросклероза, в основе которой лежало представление об этом процессе как инфильтрации холестерина (ХС) в стенку сосуда. Говоря о современных стратегиях и препаратах для лечения атеросклероза, хочется напомнить основные этапы в развитии гиполипидемической терапии, свидетелями которой отчасти мы с вами являемся.

1. 1961: Фремингемское исследование: в типичной американской популяции максимальный риск ИБС отмечен в группах с наибольшими показателями ХС плазмы крови [1].
2. 1976: Endo, открытие первого статина – компактин.
3. 1985: М. Brown и J.L. Goldstein получили Нобелевскую премию за исследование регуляции метаболизма ХС и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и открытие рецепторов к ЛПНП. По сути, они стали создателями рецепторной теории синтеза ХС [2]. Через 30 лет после открытия статинов, чувствуя А. Эндо, эти американские ученые называли А. Эндо «открывателем пенициллина для ХС» (discoverer of penicillin for statins), сравнивая его с великим А. Флемингом, подарившим человечеству пенициллин.
4. 1994: Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), первое действительно широкомасштабное рандомизированное двойное слепое исследование, показавшее, что агрессивная терапия статинами (симвастатином) снижает смертность не только от ИБС, но и от всех других причин [3].

Сведения об авторе:

Малай Людмила Николаевна – аспирант кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ДВГМУ

Возможности терапии дислипидемий

Сегодня очевидно, что эффективное лечение и профилактика заболеваний, связанных с атеросклерозом, возможны только при своевременной диагностике атерогенных дислипидемий, правильном обозначении стратегических целей гиполипидемической терапии и выборе индивидуальной тактики назначения препарата для больного. В настоящее время выделяют семь групп препаратов, регулирующих уровни различных фракции ХС и триглицеридов (ТГ) в крови: никотиновая кислота и ее производные, секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы), дериваты фибровой кислоты (фибраты), ингибиторы синтеза ХС в кишечнике (эзетимиб), статины, появившиеся с 2000 годов «СЕТР-ингибиторы» – ингибиторы белков-переносчиков эфиров ХС, которые значимо до 50-60% повышают уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и мипомерсен – ингибитор синтеза аро-В, в настоящее время находящийся в поздней стадии разработки. Он предназначен для снижения ХС ЛПНП, путем предотвращения формирования атерогенных липидов, переносающих холестерин по кровотоку. Препарат действует за счет снижения продукции аполипопротеина В (ароВ), обеспечивающего структурную основу для атерогенных липидов, включая ЛПНП и липопротеина (Lp(a)) и предназначен для лечения пациентов с тяжелыми формами семейной гиперхолестеринемии [4]. Судьба класса «СЕТР-ингибиторов» сложна и драматична. В исследовании ILLUMINATE терапия торцетрапибом, несмотря на значимое повышение уровня ЛПВП на 71% и снижение уровня ЛПНП на 24%, ассоциировалась с увеличением частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 25% и общей смертности на 58% [5,6]. Второй представитель из этой группы препаратов – дальсесетрапиб, в исследовании dal-OUTCOMES у больных, недавно перенесших острый коронарный синдром (ОКС; n=15871), приводил к увеличению концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности в крови, но ничем не отличался от плацебо по частоте возникновения первичных конечных точек: смерть от ИБС, нефатальный острый инфаркт миокарда (ОИМ), ишемический инсульт, нестабильная стенокардия, либо остановка сердца с последующей успешной реанимацией [7]. Результаты исследования ILLUMINATE и dal-OUTCOMES позволяют предположить, что сама гипотеза о целесообразности повышения уровня ХС ЛПВП с целью борьбы с атеросклерозом на сегодняшний день не имеет реальных подтверждений и, соответственно, поиск аналогичных препаратов вряд ли будет иметь смысл. Поэтому основной целью липидкорректирующей терапии по-прежнему является снижение уровня ХС ЛПНП в крови. На сегодняшний день статины пре-

восходят все другие классы гиполипидемических средств в отношении снижения уровня этого показателя липидного профиля (4S, HPS, LIPID, CARE, WOSCOPS, ASCOT-LLA, REVERSAL, PROVE IT-TIMI 22, TNT, JUPITER).

Роль статинов

Иницируя терапию статинами, практическому врачу приходится ответить на 4 вопроса: **кому? как низко? чем? и зачем?**

Зарубежные эксперты пришли к единодушному мнению о том, что начало терапии статинами и ее интенсивность зависят от исходной величины сердечно-сосудистого риска и уровня ХС ЛПНП. Отвечая на первых два вопроса, в соответствии с последними Европейскими рекомендациями по лечению дислипидемий (2011), для пациентов из группы очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) целью терапии является снижение уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или снижение исходного уровня ХС ЛПНП на 50% и более. Для пациентов из группы высокого риска целевой уровень ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л (<100 мг/дл), в группе умеренного риска этот показатель составляет менее 3 ммоль/л (<115 мг/дл). В случае низкого риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (<1% в течение 10 лет по таблице SCORE) эксперты рекомендуют назначать статины при уровне ХС ЛПНП >4,9 ммоль/л [8]. Однако по результатам оценки дополнительных показателей, таких как С-реактивный белок (СРБ), толщина интимы-медии (ТИМ) сонных артерий, семейный анамнез преждевременного развития ИБС, пациенты с изначально низким риском развития осложнений ССЗ могут быть ранжированы в группы среднего или даже высокого риска.

В ноябре 2013 г. вышли новые рекомендации Американской коллегии кардиологов (the American College of Cardiology; ACC) и Американской ассоциацией сердца (American Heart Association; АНА) при сотрудничестве с экспертами Национального института болезней сердца, легких и крови (the National Heart, Lung, and Blood Institute; NHLBI) и опубликованные он-лайн в журналах «Journal of the American College of Cardiology» и «Circulation», в которых эксперты предлагают отказаться от целевых значений уровня ХС ЛПНП в первичной и вторичной профилактике атеросклероза [9,10].

Американские эксперты выделяют 4 группы пациентов. Для каждой группы соответствует определенная «интенсивность» терапии статинами, которая необходима для достижения относительного снижения уровня ХС ЛПНП.

Отказ от целевых значений вовсе не означает, что повторные исследования липидного спектра не нужны, ведь это важнейший показатель приверженности к лечению. Более того, целевые значения врачи должны «держат в уме» при лечении данной категории боль-

ных, однако новые рекомендации значительно упрощают задачу, т.к. предписывают каждому пациенту соответствующую дозу статинов для эффективного снижения риска развития сердечно-сосудистых событий.

Выделение 4 различных групп пациентов, нуждающихся в приеме статинов, производилось на основании данных рандомизированных контролируемых клинических исследований, показавших, что успех терапии превышает риск развития побочных реакций. Итак, среди этих 4 групп выделяют:

1. Пациенты с клиническими признаками атеросклероза. Им рекомендована терапия статинами высокой интенсивности – розувастатин 20-40 мг или аторвастатин 40-80 мг – с целью снизить начальный уровень ХС ЛПНП на 50%. В случае наличия противопоказаний или развития нежелательных реакций доктор может обратиться к терапии статинами средней интенсивности.
2. Пациенты с уровнем ХС ЛПНП >190 мг/дл (5 ммоль/л), по существу больные с семейной гиперхолестеринемией, которым предпочтительна терапия статинами высокой интенсивности с целью достижения 50%-снижения уровня ХС ЛПНП.
3. Пациенты с сахарным диабетом (СД) 2 типа от 40 до 75 лет с уровнем ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл (от 1,8 ммоль/л до 4,9 ммоль/л) и с отсутствием данных о клинической картине атеросклеротического поражения. Таким пациентам рекомендована терапия статинами средней интенсивности, достигающая снижения уровня ХС ЛПНП на 30%-49%. При наличии риска развития атеросклероза более 7,5% в ближайшие 10 лет предпочтение должно отдаваться терапии статинами средней интенсивности.
4. Пациенты без данных об атеросклеротическом поражении и СД 2 типа и имеющие уровень ХС ЛПНП от 70 до 189 мг/дл (от 1,8 ммоль/л до 4,9 ммоль/л) и риск развития атеросклероза более 7,5% в ближайшие 10 лет. Для данной группы перед врачом

встает выбор между терапией статинами высокой или средней интенсивности. Эти данные суммированы в табл. 1.

Отвечая на вопрос: зачем назначать статины, хочется привести результаты отдельных крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке данного класса лекарственных средств, которые, образно говоря, произвели революцию в кардиологии (все происходило на моих глазах: этапы эйфории, скептического неприятия, попыток развенчания, успеха и широкого внедрения). Так, мета-анализ 10 крупных исследований, включивших в общей сложности около 80 тысяч пациентов, показал, что лечение статинами приводит к снижению частоты развития не только ССО на 27%, инсультов на 18%, но и общей смертности – на 15% [12]. Крупный мета-анализ 26 РКИ с участием 170 тыс. пациентов (рис. 1) и использованием статинов продемонстрировал, что снижение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л сопровождается снижением смертности от всех причин на 10%, смертности от ССЗ на 20%, при этом на 23% снижается риск патологии коронарных сосудов и на 17% – инсульта [13, 14].

У нас не так много препаратов в кардиологии, которые, уменьшая сердечно-сосудистую смертность, снижали бы и общую смертность. Пожалуй, это статины и ингибиторы АПФ [15, 16]. Влияние статинов на общую смертность, возможно, обусловлено воздействием на молекулярные механизмы старения, о чем пишет О.М. Драпкина [17]. В экспериментальных работах на крысах было установлено, что статины повышают активность теломеразы, которая приводит к задержке укорочения теломеров (повторений ДНК на концах хромосом) и служит «ключом» к клеточному бессмертию. Таким образом, митотические часы пролиферирующих клеток идут медленнее [18].

Ответ на последний вопрос: чем снижать ХС ЛПНП? На рынке РФ активно используются три статина: симvastатин, аторvastатин и розувастатин. Последний по своей гиполипидемической активности (снижение

Таблица 1. Степени интенсивности терапии статинами [11]

Высокая интенсивность терапии статинами	Средняя интенсивность терапии статинами	Низкая интенсивность терапии статинами
Суточная доза снижает ХС ЛПНП приблизительно более чем на 50%	Суточная доза снижает ХС ЛПНП приблизительно на 30-50%	Суточная доза снижает ХС ЛПНП менее чем на 30%
Аторvastатин (40)–80 мг Розувастатин 20 (40) мг	Аторvastатин 10 (20) мг Розувастатин (5) 10 мг Симвастатин 20–40 мг Правастатин 40 (80) мг Ловастатин 40 мг <i>Флуvastатин XL 80 мг</i> Флуvastатин 40 мг дважды в день <i>Питавастатин 2–4 мг</i>	<i>Симвастатин 10 мг</i> Правастатин 10–20 мг Ловастатин 20 мг <i>Флуvastатин 20–40 мг</i> <i>Питавастатин 1 мг</i>
Жирным шрифтом отмечены препараты, которые имеют доказательную базу в отношении значительного снижения уровня больших сердечно-сосудистых событий Курсивом выделены препараты, одобренные FDA к применению, но не исследованные в РКИ в отношении отдаленных конечных точек		

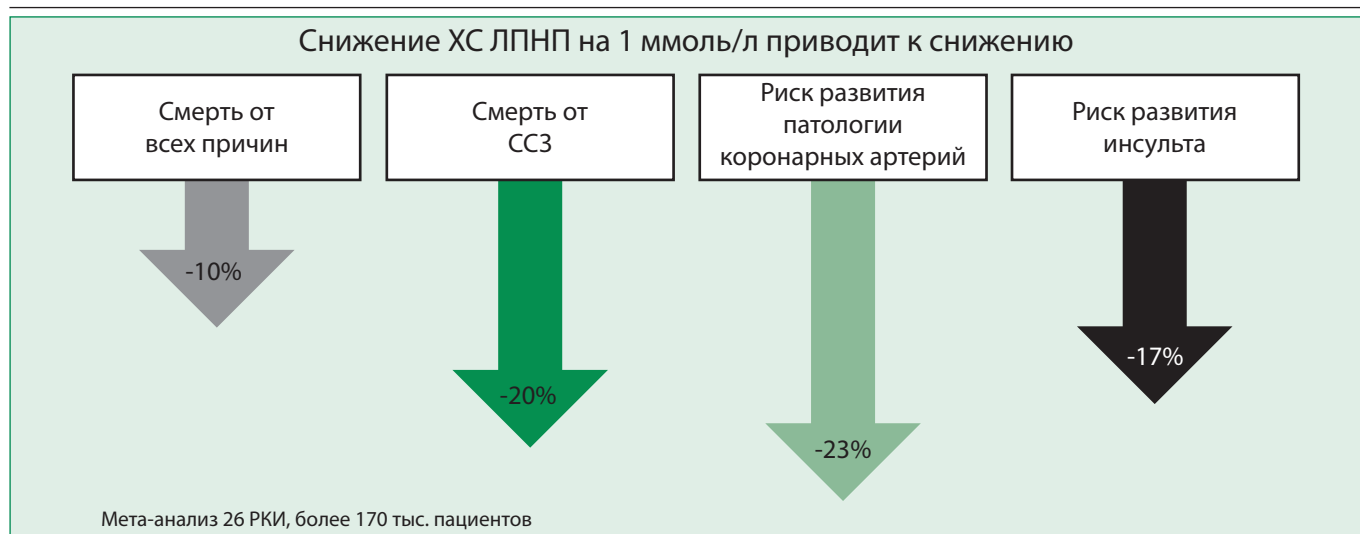


Рисунок 1. Эффекты снижения ХС ЛПНП [по 13]

уровня ХС ЛПНП) превосходит другие статины. В исследовании STELLAR розувастатин в среднем снижал уровень ХС ЛПНП на 52-63% в дозах 10-40 мг соответственно [19]. Розувастатин также снижал содержание триглицеридов на 34% и повышал уровень ХС ЛПВП на 10%, то есть превосходил по этим показателям все другие статины (аторвастатин, симвастатин, правастатин). Целевые уровни ХС ЛПНП на фоне стартовой дозы розувастатина 10 мг были достигнуты у 82% больных, что также повышало подобный показатель других статинов [19]. Достижение целевых значений липидов на стартовой дозе лечения 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 титрации доз, повторных анализов и посещений врача).

Известный афоризм «профилактика лучше, чем лечение» в настоящее время реализуется в назначении статинов в рамках первичной профилактики ССЗ (исследования WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, ASCOT-LLA). Наиболее ярко эффективность розувастатина в первичной профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у лиц с низким риском их развития доказана в исследовании JUPITER, в котором прием розувастатина по 20 мг/сут у 8900 лиц, имевших нормальный уровень ОХ (<3,4 ммоль/л) и повышенный уровень С-реактивного белка, приводил к статистически значимому снижению относительного риска развития ССЗ на 44% и общей смертности на 20% [20].

Таким образом, в настоящее время ни у кого не вызывает сомнений, что статины являются краеугольным камнем в первичной и вторичной профилактике заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Из этого следует, что большое количество пациентов для лечения и профилактики ССЗ должны и будут принимать ста-

тины неопределенно долгое время (пожизненно). Возникает встречный вопрос: насколько такая терапия будет безопасной? Мне бы хотелось развеять некоторые часто встречающиеся мифы о побочных эффектах статинов, которые препятствуют моим коллегам (терапевтам, неврологам, врачам общей практики, сосудистым хирургам) своевременно назначать современные статины в адекватных («работающих») дозировках. Так, мета-анализ крупнейших исследований со статинами, включивший более 30 тыс. случаев наблюдения средней длительностью более 4 лет, однозначно показал, что суммарная встречаемость побочных эффектов этого класса лекарственных препаратов – около 1-3%, что сопоставимо с переносимостью плацебо [21].

Не самый страшный, но самый распространенный миф: статины и печень. Применение любых статинов может сопровождаться бессимптомным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в 3 раза и более по сравнению с нормой. Но изолированное повышение уровня печеночных трансаминаз, в отсутствие повышения уровня билирубина или появления симптомов повреждения печени, не связано с острой или хронической дисфункцией печени. Согласно заключению экспертов, у пациентов с хроническими заболеваниями печени (неалкогольные стеатогепатоз и гепатит, хронический вирусный гепатит в стадии компенсации или даже цирроз печени класс А по классификации Чайль-Пью) терапия статинами безопасна [22]. В ряде исследований отмечено, что статины могут даже улучшить гистологию печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [23]. В настоящее время ведутся исследования с назначением статинов на пациентах, страдающих вирусным гепатитом С, гепатоцеллюлярной карциномой (снижение риска на 37% [24]), с первичным билиарным циррозом печени.

Хочется напомнить коллегам тот факт, что кардио-

логические препараты не являются самыми гепатотоксичными [25]. Как ни парадоксально, но наиболее гепатотоксичным является ацетаминофен (парацетамол), который очень часто сами назначают и безконтрольно принимают большинство пациентов. Применение парацетамола в США, например, сопровождается развитием 1600 эпизодов острой печеночной недостаточности в год, что составляет 41 % всех случаев гепатотоксичности. Второе место принадлежит антимикробным препаратам, а в странах Азии – фитопрепаратам [26].

В клинической практике врачи пациентам со «скомпроментированной» печенью (сопутствующими заболеваниями печени и умеренной гиперферментемией) часто используют комбинированную гиполипидемическую терапию с гепатопротекторами (урсодезоксихолевая кислота), с целью достижения большего гиполипидемического эффекта при хорошей переносимости лечения. Однако до последнего времени четкого подтверждения эффективности данного подхода в реальной клинической практике не было. Целью наблюдательной программы РАКУРС стала оценка возможности урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) предупреждать нарушения функции печени у больных с высоким риском ССО, имеющим прямые показания для назначения статинов (262 пациента с подтвержденными заболеваниями печени, желчного пузыря или желчевыводящих путей в течение 6 мес принимали статины и УДХК). Результаты исследования РАКУРС показали, что совместная терапия статинами и УДХК у данной категории пациентов относительно безопасна и при этом достаточно эффективна [27].

При применении статинов существует небольшой, но реальный риск развития миотоксичности, который увеличивается пропорционально дозе статина. Миотоксичность проявляется миопатией – различные миалгии, включая повышение креатинфосфокиназы (КФК) < 10 верхней границы нормы (ВГН), и рабдомиолизом – тяжелое повреждение мышц, сопровождающееся миоглобинурией и развитием острой почечной недостаточности (ОПН). Интересно отметить, что за всю историю применения статинов в мире описано не более 100 случаев фатального рабдомиолиза на фоне их приема, что составляет 0,15 случая на 1 миллион назначений. Проведем параллель с ацетилсалициловой кислотой (АСК): на 1 миллион назначений АСК во всем мире приходится более 1000 случаев желудочно-кишечных кровотечений, в том числе и смертельных [20], но это значительно не влияет на частоту назначения АСК. Чтобы избежать или оптимизировать данное осложнение, необходимо выделить группу пациентов, угрожаемых по статин-индуцированной миопатии: пожилые; худые; женщины; пациенты с тяжелой застойной ХСН; декомпенсированным гипотиреозом;

выраженными почечной и печеночной недостаточностями; одновременно принимающие фибраты, противогрибковые и антимикробные препараты; подвергающиеся большим полостным операциям; имеющие травмы или интеркурентные заболевания, протекающие с лихорадкой [22]. Этой категории пациентов лучше назначать гидрофильные статины в небольших дозировках – розувастатин в дозе 5–10 мг.

Статины и рак

Применение статинов сопряжено с достоверным снижением риска развития колоректального рака на 50 % [28] и рака простаты на 21 % [29]. Доказательством антиканцерогенных свойств статинов является тот факт, что у пациентов с семейной гетерозиготной гиперхолестеринемией, принимавших статины, смертность от фатальных онкологических заболеваний снижалась на 37%, ровно настолько статины профилактировали у этой категории пациентов осложнения от ИБС [30]. Статины не снижают и не увеличивают риск развития рака молочной железы у женщин [31]. В настоящее время проводятся исследования в популяции онкологических больных, получающих статины. Может быть за счет противовоспалительных, иммуномоделирующих плеiotропных эффектов статинов, их влияния на общую смертность эти работы продемонстрируют положительные результаты.

Статины и диабет

Мета-анализ (Saffar et al, 2010 – 13 РКИ) показал, что терапия статинами ассоциирована с незначительным (на 9%) увеличением риска сахарного диабета [32]. В мета-анализе (Preiss et al, 2011 – 5 РКИ) было установлено, что терапия высокими дозами по сравнению с терапией умеренными дозами статинов ассоциирована со снижением риска развития ССО на 16% и риском развития СД на 12% [33]. Применение статинов, согласно другому мета-анализу [34], добавляет 4 случая СД на 1000 леченных больных, но при этом у этих больных предотвращается 37 неблагоприятных исходов. Поэтому все эксперты единодушны в выводах о том, что значение статинов в снижении ССО существенно перевешивает риск развития новых случаев СД. К сожалению, различия между статинами по влиянию на чувствительность к инсулину, а также различия данных, полученные в ходе выполнения крупных РКИ, пока не позволяют выделить единый механизм, за счет которого применение статинов может увеличить риск развития СД. В то же время заслуживают отдельного внимания результаты Тайваньского исследования, по результатам которого можно предположить наличие фармакогенетических особенностей в реализации диабетогенного эффекта статинов.

В исследовании «Statin, risk of diabetes and impacts

on mortality: insight from Taiwan national health insurance database» наблюдалось 8872 пациента, принимавших статины, и 35088 – группа контроля в течение 7,5 лет. Новые случаи СД второго типа были зарегистрированы в 2,2% на статинах и 1,9% в группе контроля ($p < 0,001$). При этом общая смертность на статинах уменьшилась на 32% ($p < 0,001$) [35].

Клинический случай

Как говорил А. В. Суворов: «Наука без практики мертва», поэтому мне хочется привести пример эффективного и безопасного лечения конкретного пациента, получающего длительное время розувастатин в дозе 20 мг/сут.

Пациент А. 1978 г.р., обратился ко мне в январе 2010 г. (в возрасте 31 года) с впервые появившимися давящими болями за грудиной, возникавшими при ходьбе на расстояние 500 м, проходившими в покое в течение нескольких минут, а также на повышение АД до 150-160/100 мм рт.ст.

Anamnesis morbi. До этого пациент был абсолютно здоров. Недавно перенес ОРВИ. Возникшие боли рассценивал как проявление трахеобронхита. Имел повышенный вес, индекс массы тела 29 кг/м². При осмотре обращала на себя внимание крупная ярко-желтая ксантелазма нижнего века левого глаза, которая наводила на мысль о генетическом нарушении липидного обмена у данного пациента. Действительно, в своем предположении я не ошиблась, так как липидный спектр ОХС/ЛПНП/ТГ соответствовал следующим значениям: 9,5/6,5/2,6 ммоль/л соответственно.

Anamnesis vite. Курил больше 13 лет. Физическая активность низкая. Наследственность по ССЗ по материнской линии не отягощена, отца никогда не знал и не видел. Естественно, пациента с диагнозом ОКС, впервые возникшая стенокардия я госпитализировала в наш стационар, где он получил лечение согласно стандарту: прямые антикоагулянты (гепарин), двойная антиагрегантная терапия (клопидогрел+АСК), бета-адреноблокаторы (бисопролол), статины (розувастатин). Пациент был выписан с улучшением со стабильной стенокардией II ФК, артериальной гипертензией I степе-

ни, ХСН 0. В отсутствие генетического консультирования больному был установлен диагноз гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. В мае 2010 г. при проведении коронароангиографии (КАГ) была обнаружена дискретная окклюзия передней нисходящей артерии (ПНА), проведена чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика (ЧБТА) со стентированием ПНА двумя стентами «cypher» (рис. 2 и 3).

Сначала пациенту был назначен оригинальный розувастатин (Крестор) в дозе 10 мг. Опыта применения больших доз статинов у меня и у моих коллег на тот период времени не было. Как видно из таблицы, через месяц терапии оригинальным розувастатином было получено снижение ОХС, ХС ЛПНП и ТГ, но эти значения были далеки от целевых. Со второго месяца терапии пациент принимал 20 мг оригинального розувастатина. На этой дозе было достигнуто значимое (на 45%) снижение ОХС и ХС ЛПНП. С 2011 г. на нашем фармацевтическом рынке появился первый дженерик розувастатина – Мертенил (Gedeon Rixter), который я и назначила пациенту в той же дозе – 20 мг. Достигнутые значения липидного профиля крови на фоне приема Мертенила через год, два и три года терапии обозначены в таблице жирным шрифтом. На декабрь 2013 г. удалось достичь уровней ОХС/ХС ЛПНП/ТГ – 5,3/2,2/1,4 ммоль/л, соответственно. Хочу отметить, что эффективность и переносимость Мертенила в данном конкретном случае не уступали оригинальному розувастатину (Крестор). Внимательный читатель может осудить меня за недостигнутый рекомендуемый уровень ЛПНП=1,8 ммоль/л и назначенную дозу препарата (20 мг вместо 40 мг/сут). Попробую объяснить свой выбор. Во-первых, я получила снижение и ОХС и ХС ЛПНП >50% от исходных значений (как рекомендуют эксперты). Во, вторых не надо забывать о правиле шести процентов: увеличение дозы статина вдвое приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 6%. Что стоит за этими дополнительными 6% – высокий риск нежелательных побочных эффектов и худшая переносимость. Стоит ли игра свеч? Кроме того, у пациента уже на дозе 20 мг на четвертом месяце терапии отмечалось асимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз выше 3,5 раз от верхней границы нормы при нормальном уровне билирубина. Я не ста-

Таблица 2. Показатели липидного спектра пациента А в результате проводимой терапии

Параметр	Исходно (без лечения)	На фоне лечения				
		1мес (10 мг)	2мес (20 мг)	1 год	2 года	3 года
ОХС, ммоль/л	9,5	6,6	5,5	5,3	5,1	5,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	6,5	4,6	3,5	2,5	2,2	2,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,8	1,0	1,1	1,1	1,1	0,8
ТГ, ммоль/л	2,6	1,8	1,6	1,5	1,3	1,4
ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды						

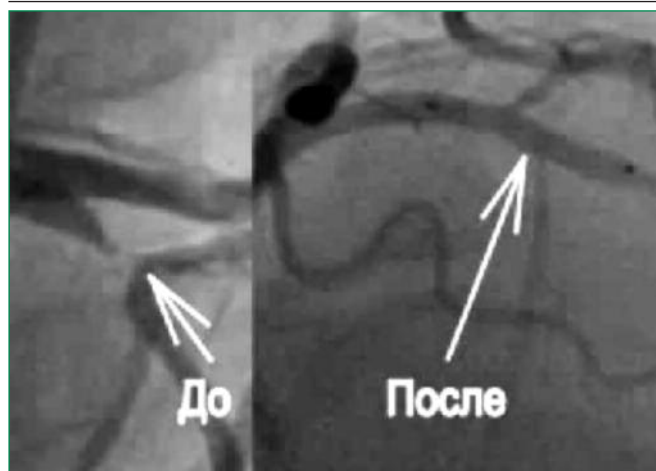


Рисунок 2. Результаты коронароангиографии пациента А до и после стентирования



Рисунок 3. Стент «cypher»

ла уменьшать дозу розувастатина, помня, что передо мной пациент очень высокого ССР. Через месяц активность АлАТ и АсАТ без каких-либо медикаментозных коррекций уменьшились до значений, в 1,5 раза превышающих норму, а это вполне допустимо. Другим вариантом достижения целевого уровня ХС ЛПНП в 1,8 ммоль/л у конкретного пациента могла бы стать комбинированная терапия розувастатином и эзетимибом (Эзетрол). Аргументом против добавления эзетимиба стал для меня тот факт, что, несмотря на выраженное снижение уровня атерогенных липопротеидов, данный препарат ни в виде монотерапии, ни в комбинации со статинами не снижает риск развития ССО и смертность от них (исследования ENHANCE, SEAS, IMPROVE-IT) [22]. Помимо проблемы с асимптомным повышением АлАТ и АсАТ я столкнулась еще и с другой проблемой при курации данного пациента. Через месяц после успешного стентирования у пациента развился геморрагический гастрит (минимальная симптоматика, четкая эндоскопическая картина). С одной стороны – необходимость приема двойной антитромбоцитарной терапии для профилактики тромбоза стентов, с другой стороны – угроза желудочно-кишечного кровотечения. В данном конкретном случае я расценила, что угроза тромбоза стентов и развития инфаркта миокарда (ИМ) перевешивает риск развития желудочно-кишечного кровотечения. Соответственно, я не стала отменять двойную антитромбоцитарную терапию, а добавила большие

дозы ингибитора протонной помпы – рабепразола (Париет), который помог выйти «без потерь» из этой клинической ситуации. Что же нам удалось достичь к сентябрю 2014 г., какие именно задачи удалось решить на фоне лечения у данного пациента:

1. Отсутствие приступов стенокардии. Пациент прекрасно переносит умеренные и интенсивные физические нагрузки. Доказательством этого являются результаты ежегодно проводимого суточного мониторирования ЭКГ и велоэргометрической пробы (на нагрузке в 180 Вт с достижением максимальной ЧСС – пробы отрицательные).
2. Достигнуты целевые уровни АД, ЧСС, ОХС, ХС ЛПНП, ТГ. Пациент постоянно принимает розувастатин (Мертенил) 20 мг/сут, АСК (Аспирин-кардио) в дозе 100 мг, периодически небиволол (Небилет) в дозе 5 мг/сут. Самым трудным оказалось убедить пациента, молодого, прекрасно себя чувствующего, забывшего о болезни и операции, в постоянном приеме статинов и АСК. Приходилось многократно беседовать с ним и приводить аргументированные доводы о необходимости медикаментозной терапии.

Какой прогноз мог ожидать данного молодого человека без соответствующего лечения? Приведу существующие статистические данные. У всех мужчин к 40 годам и у всех женщин к 50 годам с семейной гиперхолестеринемией в отсутствие лечения разовьются те или иные проявления ИБС. Половина мужчин до 50 лет и половина женщин до 60 лет перенесут ОИМ. Именно у этой категории больных отмечается 100-кратный риск коронарной смерти в возрасте 20-40 лет. Только 20% мужчин смогут дожить до 70-летнего возраста. Однако сегодня с помощью современных статинов существенно можно улучшить прогноз у этой категории пациентов [8].

Применение статинов при остром коронарном синдроме

Особого внимания с моей точки зрения заслуживает роль статинов в лечении пациентов с ОКС, при котором в самой драматической форме воплощаются серьезные и опасные проявления атеротромбоза. Рассмотрим табл. 3, где представлены сведения из американского регистра ОКС за 2005 г [36].

Все пациенты (n=19537) были разделены на четыре группы, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести ОКС, коморбидной патологии и факторам риска. Различия между группами касались лишь одного факта – получал ли больной до ОКС какой-нибудь статин, получал ли он статин в стационаре или вообще не получал ни до больницы, ни в самой больнице. Обратим внимание на самую важную конечную точку – смертность в течение 30 сут. Оказалось, что больной, которому да-

Таблица 3. Применение статинов при ОКС и частота осложнений [36]

Осложнения в стационаре	Статины до и во время госпитализации	Статины только до госпитализации	p	Никогда не принимали статины	Статины только в стационаре	p
Новый ИМ, %	7,0	6,1	>0,2	9,3	11,5	<0,001
Сердечная недостаточность, %	12,3	13,3	>0,2	19,0	10,1	<0,001
Отек легких, %	4,9	8,0	<0,01	8,5	4,0	<0,001
Кардиогенный шок, %	1,6	8,7	<0,001	6,5	2,5	<0,001
Остановка сердца, %	1,9	8,2	>0,001	7,5	3,4	<0,001
Инсульт, %	0,7	1,4	>0,05	1,3	0,9	<0,05
Смерть, %	2,1	11,6	<0,001	9,9	2,1	<0,001
Смерть, инсульт, ИМ, %	9,2	17,3	<0,001	17,9	13,5	<0,001

ИМ – инфаркт миокарда

вали статин в стационаре, имел низкий шанс погибнуть (2,1 %) по сравнению с таким же пациентом, который не получал статин в стационаре. Его шанс на летальный исход увеличивался почти в 5 раз (9,9%). Точно такие же цифры летальных исходов продемонстрированы у пациентов в зависимости от того, продолжал ли больной получать статин в стационаре, если он принимал его ранее, или нет. Если в стационаре пациенту в силу каких-то причин отменяли статин, риск смерти опять же увеличивался в 5 раз (с 2,1 до 11,6%). Примерно такие же данные по многим другим осложнениям представлены в табл. 3. Этот пример является важным аргументом способности плеiotропных эффектов статинов буквально за считанные недели снижать смертность и профилактировать серьезные ССО у пациентов с ОКС. Плеiotропные эффекты статинов делятся на кардиальные: антитромбоцитарный, антиаритмический, гипотензивный, эндотелиальный (стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек, подавление выработки эндотелина, синтеза металлопротеиназ) и т.д. и некардиальные: профилактика ишемических инсультов; снижение риска рака, остеопороза, тромбоза; противовоспалительный и иммуномоделирующий эффекты, используемые при лечении системных заболеваний соединительной ткани, ХОБЛ; растворение холестериновых камней и т. д. [37].

Выраженный антиаритмический эффект статинов, опять же, особенно отчетливо проявляется при ОИМ. По данным германского регистра (рис. 4) ОКС с подъемом сегмента ST было установлено, что при назначении больным с ОКС, с осложненным желудочковыми тахикардиями статинов в стационаре и продолжении лечения на первом году, в пять раз снижалась смертность по сравнению с такими же больными, но которые не получали статины (5,1 % против 25 %) [38].

Согласно Европейским рекомендациям по лечению пациентов с ОКС применение статинов в ранние сроки после госпитализации с целью снижения концентрации ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л считается обязательным

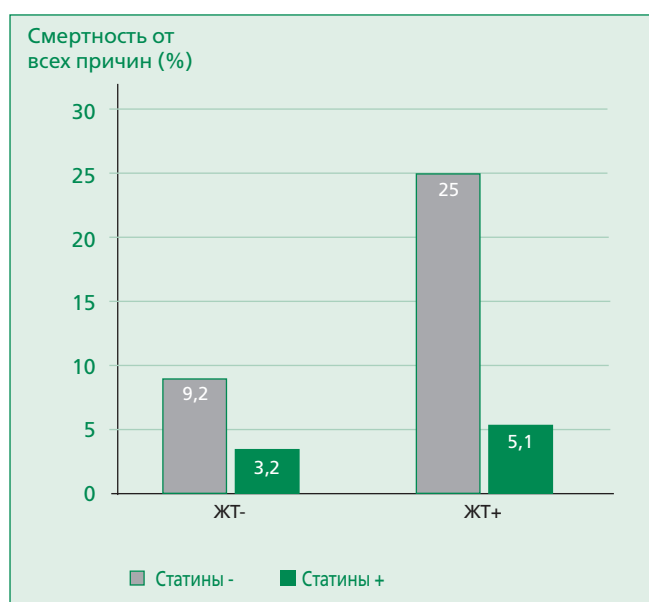


Рисунок 4. Роль статинов в сохранении жизни больных с ОКС, осложненным ЖТ, по данным Германского регистра [38]

ЖТ – желудочковая тахикардия

подходом к лечению: I класс при уровне доказательности В [39]. Применение статинов в высокой дозе в такой ситуации считается показанным независимо от исходной концентрации ХС, ХС ЛПНП, а прием статинов следует начинать в течение 1-4 дней после госпитализации. В ходе выполнения многоцентрового проспективного рандомизированного открытого исследования LUNAR [40] сравнивали эффективность влияния приема розувастатина 20 мг/сут или 40 мг/сут и эффективность влияния аторвастатина 80 мг/сут на концентрацию ХС ЛПНП у больных с ОКС в течение 12 нед. Среднее изменение концентрации ХС ЛПНП в целом в течение 6 и 12 нед терапии при использовании розувастатина 40 мг/сут было статистически значимо более выраженным, чем в случае применения аторвастатина 80 мг/сут (p=0,02). Выраженность снижения кон-

центрации ХС ЛПНП при использовании розувастатина 20 мг/сут была сходной с таковой при использовании аторвастатина 80 мг/сут. Через 6 и 12 нед терапии уровень ХС ЛПВП увеличивался во всех 3-х группах. По сравнению с приемом аторвастатина 80 мг/сут повышение концентрации ХС ЛПВП было статистически более выраженным при приеме розувастатина 20 мг/сут ($p < 0,05$) и 40 мг/сут ($p < 0,01$) через 2, 6 и 12 нед терапии. Таким образом, результаты исследования LUNAR показали, что у пациентов с ОКС прием розувастатина 40 мг/сут более эффективно снижал ХС ЛПНП и увеличивал ХС ЛПВП, чем аторвастатин 80 мг/сут. Кроме того, тяжелые нежелательные явления (НЯ) развились в группе аторвастатина 80 мг/сут, розувастатина 20 мг/сут и 40 мг/сут у 14,1, 10,5 и 8,7% больных, соответственно. В группах розувастатина 20 мг/сут, 40 мг/сут и аторвастатина 80 мг/сут частота стойкого прекращения приема исследуемого препарата достигала 3,7, 6,1 и 9,1%, что подтверждает высокую безопасность приема розувастатина по сравнению с аторвастатином [40]. Руководствуясь результатами данного исследования и соотношением эффективность/переносимость, я при лечении пациентов с ОКС предпочитаю назначать розувастатин 20 мг/сут.

На сегодняшний день только два статина – розувастатин 40 мг и аторвастатин 80 мг в исследованиях SATURN [41] доказали: 1) возможность регресса атеросклероза в коронарных артериях и 2) хороший профиль переносимости.

Подводя итог сказанному, хочется выразить в цифрах социальную значимость статинов в рамках первичной и вторичной профилактики атеросклероза, которая хорошо отражена в работах Grabowski [42]. Благодаря приему статинов в США удалось предотвратить более 40000 смертей в 2007 г.; более 61000 госпитализаций по поводу ИМ и 22000 госпитализаций по поводу инсульта в 2008 г., бремя экономических затрат на лечение данных нозологий уменьшилось на \$4,4 млрд и \$440 млн, соответственно. Другая социальная значимость статинов заключается в увеличении средней продолжительности жизни на 14,7 лет (по данным исследования WOSCOPS). Я думаю, что наши пациенты не отказались бы прожить дополнительно почти 15 лет, причем без инфарктов миокарда и инсультов.

Давайте теперь посмотрим, как часто назначаются столь эффективные, доказанные и безопасные лекарственные средства в реальной клинической практике. В крупном эпидемиологическом исследовании PURE анализировались данные о проведении вторичной профилактики ИБС у более 150000 человек. Частота использования статинов по данным этого исследования различается в 20 раз между странами с низким и высоким уровнем дохода [43]. Даже в странах с высоким уровнем доходов комбинация АСК и статина получа-

ли от половины до 2/3 больных, перенесших инсульт или инфаркт. Теперь возьмем данные по назначению статинов в Российской Федерации. Мне хочется привести результаты исследования ЛИС, или Люберецкого исследования смертности больных, перенесших ОИМ [44], т.е., цель исследования ЛИС – оценить, как лечатся больные перед инфарктом миокарда. В исследование были включены 1133 больных, госпитализированных в стационары Люберецкого района Московской области за период с 1 января 2005 г. по 31 декабря 2007 г., у которых при госпитализации подтвердился диагноз ОИМ (он был назван референсным). Согласно современным клиническим рекомендациям все пациенты должны были принимать статины, антиагреганты, и большая часть из них – β -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ. Оказалось, однако, что реальная частота использования данных препаратов была очень мала: статины получал каждый 50-й (2%), β -адреноблокаторы каждый пятый (21,4%), ингибиторы АПФ – каждый третий (35,3%), антиагреганты – 15%. Цифры говорят сами за себя. Как известно, наука обучает нас, что мы можем делать; руководства и клинические рекомендации говорят нам, что мы должны делать, а регистры отражают, что мы на самом деле делаем, то есть – как лечим наших пациентов. Мне бы хотелось привести данные регистра ПРОФИЛЬ, целью которого было оценить качество коррекции липидного обмена у больных ССЗ с высоким риском осложнений при наблюдении в специализированном медицинском центре [45]. Другими словами – как различается частота назначения статинов у пациентов, которые наблюдаются в обычных учреждениях здравоохранения и в специализированных медицинских центрах. Данный регистр показал, что больным, наблюдающимся в специализированном медицинском центре, статины назначаются существенно чаще, чем в практическом здравоохранении. Тем не менее, тактика назначения этих препаратов часто оказывается весьма далекой от той, которую предлагают современные клинические рекомендации. В первую очередь, это выражается в недостижении целевых уровней ХС ЛПНП (достигнуты лишь чуть более у 1/4 части больных).

Достижение целевых цифр ХС ЛПНП в этом регистре чаще ассоциировалось с использованием средних и высоких доз статинов, а также с применением розувастатина. [46]. Таким образом, проведенное исследование еще раз подтвердило актуальность проблемы назначения статинов и достижения целевых значений уровня липидов среди российской популяции пациентов. По данным О.М. Драпкиной, в Европе почти 90% нуждающихся пациентов получают статины, и из них 57% достигают целевого уровня, в России лишь 30% пациентов назначается статинотерапия, из них 8% достигают целевых значений липидов [17]. Лучше ситуация об-

стоит с пациентами, которые наблюдаются, как показали результаты регистра ПРОФИЛЬ, в специализированных медицинских центрах, так как им статины назначают существенно чаще (в 70% и 50% случаев), по сравнению с обычными учреждениями здравоохранения (в четверти случаев).

Одним из выходов из данной проблемы, помимо постоянного обучения практических врачей современным клиническим рекомендациям и способам их реального применения, а также обучения пациентов немедикаментозным методам лечения, является снижение стоимости терапии одновременно с достижением максимального липидснижающего эффекта на фоне приема небольшой дозы статина, и, соответственно, связанная с этим хорошая переносимость и безопасность лечения. Об этом свидетельствуют тенденции на рынке статинов, которые сложились к середине 2012 г., к этому моменту в мире объем продаж розувастатина превысил продажи аторвастатина [39]. Другим реальным способом снижения стоимости лечения может быть использование дженерических препаратов. В настоящее время на рынке Российской Федерации имеется несколько дженериков розувастатина: Мертенил, Тевастор, Роксера, Розулип, Акорта. Но мне бы хотелось акцентировать внимание читателей на Мертениле (компания «Гедеон Рихтер»), который стал не только первым дженерическим препаратом розувастатина и имеет исследования по фармакокинетической эквивалентности, соответствие стандартам GMP, но и исследования по терапевтической эквивалентности с оригинальным препаратом на российской популяции пациентов. В частности, в отечественном исследовании «СТРЕЛА» под руководством О.М. Драпкиной отмечено значимое снижение индекса жесткости, индексов аугментации и отражения, прирост амплитуды пульсовой волны (как отражение эндотелиальной дисфункции) на фоне лечения Мертенилом в дозе 20 мг/сут [47]. В последнее время получены убедительные результаты успешного применения данного дженерика у больных с ОКС. С.Р. Гиляревский и соавт. [48] отмечают, что использование Мертенила 20 мг/сут в течение 2 нед у госпитализированных больных с диагнозом ОКС позволило добиться выраженного снижения концентрации ХС ЛПНП на 46,3% от исходного уровня. Полученные данные в целом коррелировали с результатами исследования LUNAR, которые свидетельствуют о том, что приемлемой альтернативой стандартного интенсивного режима приема статинов, т.е. аторвастатина в дозе 80 мг, может быть прием розувастатина в дозе 20 мг/сут [48]. В работе В.С. Задонченко установлено, что добавление указанного дженерика в дозе 40 мг/сут к базисной терапии 78 больных с ОКС позволяет не только добиться существенных положительных сдвигов в липидном спектре крови, но и обеспечить улучшение показателей

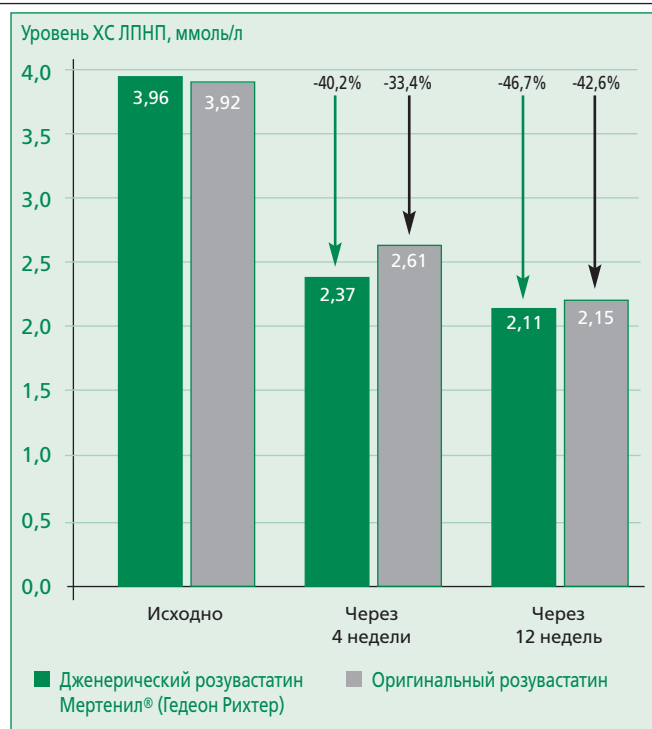


Рисунок 5. Динамика уровней ХС ЛПНП на фоне лечения дженерическим и оригинальным розувастатином в течение 12 нед (вторичная конечная точка) [51]

центральной гемодинамики и микроциркуляции [49]. Через 1 мес терапии пациенты, получавшие розувастатин, имели лучшую динамику структурно-функциональных параметров сердца, отражающую процесс обратного развития ремоделирования левого желудочка и показателей микроциркуляции по сравнению с больными, не принимавшими статины. При дополнительном назначении розувастатина по данным суточного мониторинга ЭКГ было выявлено уменьшение частоты эпизодов ишемии и их продолжительности, повышение антиаритмического эффекта проводимого лечения.

Основной целью исследования «40*40» под руководством А.В. Сусекова была оценка гиполипидемической эффективности, безопасности и переносимости Мертенила в дозе 40 мг/сут у больных с семейной гиперхолестеринемией, которые не достигали целевых уровней ХС ЛПНП на фоне текущей терапией статинами. При переводе пациентов на лечение данным препаратом (40 мг/сут) без титрования дозы достигнуто дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 22,4 %, в результате чего значительно увеличилось число пациентов с целевым уровнем ХС ЛПНП [50].

В белорусском сравнительном исследовании Мертенила и Крестора у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (60 пациентов) было доказано, что розувастатин (Мертенил, Гедеон Рихтер) при 12-недельном лечении у данной категории пациентов в суточной дозе 10 мг/сут сопоставим по клинко-лабораторной

эффективности с оригинальным розувастатином 10 мг/сут (уровни ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ и СРБ между группами статистически значимо не различались) при высокой комплаентности терапии. Через 12 нед лечения в группе дженерического розувастатина произошло снижение по сравнению с исходными значениями уровня ХС ЛПНП на 46,7%, а в группе оригинального препарата – на 42,6%. К концу периода наблюдения целевой уровень ХС ЛПНП в группе лечения дженериком был достигнут у 23 из 28 пациентов (82%), в группе лечения оригинальным розувастатином – у 20 из 28 (71%) (рис. 5) [51].

Заключение

Свою клиническую практику сегодня я не представляю без статинов, которые являются «стратегическими» препаратами для лечения больных с ИБС и дру-

гими клиническими вариантами атеросклероза, в том числе и асимптомными, которые способны снижать сердечно-сосудистую и общую смертность, замедлять ход естественного старения, связанного с атеросклерозом, облегчать его течение. Предпочтение, конечно, исходя из понятия эффективность/безопасность/стоимость, я отдаю розувастатину (Мертенилу). Перефразируя мысль известного российского кардиолога Г.Ф. Ланга о сердечных гликозидах, хочу закончить свою статью следующими словами: «Наше счастье, что мы имеем статины, без которых даже и не хотелось быть врачом, лечащим сердечные (атеросклеротические) болезни».

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* 2014;383(9921):999-1008.
- Brown M.S. and Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232:34-47.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
- Gelsinger C, Steinhagen-Thiessen E, Kassner U. Therapeutic potential of mipomersen in the management of familial hypercholesterolaemia. *Drugs* 2012;72(11):1445-55.
- Barter P.J., Caulfield M., Eriksson M. et al. for the ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-22.
- Rader D.J. Illuminating HDL – is it still a viable therapeutic target? *N Engl J Med* 2007;357:2180-3.
- Schwartz G.G., Olsson A.G., Abt M., et al. Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089-99.
- ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemia. *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
- Michael O'Riordan, New Cholesterol Guidelines Abandon LDL Targets. Available at: <http://www.medscape.com/viewarticle/814152>. Accessed by 19.10.2014.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
- Eliashevich SO. Rejection of the target values of LDL in primary and secondary prevention of atherosclerosis: the new American recommendations. Available at: http://www.internist.ru/articles/expert/expert_914.html. Accessed by 19/10/2014. Russian (Елиашевич С.О. Отказ от целевых значений уровня ЛПНП в первичной и вторичной профилактике атеросклероза: новые американские рекомендации. Доступно на: http://www.internist.ru/articles/expert/expert_914.html. Проверено 19.10.2014).
- Cheung B., Lauder I., Lau C., Kumana C. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:649-51.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
- Drapkina OM. Statins - the card cardiologist. *Consilium Medicum* 2012; (5): 28-31. Russian (Драпкина О.М. Статины – визитная карточка кардиолога. *Consilium Medicum* 2012; (5): 28-31).
- van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33: 2088-97.
- Savarese G, Costanzo P, Cleland JG et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 131-42.
- Drapkina OM. On the question of safety of statins. Review of data. *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (2): 143-8. Russian (Драпкина О.М. К вопросу о безопасности статинов. Обзор данных. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(2):143-8).
- Spyridopoulos I. Is telomerase a potential target for vascular rejuvenation? *Atherosclerosis* 2011;216:19-20.
- Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92: 152-60.
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
- Uholkina GB. Statins - past, present and future. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2013; 4: 199-204. Russian (Ухолкина Г.Б. Статины – прошлое, настоящее, будущее. *Русский Медицинский Журнал* 2013;4:199-204).
- National Guidelines for the efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Available at: <http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/effektivnost.pdf>. Accessed by 19/10/2014. Russian (Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Доступно на: <http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/effektivnost.pdf>. Проверено 19.10.2014).
- Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007;47(1):135-41.
- El-Serag HB, Johnson ML, Hachem C, Morgana RO. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in a large cohort of patients with diabetes. *Gastroenterology* 2009;136(5): 1601-8.
- Drapkina OM, Ashikhmin YI, Ivashkin VT Statins and liver: friend or foe? A Critical Review. *Serdtsse* 2011; 10 (1): 38-42. Russian (Драпкина О.М., Ашихмин Я.И., Ивашкин В.Т. Статины и печень: друзья или враги? Критический обзор. *Сердце* 2011; 10(1):38-42).
- Norris W, Paredes AH, Lewis JH. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008; 24(3):287-97.
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Drozdova L.Yu. Study of the effect ursodeoxycholic acid on the efficacy and safety of statin therapy in patients with liver disease, gallbladder and / or biliary tract (the RAKURS study). *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (2): 147-52. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю.. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014; 10(2):147-52).
- Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352(21): 2184-92.
- Boudreau DM, Yu O, Buist DS, Miglioretti DL. Statin use and prostate cancer risk in a large population-based setting. *Cancer Causes Control* 2008; 19(7):767-74.
- Neil A, Cooper J, Betteridge J et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008; 29(21):2625-33.
- Undela K et al. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 155:261-269.
- Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010; 375:735-42.
- Preiss D, Serbasai SR, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:2556-64.
- Abbas A, Milled J, Ramachandran S. Rosuvastatin and atorvastatin: comparative effects on glucose metabolism in non-diabetic patients with dyslipidaemia. *Clin Medicine Insight Endocrinol Diab* 2012; 5:13-30.
- Chiang CE, Wang KL. Statin, risk of diabetes and impacts on mortality: insight from Taiwan national health insurance database. *JACC* 2012; 59(13): E1657.
- Fonarow G. S., Right R. S., Spencer F. A. Et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005;96:611-6. .
- Aronov AM, Bubnov MG. Pleiotropic effects of statins on the present stage of their study (focus on atorvastatin). Part I. *Kardiosomatika* 2012; 3 (3): 55-69. Russian (Аронов А.М., Бубнова М.Г. Плейотропные эффекты статинов на современном этапе их изучения (фокус на atorvastatin). Часть I. *Кардиосоматика* 2012; 3 (3): 55-69).

38. Lorenz H., Junger C., Seidl K et al. Do statin influence the prognostic impact of non-sustained ventricular tachycardia after ST-elevation myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005; 26: 1078-85.
39. Gilyarevsky SR What is the selection of an optimal regimen of intensive statin therapy with evidence-based medicine? *Russian Journal of Medicine* 2013; 4: 220-4. Russian (Гиляревский С.Р. Что такое выбор оптимального режима интенсивной терапии статинами с позиций доказательной медицины? *Русский Медицинский Журнал* 2013; 4:220-4).
40. Pitt B., Loscalzo J., Moryak J. et al. Comparison of Lipid-Modifying Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome (from the Lunar Study). *Am J Cardiol* 2012; 109: 1239-46.
41. Nicholls S. J., Ballanyne C. M., Banter P. J. et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078-87.
42. Grabowski DC, et al. The large social value resulting from use of statins warrants steps to improve adherence and broaden treatment. *Health Affairs* 2012; 31(10):2276-85.
43. Yusuf S., Islam S., Chow C.K. et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): A prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378(9798): 1231-43.
44. Martsevich SYu, Ginsburg ML, Kutishenko NP, et al. The LIS study (Lubertsy study mortality in patients with acute myocardial infarction). Evaluation of drug therapy. Part 1: How patients are treated prior myocardial infarction, and how this affects mortality in the hospital. *Ration Pharmacother Cardiol* 2012, 8 (5): 681-4. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012;8(5): 681-4).
45. Martsevich SYu, Gaisenk OV, Tripkosh SG, et al. Observation in a specialized medical center and the quality of lipid-lowering therapy in patients with cardiovascular disease (according to the PROFIL register). *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (2): 133-7. Russian (Марцевич С.Ю., Гайсенков О.В., Трипкош С.Г., и др. Наблюдение в специализированном медицинском центре и качество гиполипидемической терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(2):133-7).
46. Martsevich SYu, Gaisenk OV Tripkosh SG, et al. Actual practice of prescribing statins and its dependence on the observation in a specialized medical center for patients with high risk of cardiovascular events (according to the PROFIL register). *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (4): 362-7. Russian (Марцевич С.Ю., Гайсенков О.В., Трипкош С.Г., и др. Реальная практика назначения статинов и ее зависимость от наблюдения в специализированном медицинском центре у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным регистра ПРОФИЛЬ). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(4):362-7).
47. Drapkina OM, Palatkin L, Zyatenkova E. Pleiotropic effects of statins. Effect on vascular stiffness. *Vrach* 2012; 9: 5-8. Russian (Драпкина О.М., Палаткина Л., Зятенкова Е. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов. *Врач* 2012; 9: 5-8).
48. Gilyarevsky SR, Orlov VA, Kuzmina IM, Baturina OV. Lipid-lowering effects of the use of intensive statin regimens in the treatment of patients with acute coronary syndrome: approaches to the choice of the drug and its dose. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 2012; 5 (4): 36-41. Russian (Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М., Батурина О.В. Гиполипидемические эффекты применения интенсивных режимов приема статинов при лечении больных с острым коронарным синдромом: подходы к выбору препарата и его дозы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2012; 5(4): 36-41).
49. Zadionchenko VS, Shehyan GG, Shahray NB, et al. Effect of rosuvastatin on lipid metabolism, microcirculation and central hemodynamics in patients with acute coronary syndrome. *Consilium Medicum* 2011; 13 (5): 3-10. Russian (Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Шахрай Н.Б., и др. Влияние розувастатина на липидный обмен, микроциркуляцию и показатели центральной гемодинамики у больных с острым коронарным синдромом. *Consilium Medicum* 2011; 13(5): 3-10).
50. Zubareva MY, Rozhkova TA, Amelyushkina VA, et al. Efficacy, safety and tolerability of rosuvastatin 40 mg daily in patients with very high cardiovascular risk with primary hypercholesterolemia. The results of the 24-week study, "40*40". *Farmateka* 2013;7 (260): 63-6. Russian (Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Амелиюшкина В.А., и др. Эффективность, безопасность и переносимость терапии розувастатином 40 мг/сут у больных очень высокого сердечно-сосудистого риска с первичной гиперхолестеринемией. Результаты 24-недельного исследования «40*40». *Фарматека* 2013;7(260):63-6).
51. Pistrum AM, Samokhodkina SV, Crater ML, Gumenuk AG. Comparative effectiveness and safety Mertenil® (rosuvastatin) in patients with hyperlipidemia. *Meditsinskie Novosti* 2013; 3: 51-6. Russian (Пристром А.М., Самоходкина С.В., Крейтер М.Л., Гуменюк А.Г. Сравнительная эффективность и безопасность Мертенила® (розувастатина) у пациентов с гиперлипидемией. *Медицинские новости* 2013;3:51-6).

Поступила: 17.09.2014

Принята в печать: 30.09.2014

Верификация диагноза осуществлялась на основании характерной клиники заболевания, данных ЭКГ и определения биомаркера некроза миокарда – тропонина I. В исследование включались пациенты, находящиеся на стационарном лечении с первых дней заболевания в Республиканском специализированном центре кардиологии (РСЦК) (n=31) и получающие стандартную базисную терапию Q-ОИМ, а также пациенты, впервые обратившиеся за медицинской помощью в поликлинику РСЦК на 7-10 сут после развития ИМ и не получавшие лечение статинами до момента включения в исследование (n=9). На 10-14 сут от начала заболевания проводилось исходное обследование, в ходе которого у всех больных определялся уровень основных фракций липидного спектра, активности печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ). Забор крови проводился из локтевой вены натощак после 12-ти часового голодания. Содержание общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП определяли ферментативным методом, АЛТ и АСТ – кинетическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе «Daytona» фирмы Randox (Великобритания) с помощью тест-систем фирмы Randox. Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ХС ЛПОНП}$. Верхней границей нормы АЛТ (у мужчин) принималось значение 40 ЕД/л, АСТ – 37 ЕД/л.

Критерием исключения являлось наличие у больных нарушений функции печени, сопровождающихся повышением уровня печеночных трансаминаз более чем в 3 раза от верхней границы нормы.

Всем больным после первичного обследования назначался розувастатин (Розулип, Egis, Венгрия) в фиксированной стартовой дозе 20 мг/сут. Через 1 мес применения розувастатина проводилось изучение влияния препарата на динамику показателей липидного спектра и уровень печеночных ферментов. По результатам анализа, учитывающего достижение целевых значений ХС ЛПНП и побочные эффекты, проводилась коррекция принимаемой дозы препарата в диапазоне от 10 до 40 мг/сут. Через 3 мес от начала лечения розувастатином (в т.ч. через 2 мес приема индивидуально подобранных доз) проводилась оценка динамики изучаемых показателей.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США) с использованием парного и непарного критерия t-Стьюдента. Материалы представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Значимыми считались изменения при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При исходном обследовании всех больных, включенных в исследование (n=40), уровень ОХ составил $214,4 \pm 47,3$ мг/дл, ТГ $208,9 \pm 101,2$ мг/сут, ХС ЛПВП

$42,2 \pm 8,1$ мг/дл, ХС ЛПНП $128,9 \pm 41,9$ мг/дл. При этом целевые значения последнего показателя наблюдались у 5 пациентов (12,5%) (у 3 пациентов, принимавших аторвастатин, и у 2 больных, не получавших гиполипидемические препараты). Согласно существующим рекомендациям [2] при вторичной профилактике у пациентов с ССЗ и/или сахарным диабетом медикаментозное лечение дислипидемии следует начинать сразу же, независимо от уровня ХС ЛПНП. Учитывая это, как уже указывалось выше, всем больным после исходного обследования был назначен розувастатин в фиксированной дозе 20 мг/сут. В течение первого месяца лечения у 5 пациентов (12,5%) из числа всех обследованных отмечалось появление побочных эффектов препарата. У 2 пациентов (5%) отмечалась аллергическая реакция в виде кожного зуда, что потребовало временной отмены препарата. После полной регрессии симптомов аллергии прием розувастатина был возобновлен в той же дозе. Однако, в связи с вновь появившимися жалобами, препарат был заменен на другой статин. У 3-х пациентов (7,5%) после приема розувастатина в течение 1 мес отмечалось повышение уровня АЛТ и АСТ более чем в 3 раза от исходного значения, в т.ч. у 1 пациента (2,5%) уровень печеночных трансаминаз увеличился более чем в 30 раз. В результате этого в последнем случае потребовалась полная отмена препарата, в двух других – уменьшение дозы розувастатина до 10 мг/сут. После исключения из дальнейшего анализа больных, прекративших прием препарата, участие в исследовании продолжили 37 пациентов. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Установлено, что к 10-14 сут от развития Q-ИМ 20 пациентов (54%) из числа лиц, продолживших участие в исследовании (n=37), с гиполипидемической целью исходно принимали аторвастатин в дозе $45,2 \pm 24,5$ мг/сут (от 10 до 80 мг/сут), 3 пациента (8,1%) – симvastатин в дозе $33,3 \pm 5,6$ мг/сут, 5 больных (13,5%) – розувастатин в дозе $15 \pm 5,7$ мг/сут (от 10-20 мг/сут). У 9 пациентов (24,3%) оценка липидного спектра проводилась без предшествующего приема статинов и других гиполипидемических препаратов (табл. 2).

В рекомендациях по лечению гиперлипидемии National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP III) подчеркивается существенная терапевтическая значимость гиполипидемической терапии у пациентов группы высокого риска. Основная цель терапии – это достижение целевого уровня ХС ЛПНП. У больных, перенесших ИМ, относящихся к группе пациентов с очень высоким суммарным кардиоваскулярным риском по шкале SCORE [2], согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2011) рекомендуется поддерживать весьма низкий целевой уровень ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (< 70

Таблица 1. Клиническая характеристика больных (n=40)

Показатель	Значение
Возраст, лет	52,4±9,9
Локализация ИМ, n (%)	
передний	16 (43,2)
задний	18 (48,7)
циркулярный	3 (8,1)
Артериальная гипертония, n (%)	27 (72,9)
Сахарный диабет, n (%)	7 (18,9)
Аневризма левого желудочка, n (%)	3 (8,1)

Таблица 2. Характер проводимой терапии на момент включения в исследование (n=37)

Препараты	Значение
Тромболизис, n (%)	6 (16,2)
Ангиопластика (стентирование коронарных артерий), n (%)	13 (35,1)
β-адреноблокаторы, n (%)	37 (100)
Антагонисты кальция, n (%)	6 (16,2)
Ингибиторы АПФ, n (%)	14 (37,8)
Блокаторы рецепторов ангиотензина II, n (%)	15 (40,5)
Нитраты, n (%)	10 (27)
Статины, n (%):	
• аторвастатин	20 (54,1)
• симвастатин	3 (8,1)
• розувастатин	5 (13,5)
• без статинов	9 (24,3)
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	33 (89,2)
Клопидогрел, n (%)	32 (86,5)

мг/дл). В случае, когда целевой уровень ХС ЛПНП не может быть достигнут, рекомендуется его снижение на 50% и более от исходного значения. К сожалению, ряд применяемых препаратов позволяет снизить уровень ХС ЛПНП лишь на 30-35%, в результате чего многие пациенты не достигают целевых показателей в соответствии с NCEP ATP III. Именно розувастатин наиболее эффективен в этом отношении у большинства пациентов по сравнению с другими статинами [3]. Данный факт, воз-

можно, объясняется тем, что молекула розувастатина гидрофильнее молекул других статинов, высокоселективна к мембранам гепатоцитов и оказывает гораздо более выраженное ингибирующее влияние на синтез ХС ЛПНП, чем другие препараты данной группы [4]. Как видно из табл. 3, прием розувастатина в суточной дозе 20 мг/сут в течение 1 мес обеспечил достоверное снижение уровня ОХ на 21,4% ($p=0,0001$), ХС ЛПНП на 32,1% ($p=0,0001$). Целевые значения ХС ЛПНП были достигнуты у 59,5% ($n=22$) больных, в т.ч. у 18 пациентов (48,6%) уровень данного показателя не превышал 70 мг/дл, а у 4-х больных (10,8%) прием препарата обеспечивал снижение ХС ЛПНП на 50% и более от исходного значения.

В течение первого месяца приема розувастатина отмечалось уменьшение уровня активности печеночных ферментов (за исключением 7,5% пациентов), наблюдаемого при исходном обследовании. Средние значения АЛТ снизились на 19,6%, АЛТ – на 22,5%, при этом динамика последнего показателя имела значимый характер ($p=0,02$). Как указывалось в ранее опубликованных работах [5], подобная тенденция объяснялась тем, что большая часть пациентов к моменту первичного обследования уже находилась на приеме статинов, и уровень печеночных трансаминаз в данной группе был выше, чем у пациентов без предшествующего приема статинов. После приема 20 мг/сут розувастатина в течение месяца средний уровень печеночных ферментов в обеих группах уже не имел значимых различий и не превышал нормативные значения (за исключением 3-х больных). Как указывалось выше, прием стартовой дозы препарата позволил достичь целевых значений ХС ЛПНП лишь у чуть более половины больных. В тех случаях, когда назначение статина не позволяет достичь целевых уровней ХС ЛПНП, можно увеличить его дозу. Однако, как известно, повышение дозы в 2,4 и 8 раз не приводит к пропорциональному снижению ХС ЛПНП [6]. После оценки результатов приема розувастатина в течение 1 мес была проведена коррекция индивидуальных доз препарата. 19 пациентов (51,3%) продолжили прием розувастатина в дозе 20

Таблица 3. Динамика уровня липидов и печеночных ферментов в результате приема розувастатина в течение 3-х мес

Показатели	Исходно	Через 1 мес	Δ%	Через 3 мес	Δ%
ОХ, мг/дл	206,2±58,2	162,1±46,6***	-21,4	163,21±45,1***	-20,8
ТГ, мг/дл	187,4±91,4	160,03±86,8	-14,6	152,6±86,7	-18,5
ХС ЛПВП, мг/дл	36,9±7,8	38,7±8,03	+4,9	41,7±7,6	+13,01
ХС ЛПНП, мг/дл	130,7±46,7	88,7±34,8***	-32,3	74,4±10,6***	-43,1
АЛТ, ЕД/л	47,5±29,4	38,4±16,9	-19,6	35,5±19,1*	-25,3
АСТ, ЕД/л	34,05±16,7	26,4±9,02*	-22,5	25,2±7,6**	-26

* $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ по сравнению с исходным значением
Здесь и далее: ОХ – общий холестерин; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; АЛТ – аланиновая трансаминаза; АСТ – аспарагиновая трансаминаза

Таблица 4. Динамика уровня липидов и печеночных ферментов в сравниваемых группах больных

Показатели	I группа (n=9)			II группа (n=20)		
	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес	Исходно	Через 1 мес	Через 3 мес
ОХ, мг/дл	230,5±52,7	147,2±22,8*	156,3±15,7*	207,9±57,3	162,1±54,6*	165,3±36,8*
ТГ, мг/дл	252,4±126,3	158,6±88,8	160,6±64,8	172,3±60,7†	164,6±92,3	161,9±74,3
ХС ЛПВП, мг/дл	38,9±5,3	38,4±6,3	40,7±5,9	36,5±7,9	35,3±7,0	39,3±5,3
ХС ЛПНП, мг/дл	140,6±47,6	78,3±19,5*	72,4±9,2*	137,1±49,5	93,5±40,6*	70,1±7,5*
АЛТ, ЕД/л	33,3±12,1	41,4±12,1	36,2±15,4	51,5±31,3	35,4±12,4*	30,8±9,9*
АСТ, ЕД/л	23,9±5,6	28,7±5,9*	24,9±4,9	38,5±16,1†	24,4±5,5*	24,3±7,9*

I группа – больные, не принимавшие гиполипидемические препараты к моменту первичного обследования
 II группа – больные, принимавшие аторвастатин (от 10 до 80 мг/сут) к моменту первичного обследования
 *p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же группе; †p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в противоположной группе

мг/сут. У 18,9% больных (n=7) доза препарата была уменьшена до 10 мг/сут (из-за развития побочных реакций или чрезмерного снижения уровня ХС ЛПНП). Стремление достичь целевых значений ХС ЛПНП потребовало дальнейшего увеличения дозы розувастатина до 30 мг/сут у 8 пациентов (21,6%) и до 40 мг/сут у 3 пациентов (8,1%).

После 2-х месячной коррекции дислипидемии розувастатином в индивидуально подобранных дозах (к 3-му мес наблюдения) отмечалось не только сохранение уже достигнутых средних значений, но и дальнейшая динамика по снижению уровня показателей липидного спектра. Средний уровень ОХ по сравнению с исходными значениями снизился на 20,8% (206,2±58,2 против 163,21±45,1 мг/дл; p=0,001), ХС ЛПНП – на 43,1% (130,7±46,7 против 74,4±10,6 мг/дл; p=0,0001). Целевые значения ХС ЛПНП были достигнуты у 91,9% больных (n=34), в то время как после первого месяца лечения желаемые результаты отмечались лишь у 59,4% (n=22) пациентов ($\chi^2=10,57$; p=0,0011). У 21 пациента (56,7%) уровень ХС ЛПНП не превышал 70 мг/дл и еще у 13 больных (35,1%) снизился на 50% и более от исходного значения. Следует отметить, что после 3-х мес приема розувастатина наблюдалось значимое увеличение уровня ХС ЛПВП на 13% (36,9±7,8 против 41,7±7,6; p=0,01), в то время как после месяца терапии – лишь на 4,9% (36,9±7,8 против 38,7±8,03; p=0,3). Полученные данные согласуются с результатами исследования STELLAR, в котором при лечении розувастатином в дозе 10-40 мг/сут в течение 6-ти нед отмечалось повышение уровня ХСЛПВП на 8-11% [7]. Средний уровень печеночных трансаминаз после 3-х мес приема розувастатина оставался в пределах нормы, имея меньшие значения, чем на момент включения в исследование. Так, разница по АЛТ составила -25,3% (47,5±29,4 против 35,5±19,0; p=0,05), по АСТ -26,1% (34,05±16,7 против 25,2±7,6; p=0,007). Не следует забывать, что данные результаты являются средними значениями в изучаемой группе. Как уже указывалось выше, 75,7%

больных на момент включения в исследование уже находились на приеме статинов.

Для оценки собственной гиполипидемической эффективности розувастатина был проведен сравнительный анализ (табл. 4) динамики уровня липидов, АЛТ и АСТ в течение 3-х мес лечения в группах больных, не принимавших гиполипидемические препараты (I группа, n=9) и пациентов, начавших прием аторвастатина в дозе 45,2±24,5 мг/сут (от 10 до 80 мг/сут) к моменту первичного обследования (II группа, n=20).

Как видно из табл. 4, сравниваемые группы при исходном обследовании были относительно сопоставимы, существенно отличаясь друг от друга лишь по уровню ТГ (252,4±126,3 против 172,3±60,7; p=0,03) и активности АСТ (23,9±5,6 против 38,5±16,1; p=0,01). Прием фиксированной дозы Розулипа (20 мг/сут) в течение месяца привел к относительной сбалансированности всех изучаемых показателей. При том, что уровни ОХ и ХС ЛПНП в обеих группах достоверно снизились по сравнению с исходными значениями, степень их снижения была различной. Так уровень ОХ в I группе через месяц лечения уменьшился на 36,1%, в то время как во II группе степень его снижения достигла 22,1%. Динамическое уменьшение уровня ХС ЛПНП в I группе достигло 44,3%, во II группе – 31,8%, не достигая при этом достоверных различий. К 3 мес терапии на фоне индивидуально подобранных доз розувастатина уровень последнего показателя снизился уже на 48,5% и 48,9% в I и II группах, соответственно. Относительная кумуляция эффекта к 3 мес лечения наблюдалась также по влиянию препарата на уровень ХС ЛПВП, увеличивая его средние значения по сравнению с исходными на 2,8% в I группе и на 7,7% во II группе. Следует полагать, что «истинная» гиполипидемическая эффективность розувастатина, принимаемого в течение 1 мес в дозе 20 мг/сут, проявляется в снижении уровня ОХ на 36,1%, ТГ – на 37,2% и ХС ЛПНП – на 44,3%. Коррекция принимаемых доз препарата в диапазоне от 10 до 40 мг/сут с учетом индивидуальной чувствительности усиливает эффективность

Таблица 5. Гиполипидемическая эффективность различных доз розувастатина

Показатели	1 группа (n=7)		2 группа (n=19)		3 группа (n=11)	
	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 1 мес	Через 3 мес
ОХ, мг/дл	155,4±50,4	214,5±70,5	160,8±36,5	160,6±45,3	175,1±65,6	158,6±28,8 [†]
ТГ, мг/дл	183,0±82,3	201,6±82,4	142,4±74,5	158,5±72,2	180,8±118,7	127,3±45,4 [†]
ХС ЛПВП, мг/дл	38,6±8,5	40,2±8,1	37,9±7,0	37,4±6,8	40,2±10,9	42,3±8,3
ХС ЛПНП, мг/дл	83,0±43,4	66,0±8,3	88,1±29,9	71,2±8,6**	99,5±42,9	71,5±4,2
АЛТ, ЕД/л	34,2±12,4	49,3±35,7	37,8±12,9	35,3±14,9	41,6±25,3	33,7±9,5
АСТ, ЕД/л	23,7±8,7	27,3±13,6	26,1±5,8	25,5±8,2	28,7±5,3	25,2±3,8

1 группа – больные, продолжившие после 1-го мес. лечения прием розувастатина в дозе 10 мг/сут
2 группа – больные, продолжившие прием розувастатина в дозе 20 мг/сут и 3 группа – больные, продолжившие прием розувастатина в дозе 30-40 мг/сут
**p<0,01 по сравнению со значением через 1 мес в той же группе; †p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в 1-й группе

его влияния на наиболее атерогенные фракции липидного спектра.

Для характеристики гиполипидемической эффективности различных доз розувастатина пациенты были разделены на 3 группы (табл. 5). 1-ю группу составили больные (n=7), которым после оценки эффективности приема 20 мг розувастатина в течение 1 мес доза препарата по различным причинам, описанным выше, была уменьшена до 10 мг/сут. 2-ю группу образовали больные (n=19), продолжившие прием первоначально назначенной дозы препарата (20 мг/сут). В состав 3-й группы (n=11) вошли пациенты, у которых стартовая доза препарата не оказала должного эффекта, в связи с чем им потребовалось увеличение индивидуально принимаемых доз розувастатина до 30-40 мг/сут.

К 3 мес лечения у пациентов 1-й группы после уменьшения дозы розувастатина с 20 до 10 мг/сут отмечалось относительное повышение среднего уровня ОХ и ТГ, не достигшее, однако, уровня статистической значимости, но существенно отличающееся от аналогичных показателей 3-й группы (p<0,05). Несмотря на то, что по мере увеличения времени приема розувастатина (3 мес) отмечались положительные изменения всех изучаемых показателей, достоверная разница наблюдалась лишь по ХС ЛПНП (p<0,01) среди пациентов 2-й группы. Как и при лечении другими статинами, при приеме розувастатина серьезные побочные эффекты, включающие патологические изменения печени и ске-

летных мышц, встречаются редко. Их риск повышается при назначении больших доз и при сочетании с препаратами, которые имеют общие пути метаболизма [8]. В обследованной группе больных побочные эффекты отмечались лишь в течение первого месяца приема розувастатина. По истечении 3-х мес терапии новых случаев развития побочных реакций не наблюдалось.

Заключение

Прием розувастатина в дозе 20 мг/сут в течение 1 мес у пациентов с острым Q-ИМ обеспечивал значимое снижение уровня ХС ЛПНП на 21,4%, при этом целевые значения данного показателя были достигнуты у 59,5% больных. Коррекция дозы розувастатина требовалась из-за развития побочных реакций или чрезмерного снижения или недостижения целевых уровней ХС ЛПНП. Прием розувастатина в индивидуально подобранных дозах от 10 до 40 мг/сут обеспечивал достижение целевых значений ХС ЛПНП к концу третьего месяца лечения у большинства больных. Побочные эффекты после первого месяца приема розувастатина отмечены у 12,5% больных, однако коррекция доз позволила в большинстве случаев избежать отмены препарата.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Atroschenko E.S. Statins and coronary heart disease. Minsk: OOO Belprint; 2007. Russian (Атрошенко Е.С. Статины и коронарная болезнь сердца. Минск: ООО «Белпринт»; 2007).
- National guidelines for cardiovascular prevention. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2011; 10 (6) suppl 2: 3-64. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2011; 10 (6) приложение 2: 3-64).
- La Rosa J.C. Low-density lipoprotein cholesterol reduction: the end is more important than the means. Am J Cardiol 2007;100:240-2.
- Shepherd J., Hunninghake D.B., Stein E.A. et al. Safety of rosuvastatin. Am J Cardiol 2004;94:882-8.
- Zakirov NU, Kevorkova YG, Sayfiddinova NB, Kurbanov RD. Efficacy and safety of receiving 20 mg Rozulipa for 1 month in patients after Q-wave myocardial infarction. Meditsinskiy Zhurnal Uzbekistana 2013; 6: 51-5. Russian (Закиров Н.У., Кеворкова Ю.Г., Сайфиддинова Н.Б., Курбанов Р.Д. Эффективность и безопасность приема 20 мг Розулипа в течение 1 месяца у больных, перенесших Q-волновой инфаркт миокарда. Медицинский Журнал Узбекистана 2013; 6: 51-5).
- Sergienko IV. Tactics of treatment after failure of statin monotherapy. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2011; 10 (4): 110-6. Russian (Сергиенко И.В. Тактика лечения при неэффективности монотерапии статинами. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2011; 10 (4): 110-6).
- Deedwania P.C., Hunninghake D.B., Bays H.E., Jones P.H., Cain V.A., Blasetto J.W., STELLAR Study Group. Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome. Am J Cardiol 2005;95:360-6.
- Rubba P., Marotta G., Gentile M. Efficacy and safety of rosuvastatin in the management of dyslipidemia. Vasc Health Risk Manag 2009; 5: 343-52.

Поступила: 12.10.2014

Принята в печать: 13.10.2014

СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

НОВОСТИ ОЧЕРЕДНОГО КОНГРЕССА ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (БАРСЕЛОНА, 2014): ОПРАВДАВШИЕСЯ И НЕ ОПРАВДАВШИЕСЯ НАДЕЖДЫ

С.Ю. Марцевич*, Н.П. Кутишенко

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Освещаются новости конгресса Европейского общества кардиологов (Барселона, 2014). Обсуждаются результаты последних контролируемых клинических исследований, новые клинические рекомендации и данные регистров, представленные на конгрессе.

Ключевые слова: Европейское общество кардиологов, клинические рекомендации, клинические исследования, регистр.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):530-533

News from the annual Congress of European Society of Cardiology (Barcelona 2014): realized and unrealized expectations

S.Y. Martsevich*, N.P. Kutishenko

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

News from Congress of the European Society of Cardiology (Barcelona, 2014) is highlighted. Results of recent controlled clinical trials, new clinical recommendations and registers data that were presented at the Congress are discussed.

Key words: European Society of Cardiology, clinical guidelines, clinical trials, register.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):530-533

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smartsevich@gnicpm.ru

С 30 августа по 3 сентября 2014 г. в городе Барселона (Испания) проходил очередной ежегодный конгресс Европейского Общества Кардиологов (ЕОК), собравший рекордное количество участников (30 331 человек). Как всегда, на конгрессе были представлены результаты только что закончившихся исследований, как контролируемых, так и наблюдательных (выполненных, в первую очередь, в рамках проводящихся медицинских регистров). Кроме того, на конгрессе был представлен целый ряд недавно принятых Обществом клинических рекомендаций (КР).

Результаты контролируемых клинических исследований

На конгрессе были доложены результаты целого ряда недавно закончившихся контролируемых клинических исследований (ККИ), многие из которых с нетерпением ожидалось как учеными, так и практическим врачами. В последнее время стало привычным, что многие ККИ не подтверждают заложенной в них гипотезы и дают отрицательный результат в отношении изучавшегося метода лечения или конкретного препарата. Про-

шедший конгресс в целом не стал исключением, однако несколько ККИ продемонстрировали результат лучше ожидаемого, что вселяет оптимизм в отношении появления новых эффективных лекарств и подходов к лечению.

Пожалуй, больше всего впечатлили результаты исследования PARADIGM-HF, в котором у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) сравнивали отдаленную эффективность нового препарата, представляющего собой сочетание блокатора рецептора ангиотензина и ингибитора неприлизина (пока не имеющего коммерческого названия и использовавшегося под кодом LCZ696) и традиционно применяемого ингибитора АПФ эналаприла. LCZ696 обладает способностью одновременно блокировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и повышать уровень эндогенных вазодилаторов [angiotensin receptor blocker and neprilysin inhibitor (ARNI)]. В исследование включили 8442 больных ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (2-4 класса по классификации NYHA). Первичной конечной точкой была смерть или госпитализация по поводу ухудшения течения ХСН. Исследование показало, что LCZ696 на 20% снижал вероятность неблагоприятного исхода заболевания по сравнению с эналаприлом, причем это различие имело высокую статистическую значимость. Авторы исследования полагают, что LCZ696 и подоб-

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., проф., руководитель
отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., зав. лабораторией
фармакоэпидемиологических исследований того же отдела

ные ему препараты могут вскоре заменить ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина в лечении больных ХСН. Следует заметить, что в течение многих лет попытки создать новые лекарства для лечения ХСН заканчивались неудачно, поэтому появление принципиально нового препарата, доказавшего влияние на «жесткие» конечные точки, является большим событием в кардиологии.

Определенный прогресс наметился в гипопишемической терапии больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Ретроспективный анализ исследования ODYSSEY LONG TERM показал, что алирокумаб, представляющий собой человеческие моноклональные антитела, относящийся к новому классу гипопишемических препаратов (ингибиторы PCSK9), снижал вероятность сердечно-сосудистых осложнений (сердечной смерти, нефатального инфаркта миокарда, фатального или нефатального мозгового инсульта, нестабильной стенокардии). Три дополнительных исследования, выполненные в рамках исследования ODYSSEY, продемонстрировали выраженную гипопишемическую активность алирокумаба: частота достижения целевых цифр холестерина липопротеинов низкой плотности (менее 1,8 ммоль/л) у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений достигала 70% и более.

Другой новый гипопишемический препарат, дарапладиб, являющийся прямым ингибитором липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A₂, в крупном международном исследовании SOLID-TIMI 52 (13026 больных, госпитализированных в течение последних 30 дней по поводу острого коронарного синдрома), длившемся в среднем 2,5 лет, никак не повлиял на вероятность возникновения первичной конечной точки (смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда или неотложная реваскуляризация по поводу ишемии миокарда). Это уже второе крупное исследование, не выявившее положительного эффекта дарапладиба, что ставит под сомнение перспективы дальнейшего использования этого препарата.

Полное разочарование принесли результаты исследования SIGNIFY. В это ККИ были включены более 19 тысяч больных со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС), с исходной частотой сердечных сокращений (ЧСС) более 70 ударов в мин, не имеющих признаков сердечной недостаточности. Этим больным к стандартной терапии добавляли либо плацебо, либо ивабрадин, блокатор I_f-рецепторов, обладающий специфическим действием на синусовый узел и способный за счет этого уменьшать ЧСС. Стратегия лечения больных ИБС длительное время в значительной степени строилась на том, что повышенная ЧСС является одним из факторов риска неблагоприятного прогноза ИБС, соответственно, препараты, уменьшающие

ЧСС, рассматривались как одни из основных в лечении этого заболевания. Благоприятное влияние бета-адреноблокаторов (ББ) на исходы ИБС подтверждало эту точку зрения. Однако, справедливости ради, надо отметить, что это действие ББ было доказано лишь для больных, перенесших инфаркт миокарда или имеющих признаки сердечной недостаточности. Никаких реальных доказательств влияния ББ на прогноз жизни у больных неосложненной ИБС на сегодняшний день не существует.

В ранее проводившихся ККИ, изучавших влияние препарата на отдаленные исходы ИБС, ивабрадин продемонстрировал довольно скромные результаты: отсутствие влияния на первичную конечную точку в исследовании BEAUTIFUL (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация по поводу острого инфаркта миокарда или сердечной недостаточности), достоверное влияние на таковую в исследовании SHIFT у больных с ИБС и сердечной недостаточностью (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ухудшения сердечной недостаточности), которое, правда, было обусловлено влиянием на второй компонент этой конечной точки (частоту госпитализаций), а не на показатель смертности.

В исследовании SIGNIFY ивабрадин, назначаемый в дозах 5-10 мг 2 раза в день, несмотря на вызываемое им существенное уменьшение ЧСС, не оказал никакого влияния на вероятность возникновения первичной конечной точки – сердечно-сосудистой смерти или нефатального инфаркта миокарда. В подгруппе больных с типичной стенокардией напряжения (их было более половины) ивабрадин проявлял отчетливое антиангинальное действие, однако и здесь не показал положительного влияния на исход заболевания. Более того, в этой подгруппе ивабрадин достоверно увеличивал (по сравнению с плацебо) риск возникновения первичной конечной точки ($p=0,018$).

Побочные действия ивабрадина в исследовании SIGNIFY в целом были типичными для этого препарата, однако, неожиданно было выявлено достоверное увеличение вероятности возникновения фибрилляции предсердий (ФП) среди больных, получавших ивабрадин.

Неудачный в отношении ивабрадина результат исследования SIGNIFY активно обсуждался на конгрессе, высказывались самые разнообразные точки зрения, вплоть до утверждения, что сама гипотеза о необходимости снижения ЧСС у больных стабильной ИБС неверна. Если это так, то ставится под сомнение и необходимость назначения ББ у больных с неосложненной ИБС (хотя все современные клинические рекомендации рассматривают ББ как препараты первого ряда у таких больных). Нельзя исключить, однако, что полученный в отношении ивабрадина результат объ-

ясняется спецификой действия самого препарата (возможно, его побочных действий), а не порочностью гипотезы снижения ЧСС.

Исследование ATLANTIC затронуло проблему, крайне важную практически – целесообразность усиления догоспитальной антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме. Оглашению результатов исследования предшествовала оживленная дискуссия о необходимости догоспитального применения P2Y₁₂-ингибиторов при остром коронарном синдроме. Мнения участников этой дискуссии были прямо противоположны. Многие говорили о том, что исследование ATLANTIC внесет ясность в эту проблему. В это исследование были включены 1862 больных с развивающимся острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST сроком менее 6 час. С помощью рандомизации больные были разделены на 2 группы: одной на амбулаторном этапе был назначен тикагрелор в нагрузочной дозе 180 мг в дополнение к аспирину, другая группа получала плацебо на амбулаторном этапе, нагрузочную дозу тикагрелора в 180 мг давали только в клинике. В последующем все больные получали тикагрелор по 90 мг/д в течение 30 дней.

Анализ результатов не выявил различий в частоте развития комбинированных первичных конечных точек между двумя группами больных. Не было различий и в побочных действиях препаратов. При анализе по вторичным конечным точкам была отмечена более низкая частота тромбозов стента в первые 30 дней в группе, получавшей тикагрелор на догоспитальном этапе. Основной вывод исследования звучал не очень обнадеживающе: догоспитальное применение тикагрелора безопасно, но не увеличивает вероятности реперфузии перед проведением коронарной ангиопластики.

Сложный протокол исследования, большое число компонентов конечных точек, проведение дополнительного анализа по вторичным конечным точкам (правда, предусмотренного заранее) создают почву для неоднозначной трактовки результатов этого исследования (спонсированного компанией-производителем тикагрелора). Поэтому есть все основания полагать, что начатая дискуссия о целесообразности догоспитального назначения P2Y₁₂-ингибиторов на этом не закончится.

В исследовании X-VeRT включили 1504 больных ФП, которым планировалось проведение фармакологической или электрической кардиоверсии. С помощью рандомизации их разделили на 2 группы: одной назначали ривароксабан в дозе 20 мг, другой – варфарин. Дополнительно больные были разделены на подгруппы в зависимости от сроков проведения кардиоверсии (ранняя или отсроченная). Компонентами первичной комбинированной конечной точки были: инсульт или транзиторная ишемическая атака, периферическая тромбоэмболия, инфаркт миокарда, сердечно-сосу-

дистая смерть. При рано проведенной кардиоверсии первичная конечная точка зарегистрирована у 0,71% больных в группе ривароксабана и у 1,02% больных – в группе варфарина. При отсроченной кардиоверсии первичная конечная точка зарегистрирована у 0,24% больных в группе ривароксабана и у 0,93% больных в группе варфарина. Не было выявлено различий в безопасности терапии в зависимости от сроков лечения и использованного антикоагулянта. Авторы исследования сделали вывод о том, что ривароксабан не уступает в эффективности и безопасности варфарину при необходимости предотвращения тромбозов во время и после проведения кардиоверсии, при этом применение ривароксабана может предоставить возможность проведения этой процедуры в более ранние сроки.

В исследовании COPPS-2 больным, которым проводилось хирургическое вмешательство на сердце, периоперативное назначение колхицина не повлияло на вероятность возникновения после операции ФП или появления перикардального/плеврального выпота. Кроме того, колхицин достаточно часто давал побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Все это позволило исследователям сделать вывод о том, что профилактическое назначение колхицина для предотвращения постперикардитомического синдрома не оправдано, целесообразно назначать его лишь при наличии конкретных клинических показаний.

Новые клинические рекомендации

В первую очередь надо отметить клинические рекомендации ЕОК по реваскуляризации миокарда, существенно изменившиеся по сравнению с предыдущей версией, в основном под влиянием результатов исследования SYNTAX [стали доступны данные 5-летнего наблюдения, не выявившие различий в смертности в большинстве подгрупп больных ИБС, которым проводили коронарное шунтирование (КШ) или выполняли чрескожную коронарную ангиопластику (ЧКВ) со стентированием]. Также стали доступны отдаленные результаты наблюдения за больными, которым были установлены новые виды стентов. В новых КР ЧКВ рассматриваются как эквивалент КШ в целом ряде клинических ситуаций, где ранее отдавалось предпочтение КШ. Важно, что в этих КР подробно рассматривается медикаментозная терапия, которая должна быть назначена после процедур реваскуляризации.

В КР по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) определена важность мультидисциплинарного подхода к данному заболеванию, включающего современные технологии визуализации сердца, генетического тестирования, интервенционных вмешательств, установки имплантируемых устройств и фармакотерапии. В КР по диагностике и лечению заболеваний аорты впервые в одном документе ком-

плексно рассматриваются острые и хронические заболевания грудного и брюшного отделов аорты. Данные КР как бы заполнили собой нишу между большим количеством существующих европейских рекомендаций по ведению пациентов с различными заболеваниями сердца и заболеваниями периферических артерий. Спектр заболеваний аорты, включенных в данный документ, достаточно широк, что также свидетельствует о его своевременности и важности. КР по острой эмболии легочной артерии объединили результаты последних исследований в данной области и, в первую очередь, касающихся использования новых антикоагулянтов, как в остром периоде, так и для предупреждения повторных эмболий. Очень важные рекомендации, касающиеся ведения пациентов, для которых наличие сердечно-сосудистых заболеваний может стать причиной осложнений во время несердечных оперативных вмешательств, были подготовлены ЕОК совместно с Европейским Обществом Анестезиологов с привлечением ряда Ассоциаций, Советов и Рабочих групп ЕОК.

Регистры

Уже второй год на конгрессе проводится так называемая «Горячая линия регистров» (Registry Hot Line), на которой докладываются самые последние данные, полученные в самых различных регистрах сердечно-сосудистых заболеваний.

В очередной раз доложены данные крупного международного проспективного регистра GLORIA-AF (50 стран, 56000 больных). Его задачей является охарактеризовать больных с вновь выявленной неклапанной ФП с риском мозгового инсульта (МИ) по шкале CHA₂DS₂-VASc > 1 (т.е., однозначно нуждающихся по современным КР в проведении терапии антикоагулянтами), оценить факторы риска МИ, а также влияние различных видов антитромботической терапии на риск развития МИ. Анализ более чем 10000 больных показал, что 7,6% не получают терапии антикоагулянтами, 11,5% получают аспирин, 32,3% – варфарин, остальные – новые пероральные антикоагулянты (НОАК), среди которых наибольшая доля приходится на дабигатран. Эти данные были подвержены значительной вариабельности в разных странах мира.

Можно ли отменять ББ у больных, перенесших инфаркт миокарда, не имеющих признаков сердечной недостаточности? На этот вопрос попытались ответить с помощью анализа данных французского регистра боль-

ных, перенесших острый инфаркт миокарда в конце 2005 г. (исследование FAST-MI). В этом регистре участвовало 223 клиники во Франции, всего включено 3670 больных. Для 96% больных были доступны данные 5-летнего наблюдения. ББ получали 89% больных. Специальная процедура propensity score matching позволила выделить 2 практически одинаковые группы больных – длительно получавших ББ (280 человек) и прекративших их прием (142 человека). Анализ выживаемости не выявил различий между этими группами. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод о том, что терапия ББ благоприятно влияет на прогноз в ранние сроки после ИМ. Прекращение же приема ББ при отсутствии сердечной недостаточности в течение первого года после перенесенного ИМ не увеличивает 5-летней смертности больных.

В США был проведен анализ базы данных пациентов, перенесших ИМ в 2010-2013 гг., которым были назначены статины и ингибиторы АПФ. Изучали влияние приверженности терапии этими препаратами на вероятность сердечно-сосудистых осложнений. Приверженность оценивали по так называемому показателю PDS (Proportion of Days Covered), т.е. по количеству дней, на которые больным были выписаны рецепты на упомянутые выше лекарства. По степени приверженности больные были разделены на 3 группы (полностью приверженные, частично приверженные и не приверженные терапии). Вероятность сердечно-сосудистых осложнений была существенно ниже у больных с высокой приверженностью, группы с отсутствием приверженности и с частичной приверженностью не отличались между собой по вероятности возникновения осложнений (срок наблюдения – около 3 лет).

Подводя итог, отметим, что многие представленные на конгрессе результаты исследований вселяют оптимизм в отношении их последующего применения в практической медицине. Принятые на конгрессе клинические рекомендации как раз и являются результатом анализа ранее проведенных исследований, предоставляя врачу возможность реализовать на практике то, что было ранее доказано в научных исследованиях. Анализ же данных постоянно проводимых регистров позволяет отследить успешность внедрения этих результатов в широкую медицинскую практику.

Поступила: 20.10.2014

Принята в печать: 20.10.2014

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ. РЕЗИСТИН: КОНТРОЛЬ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА

Ан. А. Александров^{1*}, О.А. Шацкая¹, С.С. Кухаренко¹, М.Н. Ядрихинская¹,
Е.Н. Абдалкина², Е.Н. Дроздова¹, М.В. Шестакова¹

¹ Эндокринологический Научный Центр. 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

² Самарский Медицинский институт «Реавиз». 443001, Самара, ул. Чапаевская, 227

Цель. Оценить взаимосвязь уровня резистина плазмы с морфофункциональными показателями гипертрофированного миокарда у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне сохраненной фракции выброса левого желудочка.

Материал и методы. Включено 60 больных (12 мужчин и 48 женщин) СД 2 типа с ишемической болезнью сердца и ХСН II–III функционального класса (NYHA). Всем больным проводили клинико-лабораторно-инструментальное обследование, а также определение уровня резистина сыворотки крови.

Результаты. У больных с концентрической гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) обнаружили положительную корреляцию уровня резистина и конечного диастолического давления левого желудочка (КДР ЛЖ; $r=0,43$; $p=0,02$). У больных с эксцентрической ГЛЖ обнаружили отрицательную корреляцию уровня резистина сыворотки крови и КДР ЛЖ ($r=-0,61$; $p=0,000$). У больных с концентрической ГЛЖ количество суправентрикулярных экстрасистол положительно коррелировало с уровнем резистина ($r=0,34$; $p=0,033$).

Заключение. Показана роль «физиологического» уровня резистина в формировании сердечно-сосудистых показателей функционирования гипертрофированного миокарда у больных СД 2 типа с признаками ХСН и показана возможная прогностическая значимость различных уровней резистина в оптимизации терапии.

Ключевые слова: диабетическая кардиомиопатия, резистин, гипертрофией левого желудочка.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):534–539

Diabetic cardiomyopathy. Resistin: a control of a myocardial hypertrophy

An.A. Aleksandrov^{1*}, O.A. Shatskaya¹, S.S. Kuharenko¹, M.N. Yadrihinskaya¹, E.N. Abdalkina², E.N. Drozdova¹, M.V. Shestakova¹

¹ Endocrinology Research Center. Moskvorechye ul. 1, Moscow, 115478 Russia

² Samara Medical Institute "Reaviz". Chapaevskaya ul. 227, Samara, 443001 Russia

Aim. To evaluate the association of serum resistin with morphological and functional indices of hypertrophic myocardium in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure (CHF) with preserved left ventricular ejection fraction.

Material and methods. Patients ($n=60$; 12 men and 48 women) with type 2 diabetes and ischemic heart disease and CHF class II–III (NYHA) were included into the study. Clinical, laboratory and instrumental examinations, as well as determination of serum resistin were performed in all patients.

Results. Positive correlation was found between serum resistin level and left ventricle end-diastolic pressure (LV EDP; $r=0,43$; $p=0,02$) in patients with concentric left ventricular hypertrophy (LVH). Negative correlation was found between serum resistin level and LV EDP ($r=-0,61$; $p=0,000$) in patients with eccentric LVH. A number of supraventricular extrasystoles positively correlated with the serum resistin level ($r=0,34$; $p=0,033$) in patients with concentric LVH.

Conclusion. The role of "physiological" levels of resistin in the formation of cardiovascular indicators of the hypertrophic myocardium as well as possible prognostic significance of different levels of resistin for optimization of therapy are shown in patients with type 2 diabetes with CHF.

Key words: diabetic cardiomyopathy, resistin, left ventricular hypertrophy.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):534–539

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): endocar@mail.ru

Искание истины совершается не с весельем,
а с волнением и беспокойством.
Блез Паскаль

Сердечно-сосудистые осложнения, включая диабетическую кардиомиопатию с сопутствующей недо-

статочностью кровообращения, составляют ведущую причину смерти у больных сахарным диабетом (СД). Относительно недавно исследователи обратили внимание на роль некоторых адипоцитокинов в развитии поражений сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом. Один из них, резистин, открытый в 2001 г., как было предположено, связывает между собой ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет. Однако взаимосвязь резистина и сердечно-сосудистых показателей больных СД остается не достаточно выясненной.

Мы поставили цель оценить взаимосвязь уровня резистина плазмы с морфофункциональными показателями гипертрофированного миокарда у больных СД 2 типа с признаками недостаточности кровообращения на фоне сохраненной фракции выброса левого желудочка сердца.

Материал и методы

В исследование включено 60 больных (12 мужчин и 48 женщин) СД 2 типа с ишемической болезнью серд-

Сведения об авторах:

Александров Андрей Алексеевич – д.м.н., проф.,

зав. лечебно-диагностическим отделением

функциональной кардиологии ЭНЦ

Шацкая Ольга Александровна – к.м.н., с.н.с.

того же отделения

Кухаренко Светлана Семеновна – к.м.н., в.н.с.

того же отделения

Ядрихинская Мария Николаевна – к.м.н., с.н.с.

того же отделения

Абдалкина Елена Николаевна – к.м.н., доцент

кафедры клинической медицины Самарского

медицинского института «Реавиз»

Дроздова Елена Николаевна – врач лечебно-диагностического

отделения функциональной кардиологии ЭНЦ

Шестакова Марина Владимировна – д.м.н., профессор,

чл. - корр. РАМН, директор Института диабета ЭНЦ

ца (ИБС), имеющих хроническую сердечную недостаточность (ХСН) II-III ФК по NYHA, госпитализированных в отделение кардиологии в 2012 г.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом.

Всем больным проводилось общеклиническое обследование (стандартный набор клинических анализов, гликемический профиль, гликированный гемоглобин, исследование функции почек и сердечно-сосудистой системы).

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась с помощью ультразвуковой диагностической системы «SONOS 5500» фирмы «Agilent Technologies» (США). В М- и В-режимах оценивались толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) ЛЖ (в диастолу), конечно-диастолический (КДР) размер ЛЖ. Из апикальной позиции рассчитывались площади левого (ЛП) и правого (ПП) предсердий (за критерий нормы принималось значение $\leq 20 \text{ см}^2$).

Массу миокарда рассчитывали по формуле R. Devereux:

$$\text{ММ ЛЖ} = 1,04 \times [(\text{ТМЖПд} + \text{КДР} + \text{ТЗСд})^3 - (\text{КДР})^3] \times 0,8 + 0,6 \text{ (г)}.$$

Для расчета индекса ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ) использовали формулу:

$$\text{ИММ ЛЖ} = \text{ММ ЛЖ} / \text{ППТ тела (г/м}^2\text{)},$$

где площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывалась в м^2 по формуле Dubois. За нормальные значения ИММ ЛЖ принимались цифры у мужчин $\leq 117 \text{ г/м}^2$, у женщин $\leq 104 \text{ г/м}^2$.

Относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ определялась по формуле: $\text{ОТС} = (\text{МЖП} + \text{ЗС}) / \text{КДР ЛЖ}$. За повышение ОТС принимались значения 0,42 и более.

В зависимости от величины ИММ ЛЖ и ОТС выделялись четыре различных типа геометрии левого желудочка: нормальной геометрией считали $\text{ОТС} \leq 0,45$ при нормальном ИММ, концентрическое ремоделирование диагностировали при $\text{ОТС} > 0,45$ и нормальном ИММ, концентрическую ГЛЖ – при $\text{ОТС} > 0,45$ и увеличенном ИММ, эксцентрическую ГЛЖ – при $\text{ОТС} < 0,45$ и увеличенном ИММ.

Систолическая функция ЛЖ оценивалась в 4-камерной апикальной позиции в В-режиме посредством измерений конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ, вычисления фракции выброса (ФВ) ЛЖ по методу Симпсона. Сохраненной считалась $\text{ФВ} \geq 50\%$.

Суточное мониторирование ЭКГ осуществлялось на системе Холтеровского мониторирования Del Nar Reynolds Medical, Inc. (США). Регистрация ЭКГ осуществлялась в течение 24 час. Признаками диагностики ишемии миокарда считалась ишемическая депрессия сегмента ST глубиной более 1 мм.

Содержание резистина в сыворотке крови больных определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческой тест-системы производства фирмы «BioVendor ELISA» (Brno, Czech Republic). При использовании наборов концентрацию резистина 4,1–12,1 нг/мл рекомендовано рассматривать, как нормальную.

Обработка данных проводилась с помощью статистического пакета SPSS 17 (SPSS Inc.). Проверку параметров на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмагорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Полученные данные представлены в виде медианы и перцентилей (Me [25-й, 75-й перцентили]), а также целых значений (n) и процента (%). Значимость различий между группами для количественных и порядковых переменных оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни – для оценки различий между двумя независимыми выборками. Для анализа зависимости между переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистическую значимость определяли с помощью двустороннего сравнения, достоверными считали показатели при $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1. Медиана возраста составила 62 [56; 68] года. Длительность сахарного диабета составила 12 [6; 17] лет, все пациенты получали сахароснижающую терапию. Все пациенты получали бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и статины.

Соотношение типов ремоделирования миокарда ЛЖ, выявленное при ЭхоКГ, представлено на рис. 1.

Группы больных, разделенных по типу ГЛЖ, были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, АД, ЧСС, степени компенсации углеводного обмена, скорости клубочковой фильтрации и уровню резистина (табл. 2). У обеих групп больных концентрация резистина сыворотки находилась на физиологическом уровне.

Сравнение данных эхокардиографии больных с концентрической и эксцентрической ГЛЖ подтвердило адекватность разделения больных по выделенным типам ГЛЖ. Используемые для разделения больных показатели (ОТС, толщина МЖП и ЗСЛЖ) действительно значительно различались у этих групп больных (табл. 3). Кроме того, значимое различие групп больных по КДР ЛЖ еще раз подтвердило адекватность отнесения больных к двум разным типам гипертрофии ЛЖ. При этом выраженность ГЛЖ в обеих группах больных значимо не отличалась, о чем свидетельствовали практически одинаковые ИММ ЛЖ.

Анализируя взаимосвязь уровня резистина и показателей ЭхоКГ у больных с концентрической гипер-

трофией миокарда, мы обнаружили положительную взаимосвязь между уровнем резистина и КДР ЛЖ (рис. 2).

При концентрической гипертрофии миокарда больший КДР ЛЖ, возможно, свидетельствует о сохранении более выраженной релаксационной способности ЛЖ у этих больных.

Исходя из этого, правомерно предположить, что при сохраненной ФВ ЛЖ у больных СД 2 типа с концентрической ГЛЖ лучшее сохранение релаксационной способности миокарда отмечается при уровне резистина, находящегося на верхней границе физиологической нормы.

Анализируя влияние уровня резистина на формирование показателей эхокардиографии у больных с эксцентрической ГЛЖ, мы обнаружили отрицательную взаимосвязь между уровнем резистина сыворотки крови и КДР ЛЖ (рис. 3).

Так у больных с эксцентрической ГЛЖ меньший КДР ЛЖ отмечался у лиц с более высоким уровнем резистина. Как правило, меньший КДР ЛЖ у лиц с эксцентрической ГЛЖ и сохраненной ФВ ЛЖ свидетельствует о сохранении лучших инотропных показателей саркомеров миокарда и меньшем вкладе гетерометрической ауторегуляции функции саркомеров, основанной на законе растяжения Франка-Старлинга, в суммарную сократимость миокарда ЛЖ по сравнению с лицами с такой же ФВ ЛЖ и, таким образом, со сходной суммарной сократимостью миокарда, но с большим КДР ЛЖ.

Исходя из этого, правомерно предположить, что при сохраненной ФВ ЛЖ у больных эксцентрической гипертрофией ЛЖ лучшее сохранение сократительной способности миокарда отмечается при уровне резистина сыворотки, находящегося на верхней границе физиологической нормы.

При исследовании с помощью холтеровского мониторингирования нарушений ритма у больных СД 2 типа с различными типами ГЛЖ было обнаружено, что суправентрикулярная экстрасистолия отмечалась у 23 из 29 больных (79,3%) больных с концентрической ГЛЖ и у 10 из 12 больных (83,3%) с эксцентрической ГЛЖ ($p > 0,05$). При этом у больных с концентрической ГЛЖ отмечалось статистически значимо большее количество суправентрикулярных экстрасистол в сутки на человека по сравнению с больными с эксцентрической ГЛЖ (202 против 20 на пациента в сутки; $p = 0,025$).

При этом в группе больных с концентрической ГЛЖ количество суправентрикулярных экстрасистол положительно коррелировало с уровнем резистина ($r = 0,34$; $p = 0,033$; рис. 4).

Таким образом, у больных СД 2 типа с сохраненной ФВ концентрически гипертрофированного ЛЖ, на-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных (n=60)

Параметр	Значение
Возраст, лет	62 [56; 68]
Женщины, n (%)	47 (78,3)
ИМТ, кг/м ²	36,3 [30,1; 39,4]
Длительность СД, годы	12 [6; 17]
Гликированный гемоглобин, %	8,2 [7,3; 9,4]
Гипогликемическая терапия, n (%)	
• ПССП	25 (41,7)
• ПССП+инсулинотерапия	9 (15)
• Инсулинотерапия	26 (43,3)
Диабетическая ретинопатия, n (%)	23 (38,3)
Диабетическая нефропатия, n (%)	7 (11,7)
Диабетическая полинейропатия, n (%)	48 (80)
Диабетическая кардиопатия, n (%)	60 (100)
Артериальная гипертензия, n (%)	
• 2 степень	38 (63,3)
• 3 степень	20 (33,3)
ХСН (по NYHA), n (%)	
• II ФК	42 (70)
• III ФК	18 (30)

ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ПССП – пероральные сахароснижающие препараты; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс

растание уровня резистина в сыворотке крови в пределах физиологических величин усиливало выраженность суправентрикулярных нарушений ритма сердца.

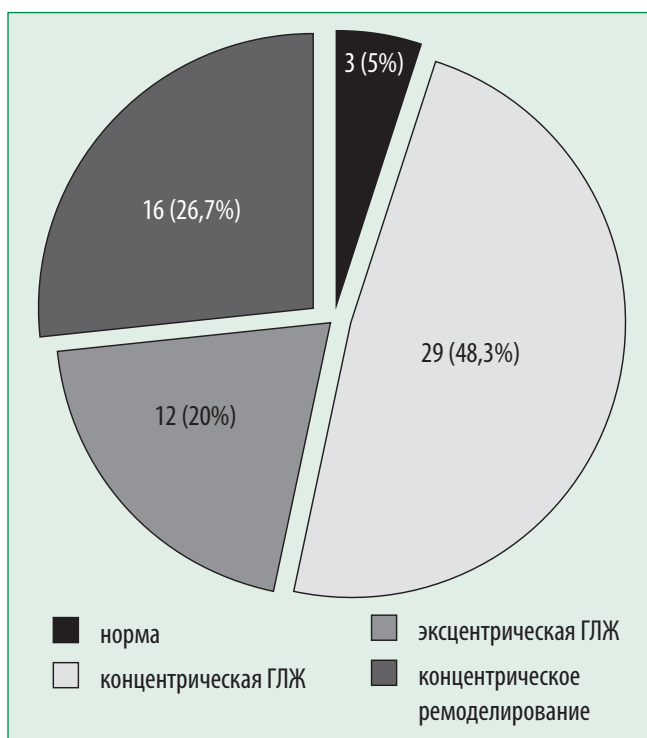


Рисунок 1. Типы ремоделирования миокарда ЛЖ у больных СД 2 типа с сохраненной ФВ ЛЖ

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп больных с сохраненной ФВ ЛЖ и различным типом ГЛЖ

Параметр	Концентрическая ГЛЖ (n=29)	Эксцентрическая ГЛЖ (n=12)
Возраст, лет	64 [58,5; 71,5]	60,1 [57,5; 70]
Женщины, n (%)	27 (93,1%)	7 (58,3%)
ИМТ, кг/м ²	36,3 [31,8; 40,3]	35,8 [25,3; 38,9]
САД, мм рт ст	155 [140; 160]	150 [140; 163,8]
ДАД, мм рт ст	80 [80; 100]	90 [80; 97,5]
ЧСС, уд в мин	74 [65,5; 77]	69 [66,5; 75]
HbA1c, %	8,1 [7,5; 9,2]	8,5 [7,2; 9,4]
Резистин, нг/мл	7,8 [6,8; 9,2]	5,5 [2,9; 7,1]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	86 [69,3; 97]	95 [74,5; 101,3]

ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое АД;
 ДАД – диастолическое АД; ЧСС – частота сердечных сокращений;
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 Для всех показателей $p > 0,05$

Таблица 3. Морфо-функциональные показатели сердца у больных СД 2 типа с сохраненной ФВ и различным типом ГЛЖ

Параметр	Концентрическая ГЛЖ (n=29)	Эксцентрическая ГЛЖ (n=12)
ФВ, %	59,2 [54,6; 61,7]	50 [57,7; 60,5]
Площадь ЛП, мм ²	22,4 [20,0; 25,3]	24,1 [20,1; 27,2]
КДР ЛЖ, мм	48 [46; 51,5]	51,5 [47,8; 55,5]*
ЗС ЛЖ, мм	12 [11,5; 12,4]	11 [10,6; 11,6]**
МЖП, мм	14 [12,5; 15,7]	11,9 [11,4; 12,8]**
ОТС, у.е.	0,52 [0,50; 0,58]	0,42 [0,45; 0,46]***
ИММ ЛЖ, г/м ²	124,5 [119; 142,8]	121,7 [104,8; 144]

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,01$ по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы
 ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек;
 КДР – конечный диастолический размер; ЗС – задняя стенка;
 МЖП – межжелудочковая перегородка; ОТС – относительная толщина стенок;
 ИММ – индекс массы миокарда

Обсуждение

История открытия резистина насчитывает около 14 лет. Резистин, известный как адипоцит-специфический секретлируемый фактор, идентифицирован в клетках белой жировой ткани в 2000-2001 гг. тремя группами исследователей. Резистин, относящийся к семейству цистеин-содержащих белков, циркулирует в крови в виде пептида массой 12,5 кДа [1].

У человека резистин вырабатывается клетками жировой ткани, макрофагами, кардиомиоцитами, клетками костного мозга, легких, плацентарной тканью, клетками поджелудочной железы и др. Синтез резистина происходит в ответ на различные стимулы, в том числе провоспалительные цитокины, липополисахариды, а также генетически детерминированные факторы.

Резистин способствует воспалению, инсулинорезистентности и атеросклерозу путем активации ядерного фактора NF- κ B. Кроме того, оказалось, что повышение уровня резистина плазмы сопровождается гипертрофией миокарда и развитием повреждения сердечной мышцы.

Было также обнаружено, что кардиомиоциты сами по себе являются источником секреции резистина. В сердце резистин способен активно стимулировать в фибробластах миокарда экспрессию мРНК металлопротеазы-2 и металлопротеазы-9, в то же время подавляя экспрессию мРНК их тканевых внеклеточных ингибиторов ТИМП-1 и ТИМП-2. Воздействуя, таким образом, на обмен соединительно-тканых белков сердечной мышцы, резистин оказывает существенное

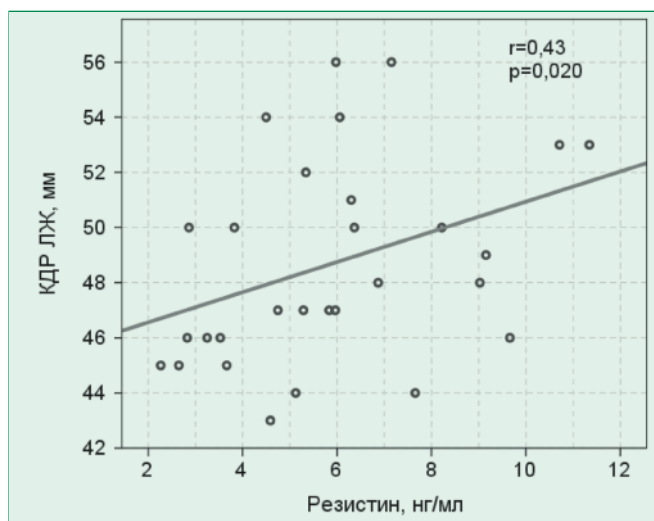


Рисунок 2. Взаимосвязь концентрации резистина плазмы и КДР ЛЖ у больных с концентрической ГЛЖ и сохраненной ФВ ЛЖ

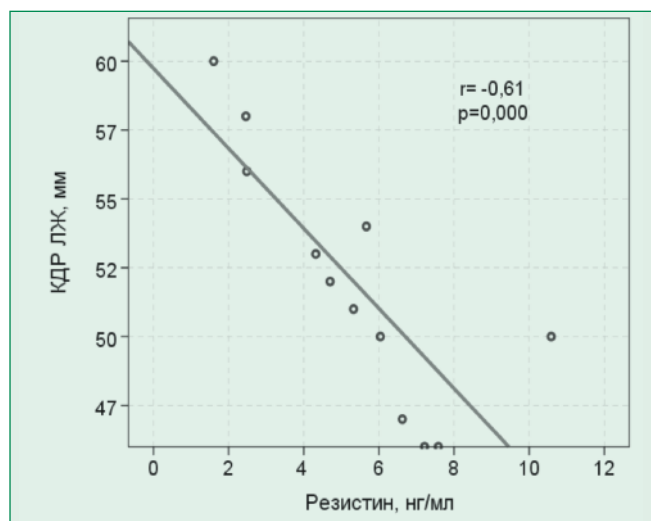


Рисунок 3. Взаимосвязь концентрации резистина и КДР ЛЖ у больных с эксцентрической ГЛЖ

влияние на состояние экстрацеллюлярного матрикса миокарда [1, 2].

Экстрацеллюлярный матрикс является «фундаментом», на котором сформирован кардиомиоцит. Принципиальная важность экстрацеллюлярного матрикса для реализации функции сократимости миокарда стала особенно очевидной в последние десять лет [3-5].

Синтез и деградация различных элементов экстрацеллюлярного миокардиального матрикса определяется специфической активностью кардиофибробластов, которая, в свою очередь, контролируется кардиомиоцитами, секретирующими резистин. От суммарного взаимодействия кардиофибробластов и кардиомиоцитов зависит выраженность кардиального фиброза и целостность сарколемальной мембраны кардиомиоцитов, соприкасающейся с экстрацеллюлярным матриксом миокарда.

Сердце обладает значительными возможностями изменять размер, форму и свои клеточно-молекулярные свойства в ответ на изменение гемодинамических или метаболических условий.

К подобным факторам относятся и изменения потребляемых миокардом энергоносителей, как это имеет место при сахарном диабете. За счет ремоделирования сердце имеет возможность поддерживать внешнюю работоспособность на клинически приемлемом уровне [6]. Ремоделирование затрагивает основные механизмы функционирования миокарда, в том числе и кардиомиоцит-фибробластные связи, регулирующие обмен соединительных белков сердечной мышцы.

Подобный ремоделирующий процесс, по сути, является адаптивным, компенсаторным ответом, направленным на поддержание сократительных возможностей сердечной мышцы и сохранение ее достаточной работоспособности. При длительном сохране-

нии структурного ремоделирования функционирование сердечной мышцы постепенно нарушается [2], и в результате появляются клинические признаки сердечно-сосудистой недостаточности.

В данном исследовании сравнивались две группы больных СД 2 типа с различными типами ГЛЖ при сохраненной в обоих случаях фракции выброса левого желудочка. Нормальная ФВ ЛЖ свидетельствовала о том, что в период исследования у больных сохранялась адекватная работоспособность миокарда, и признаки недостаточности кровообращения были связаны у них преимущественно с нарушением диастолических показателей ЛЖ. Оценивая взаимосвязь показателей уровня резистина плазмы с морфофункциональными характеристиками концентрической и эксцентрической ГЛЖ, не было обнаружено значимых специфических корреляций уровней резистина с основным параметром характеризующим сократительные свойства миокарда (ФВ ЛЖ) при обоих типах ГЛЖ. Возможно, именно подобное отсутствие таких взаимосвязей привело некоторых авторов к заключению, что физиологическая роль резистина в сердце, сохраняющем свои сократительные возможности, незначительна. Однако, по результатам данного исследования, обнаруженные достоверные взаимосвязи концентраций резистина с КДР ЛЖ при обоих типах ГЛЖ, скорее, свидетельствуют об универсальном адаптивном воздействии физиологического уровня резистина на деятельность левого желудочка сердца у больных СД 2 типа. При различных типах ГЛЖ и связанных с ними различными ведущими механизмами нарушения его функции, вполне ожидаемо, что универсальное адаптивное воздействие проявится не одинаково при различных типах нарушения внутрисердечной гемодинамики. При концентрической ГЛЖ рост концентрации резистина плазмы закономерно сочетается с сохранением большего размера диастолической полости ЛЖ, т.е., с признаками лучшей его релаксационной способности. Если физиологические свойства резистина – это контроль преобладания в миокарде эластического коллагена 1 типа над ригидным 3 типом, то лучшая диастолическая растяжимость сердечной стенки – вполне закономерный результат физиологического воздействия резистина. Большая растяжимость – больший выброс – лучшая адаптация системы кровообращения.

Так же сохранением или преобладанием в миокарде содержания коллагена 1 типа при высоких физиологических концентрациях резистина можно объяснить и лучшие эластические свойства ЛЖ, и меньший размер его диастолической полости при эксцентрической ГЛЖ. В этой ситуации саркомы кардиомиоцитов, теряя свои внутренние инотропные сократительные свойства, вынуждены максимально растягиваться для

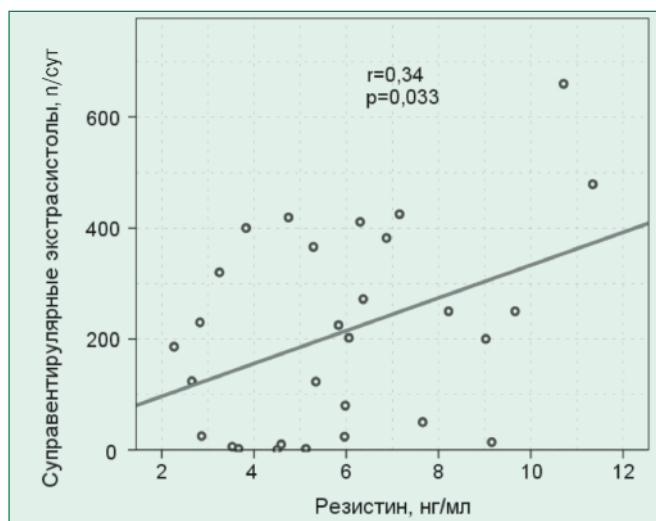


Рисунок 4. Взаимосвязь концентрации резистина с суправентрикулярной экстрасистолией у больных с концентрической ГЛЖ

получения дополнительной сократительной энергии по закону Франка-Старлинга. В этих условиях реализация выраженных эластических свойств коллагена 1 типа – еще один возможный дополнительный механизм поддержания сократительной способности миокарда в гемодинамически адекватных пределах.

В то же время результаты проведенного исследования указывают на то, что подобные вероятные адаптивные свойства физиологических уровней резистина плазмы имеют определенные ограничения. Оказалось, что рост уровня резистина, даже в пределах физиологических норм, влечет за собой определенные сердечно-сосудистые риски.

Так, было обнаружено, что у больных СД 2 типа с концентрической ГЛЖ нарастание уровня резистина сыворотки достоверно коррелировало с увеличением интенсивности суправентрикулярной экстрасистолии. Учитывая то, что у этих больных не было выявлено взаимосвязи частоты суправентрикулярной экстрасистолии с размерами ЛП, гемодинамические причины возникновения экстрасистолии представляются маловероятными. При этом правомерно предположить, что метаболическое воздействие резистина на кардиофибробласты увеличивается по мере нарастания его уровня в плазме. В результате изменяется формирование в фибробластах «соединительных» белков экстрацеллюлярного матрикса, ведущее к нарушению ионной проницаемости сарколемальной мембраны кардиомиоцита. Подобные нарушения сарколемальной проницаемости достаточно часто используются для объяснения усиления аритмической активности сердца.

Убедительные данные о нарастании сердечно-сосудистых рисков у больных СД 2 типа при превышении «физиологического» уровня резистина в сыворотке

получены в исследовании Gargano Heart Study (GNS) [7]. Исследование включало 798 европейцев с СД 2 типа, проживающих в Италии. Обнаружено, что смертность этих больных значимо зависела от уровня резистина в их крови. Наименьшая смертность отмечалась при уровне резистина <7,55 нг/мл и наибольшая – при концентрации от 11,25 до 57,23 нг/мл [8].

Оценивая кардиальные эффекты резистина, исследователи [8,9] обнаружили, что морфологическая картина миокарда при диабетической кардиомиопатии практически не отличается от таковой при гиперрезистинемии. Также оказалось, что диабетическое сердце само экспрессирует высокие уровни резистина [9].

Эти данные позволили высказать гипотезу о том, что гиперрезистинемия, возможно, является прогностически значимым маркером развития исхода диабетической кардиомиопатии.

Причины развития гиперрезистинемии при диабетической кардиомиопатии неизвестны.

Заключение

Проведенное нами исследование подтвердило важную роль «физиологического» уровня резистина в формировании сердечно-сосудистых показателей функционирования гипертрофированного миокарда у больных СД 2 типа с признаками застойной сердечной недостаточности и поставило вопрос о возможной прогностической значимости различных уровней резистина и использовании этих показателей для оптимизации выбора проводимой терапии.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Kim M., Oh J.K., Sacata S. et al. Role of Resistin in Cardiac Contractility and Hypertension. *J Moll Cell Cardiol* 2008; 45(2): 270-80.
2. Kang S., Chemaly ER, Hajjar RJ, Lebeche D. Resistin Promotes Cardiac Hypertrophy via the AMP-activated Protein Kinase/Mammalian Target of Rapamycin (FMPK/mTOR) and c-Jun N-terminal Kinase/Insulin Receptor Substrate 1 (JNK/IRS1) Pathways. *Biol Chem* 2011; 286 (21): 18465-73.
3. Leiden J. The genetics of dilated cardiomyopathy: emerging clue to the puzzle. *N Engl J Med* 1997; 337:1080-1.
4. Towbin JA. Role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies. *Current Opinions in Cell Biology* 1998; 10: 131-9.
5. Bowles NE, Bowles KP, Towbin JA. The final common pathway hypothesis and inherited cardiovascular disease: the role of cytoskeletal proteins in dilated cardiomyopathy. *Herz* 2000; 25: 168-75.
6. Menzaghi C., Bacci S., Salvemini L. et al. Serum Resistin, Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. *PloS ONE* 2013; 8(6): e64729.
7. Boudina S., Abel ED. Diabetic Cardiomyopathy Revisited. *Circulation* 2007; 115: 3213-23.
8. Chemaly ER, Hadri L, Zhang S et al. Long-term in vivo Resistin Overexpression Induces Myocardial Dysfunction and Remodeling in Rats. *J Moll Cell Cardiol* 2011; 51(2):144-55.
9. Kim M. Resistin, a Novel Regulator of Cardiac function in Diabetic Cardiomyopathy. *Ann Arbor, MI: ProQuest, UMI Dissertation Publishing*; 2011.

Поступила: 01.10.2014
Принята в печать: 22.10.2014

РАЦИОНАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К НАЗНАЧЕНИЮ ЛЕЧЕНИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ ПРИ РАЗНОМ СУММАРНОМ РИСКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Н.В. Перова*, В.А. Метельская

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Изложены базирующиеся на современных рекомендациях подходы к расчету суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний и применению его величины для выбора тактики коррекции нарушений липидного обмена. Подробно рассмотрены вопросы применения в качестве липидснижающей терапии статинов при остром коронарном синдроме и коронарной ангиопластике.

Ключевые слова: дислипидемия, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности, расчет суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний, острый коронарный синдром.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):540-547

Rational approaches to the treatment of dyslipidemia with different total cardiovascular risk and acute coronary syndrome

N.V. Perova*, V.A. Metelskaya

State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Approaches to the total cardiovascular risk calculation based on the actual clinical recommendations are presented as well as the application of risk categories for the choice of strategy of dyslipidemia correction. The use of statins as lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome and coronary angioplasty are also discussed.

Key words: dyslipidemia, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, total cardiovascular risk calculation, acute coronary syndrome.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):540-547

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nperova@gnicpm.ru

Введение

В XXI веке в ряде международных и национальных рекомендаций модифицирована тактика коррекции атерогенных дислипидемий (ДЛП). При увеличении количества и выраженности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые принимаются во внимание при решении вопроса о тактике лечения, разработаны алгоритмы и рациональные методы, обеспечивающие возможность их использования практическим врачом непосредственно на рабочем месте.

Целью настоящей статьи является ознакомление врачей с оптимальными подходами в стратегии и тактике назначения немедикаментозной и медикаментозной коррекции ДЛП, рекомендуемых к применению в современной российской клинической практике.

Современные подходы к определению стратегии и тактики назначения лечения дислипидемий

В Рекомендациях по лечению ДЛП (2011), подготовленных специалистами двух Европейских научных обществ: Кардиологического и Общества по изучению

атеросклероза (ЕОК/ЕОА) [1] разработаны чёткие показания к немедикаментозному и медикаментозному лечению ДЛП, и определена его стратегия в зависимости от уровня в сыворотке крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и значения суммарного (общего) риска ССЗ, связанных с атеросклерозом (табл. 1).

В хорошо известной и уже используемой врачами таблице SCORE для определения суммарного или общего риска смерти от ССЗ, обусловленных атеросклерозом и атеротромбозом, в течение ближайших 10 лет, суммируется вклад в величину общего риска основных факторов, включая пол, возраст, систолическое артериальное давление (САД), статус курения, а из липидных показателей – только уровень общего холестерина (ХС) сыворотки крови [2].

К 2011 г. накопились убедительные эпидемиологические данные, свидетельствующие о том, что со смертностью от ССЗ обратно ассоциирован уровень в сыворотке крови ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП). Это связано с тем, что ЛВП осуществляют так называемый обратный транспорт (отток) ХС из тканей, в первую очередь из сосудистой стенки, в печень, где ХС метаболизирует до желчных кислот и выводится из организма. Эксперты Европейских научных обществ в вышеупомянутых Рекомендациях (2011) [1] предложили вместо единственной устаревшей таблицы SCORE использовать для конкретных клинических случаев одну из 4-х SCORE-подобных таблиц. В каждой из

Сведения об авторах:

Перова Наталия Владимировна – д.м.н., профессор, в.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Метельская Виктория Алексеевна – д.б.н., профессор, руководитель того же отдела

Таблица 1. Стратегия вмешательства по снижению уровня ХС ЛНП в зависимости от исходного уровня суммарного риска ССЗ и ХС ЛНП

Суммарный (общий) риск ССЗ по SCORE в %	Уровень ХС ЛНП, ммоль/л				
	<1,8	≥1,8, но <2,5	≥2,5, но <4,0	≥4,0, но <4,9	≥4,9
<1 низкий риск	Не требуется вмешательства в липидный обмен		Оздоровление стиля жизни	Оздоровление стиля жизни, медикаментозная терапия при неэффективности	
≥1, но <5 умеренный риск	Оздоровление стиля жизни		Оздоровление стиля жизни, медикаментозная терапия при неэффективности		
≥5, но <10 высокий риск	Оздоровление стиля жизни, медикаментозная терапия при неэффективности		Оздоровление стиля жизни, незамедлительная медикаментозная терапия		
≥10 очень высокий риск	Оздоровление стиля жизни, медикаментозная терапия при неэффективности		Оздоровление стиля жизни, незамедлительная медикаментозная терапия		

этих таблиц для определения величины общего риска, кроме суммирования риска от имеющихся у пациента риск-факторов, вычитается величина анти-риска, зависящая от уровня ХС ЛВП. Иными словами, предложено использовать отдельные таблицы SCORE (Приложение 1 к Рекомендациям), разработанные для пациентов с низким ($\leq 0,8$ ммоль/л), нормальным (равным или близким к 1,0 и 1,4 ммоль/л) и высоким ($\geq 1,8$ ммоль/л) уровнями ХС ЛВП (рис. 1-4).

Значение суммарного риска ССЗ, определенного по одной из таблиц, построенных с учетом уровня ХС ЛВП, рекомендуется использовать практическому врачу при выборе индивидуальной стратегии коррекции факторов риска как методами оздоровления образа жизни, так и медикаментозной терапией в соответствии с правилами, представленными в табл. 1 [1].

Приведем примеры, отражающие рациональность новых таблиц SCORE для порядка назначения лечения. Пример 1: если при определенном уровне основных факторов риска и уровне ХС ЛВП, близком к 1,4 ммоль/л, по новым таблицам суммарный риск равен 8,5%, т.е. пациент относится к категории высокого риска (≥ 5 , но $< 10\%$), то при тех же значениях факторов риска, но низком уровне ХС ЛВП, равном или ниже 0,8 ммоль/л, суммарный риск равен 11,6%, т.е. достигает категории очень высокого риска ($\geq 10\%$). Пример 2: если при очень высоком уровне ХС ЛВП, равном или близком 1,8 ммоль/л, суммарный риск имеет значение 4,3%, т.е. пациент относится к категории умеренного риска, то при тех же уровнях факторов риска, но низком ХС ЛВП, равном или меньшем 0,8 ммоль/л, суммарный риск достигает 7,0%, т.е. пациент переходит в категорию высокого риска. В соответствии с этим, как показано в табл. 1, меняется и рекомендуемая стратегия лечения ДЛП.

Следует отметить, что у людей молодого возраста даже при высоких уровнях отдельных факторов риска

суммарный риск смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет еще низок. Поэтому врачу трудно их убедить в необходимости снижения уровня факторов риска, чтобы предотвратить развитие ССЗ, их осложнений и смертности в старшем возрасте. В Рекомендациях ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий (2011) [1] предлагается в таких случаях использовать таблицу для определения относительного риска (рис. 5). На этом рисунке показано, во сколько раз у молодого пациента с определенным набором факторов риска суммарный риск ССЗ выше, чем должен быть в его возрасте при отсутствии этих факторов. В ходе общения врача с пациентом демонстрация этой таблицы помогает увеличить его приверженность профилактическим мероприятиям, направленным на снижение суммарного риска осложнений и смертности от ССЗ в более позднем возрасте.

Таблица SCORE, позволяющая прогнозировать смертность от ССЗ в ближайшие 10 лет, при таком коротком сроке наблюдения дает не совсем корректные результаты оценки абсолютного риска у молодых людей и лиц среднего возраста. Так, было обнаружено, что у таких лиц комбинация (сложение) трёх 10-летних периодов определения суммарного риска, например, по таблице SCORE, даёт занижение реального риска ССЗ, который накапливается за 30 лет. Стало очевидным, что определение общего риска развития осложнений и смертности от ССЗ у людей молодого и среднего возраста требует проведения более длительных исследований. В США в рамках Фрамингемского исследования в период с 1970 по 2000 гг. на популяции лиц в возрасте 20-59 лет, не страдающих сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями, было проведено 30-летнее проспективное исследование с мониторингом тяжелых осложнений ССЗ через каждые 4 года. Было показано, что за 30 лет стандартные факторы риска (мужской пол, возраст, САД, артериальная гипертензия, уровень общего ХС, курение, сахарный диабет, сни-

женное содержание ХС ЛВП) имеют ту же тенденцию быть высокими предикторами риска ССЗ, как это было доказано в ряде 10-летних исследований. Но для более точного метода определения абсолютного риска по данным анализа результатов этого исследования была разработана оптимальная модель и предложен алгоритм расчета 30-летнего риска смерти и риска тяжелых осложнений ССЗ [3]. В качестве показателя суммарного риска «жестких» конечных точек ССЗ была выбрана сумма коронарных смертей, случаев инфаркта миокарда, фатального или нефатального мозгового инсульта. В качестве показателя суммарного риска «всех проявлений ССЗ» выбрана сумма клинических проявлений ССЗ или коронарной недостаточности, эпизодов стенокардии, транзиторной мозговой атаки, перемежающейся хромоты или застойная сердечная недостаточность.

Доступ к интерактивному калькулятору риска, позволяющему рассчитать риск для индивидуального пациента в режиме on-line, можно открыть, введя словосочетание «30-year risk of cardiovascular disease» в любую поисковой системе сети Интернет.

В табл. 2 приведены два примера расчета 30-летнего суммарного риска «всех проявлений ССЗ» и их «жестких точек» для молодого мужчины и для женщины средних лет.

Расчет 30-летнего суммарного риска развития ССЗ, включая тяжелые осложнения и смертность от ССЗ, может быть полезным в клинической практике, включая обследование молодых людей, с целью прогнозирования риска и повышения их приверженности к профилактическим вмешательствам, направленным на снижение усугубляющего влияния имеющихся факторов риска на развитие ССЗ.

Основная стратегия лечения ДЛП базируется на необходимости достижения целевых или желательных уровней ХС ЛНП в зависимости от исходных значений

суммарного риска осложнений ССЗ, связанных с развитием атеросклероза и/или атеротромбоза: очень высокого, высокого или умеренного (табл. 1 и 3).

При выборе липид-снижающего медикаментозного препарата и его дозы, в первую очередь статина, необходимо четко следовать данным о степени его дозо-зависимого эффекта, например, приведенном на рис. 6 [4,5].

В Рекомендациях ЕОК/ЕАО по коррекции ДЛП [1] представлена следующая краткая стратегия их лечения:

- Оценить общий кардиоваскулярный риск у обследуемого пациента.
- Познакомить пациента с мероприятиями по снижению суммарного риска ССЗ.
- Идентифицировать целевой уровень ХС ЛНП для данного уровня общего риска.
- Подсчитать процент снижения ХС ЛНП, который необходим для достижения его целевого уровня.
- Выбрать статин и его дозу для достижения требуемой степени снижения ХС ЛНП.
- Так как степень ответа на лечение каждым статином у отдельных пациентов может различаться, желательно провести титрование в каждом случае.
- Если лечение статином, выбору которого и его дозы поможет рис. 6, не привело к достижению целевого уровня, можно рассмотреть возможность комбинированной терапии.

Применение статинов при остром коронарном синдроме и коронарной ангиопластике

С начала применения статинов в конце XX века оценка и доказательство их клинических эффектов базировались на результатах многолетних рандомизированных, плацебо контролируемых, многоцентровых профилактических программ, включающих тысячи лиц с ДЛП, часто сочетающихся с другими факторами риска или хроническими проявлениями ИБС. В по-

Таблица 2. Примеры расчета 30-летнего риска ССЗ

Факторы риска ССЗ	Показатель, единицы измерения	В калькулятор 30-летнего риска ССЗ вводятся значения отдельных факторов риска	
		Пример 1	Пример 2
Пол	м/ж	м	ж
Возраст	лет	29	50
САД	мм рт. ст.	130	240
Общий ХС	мг/дл (ммоль/л)	150 (4,0)	160 (4,3)
ХС ЛВП	мг/дл (ммоль/л)	55 (1,5)	60 (1,6)
Курение	да/нет	нет	нет
Прием антигипертензивных препаратов	да/нет	нет	да
Сахарный диабет	да/нет	нет	нет
Суммарный риск всех проявлений ССЗ		7%	59%
Суммарный риск «жестких» конечных точек ССЗ		3%	32%
Величина значений ХС в ммоль/л определяется делением величины в мг/дл на 37,5			
САД – систолическое артериальное давление; ХС – холестерин; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания			

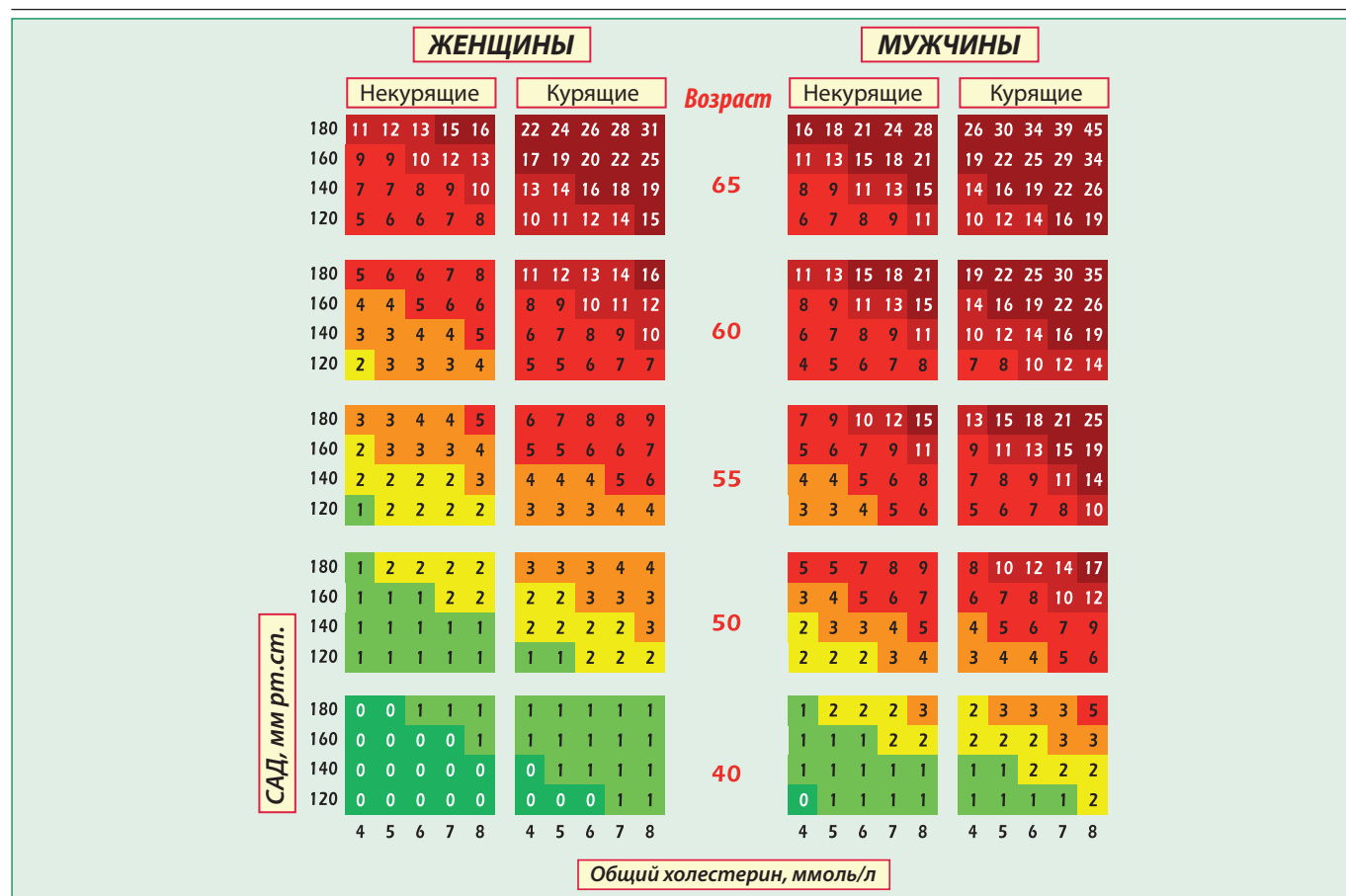


Рисунок 1. Таблица SCORE при ХС ЛВП = 0,8 ммоль/л [1]

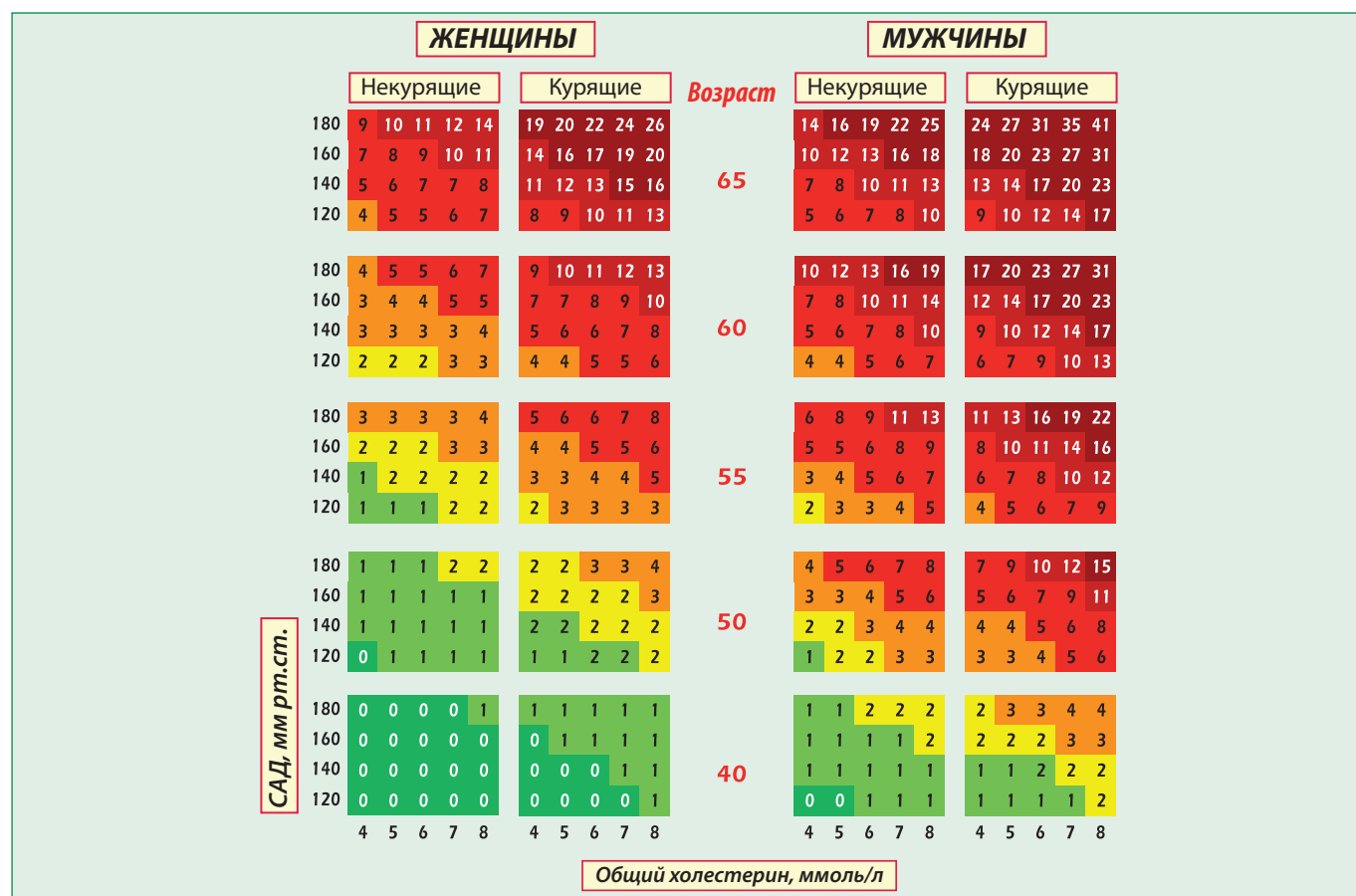


Рисунок 2. Таблица SCORE при ХС ЛВП = 1 ммоль/л [1]

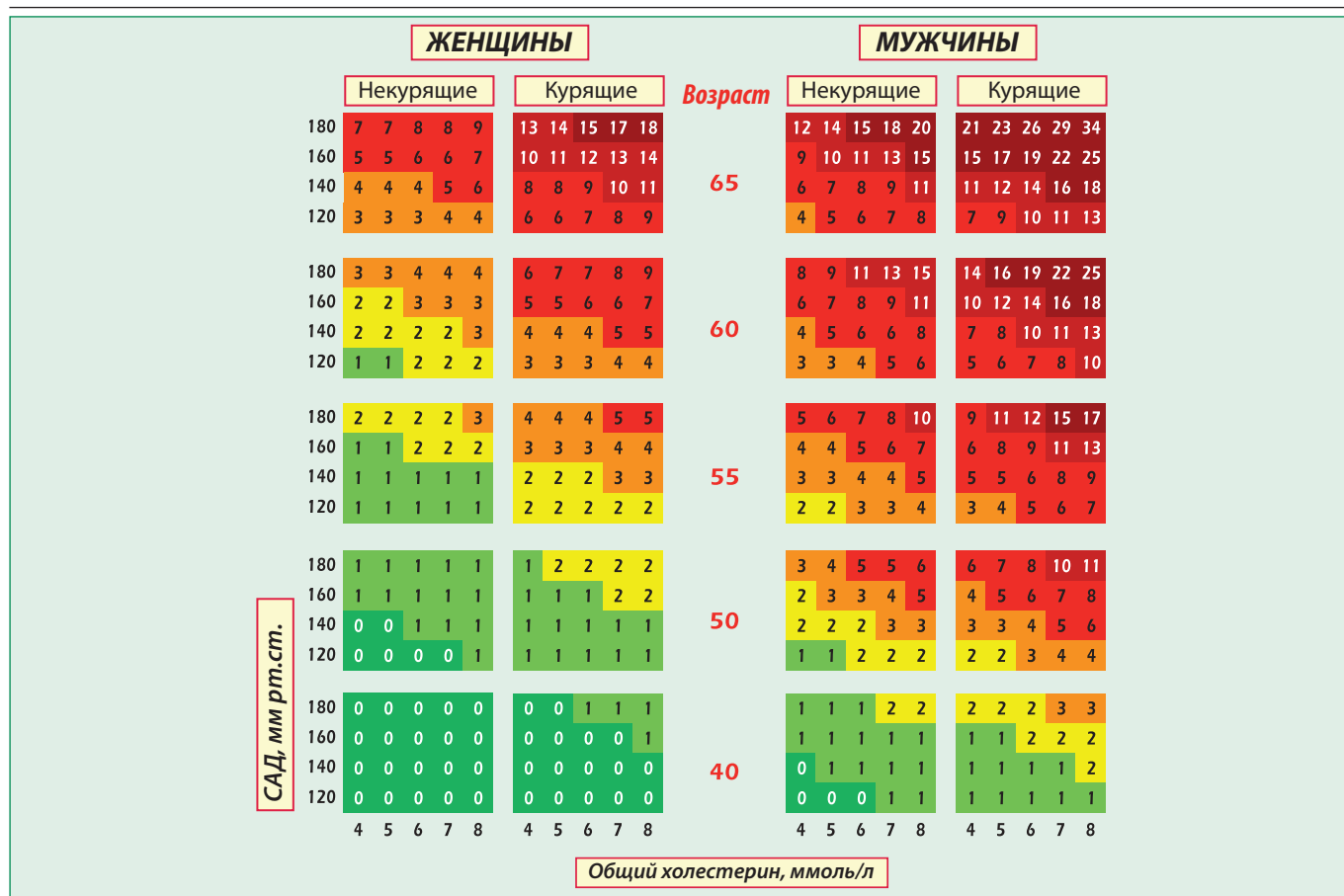


Рисунок 3. Таблица SCORE при ХС ЛВП = 1,4 ммоль/л [1]

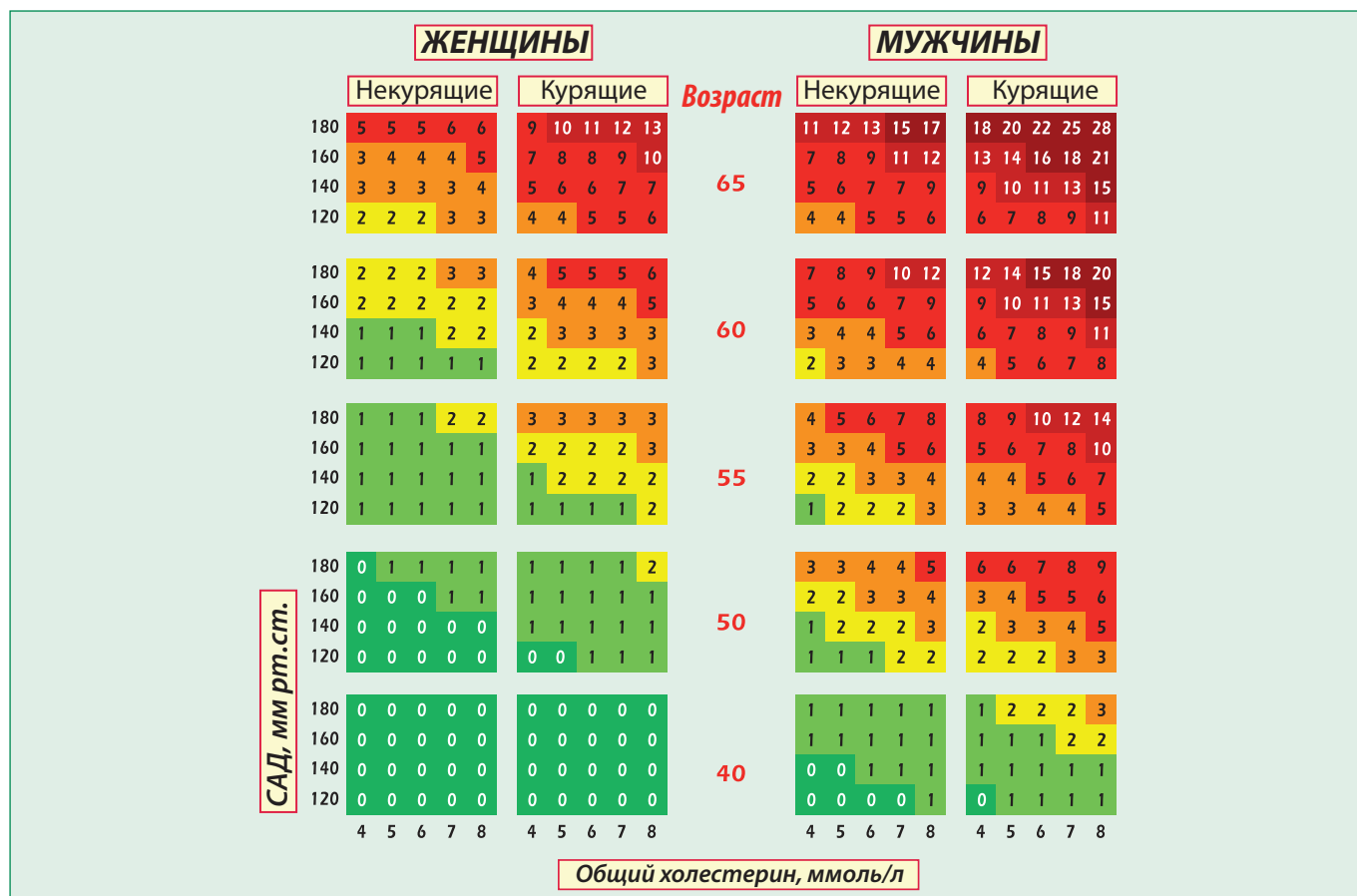


Рисунок 4. Таблица SCORE при ХС ЛВП = 1,8 ммоль/л [1]

Таблица 3. Целевые уровни ХС ЛНП

Детерминанты величины суммарного (общего) риска ССЗ	Значения целевых уровней ХС ЛНП и других добавочных показателей риска ССЗ при лечении ДЛП
Очень высокий риск: манифестированные ССЗ, тип II сахарного диабета, тип I сахарного диабета со специфическими повреждениями органов, умеренные или выраженные проявления хронических заболеваний почек или величине суммарного риска по SCORE $\geq 10\%$	ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л или снижение ХС ЛНП до уровня $\leq 50\%$ исходного его значения, если целевой уровень не может быть достигнут в связи с очень высоким исходным уровнем ХС ЛНП или нежелательными явлениями, или при отказе пациента
Высокий риск ССЗ: очень высокий уровень единственного имеющегося фактора риска, множественные факторы риска с уровнем суммарного риска $\geq 5,0$, но $< 10\%$	ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л
Умеренный риск ССЗ: суммарный риск по SCORE $\geq 1,0$, но $< 5,0\%$	ХС ЛНП $< 3,0$ ммоль/л
Очень высокий риск ССЗ	не-ЛВП-ХС $< 2,6$ ммоль/л
Высокий риск ССЗ	не-ЛВП-ХС $< 3,3$ ммоль/л
Очень высокий риск ССЗ	апо В < 80 мг/дл
Высокий риск ССЗ	апо В < 100 мг/дл
ХС – холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания	

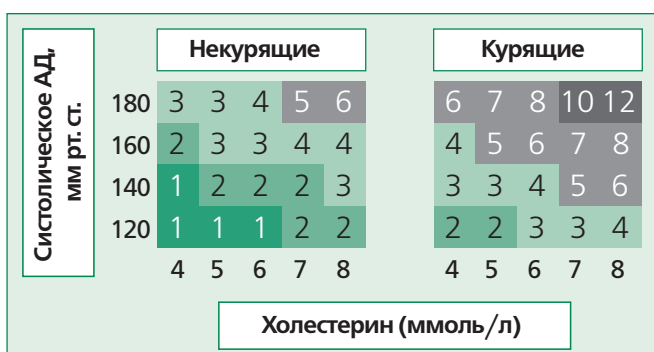


Рисунок 5. Таблица для определения относительного риска ССЗ, обычно используемая для молодых людей

следнее десятилетие, начиная с 2004 г., возрос интерес клиницистов к применению гиполипидемической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Вначале было замечено, что пациенты, находящиеся на лечении статинами разных типов, дозировок и продолжительности, после процедуры чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) имеют более редкие случаи перипроцедурного мионекроза и лучшую выживаемость без коронарных эпизодов в течение 6 мес [6]. Наиболее убедительным стало исследование ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) – рандомизированная плацебо-контролируемая программа, включающая ряд субисследований. Было показано, что лечение аторвастатином в дозе 40 мг/сут, начатое за 7 дней до ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией, снижает риск перипроцедурного инфаркта миокарда на 80% по сравнению с плацебо. Предполагалось, что это связано с плейотропными эффектами статина – в частности, снижением содержания в крови эндотелиальных факторов воспаления.

Наиболее интересным с точки зрения изучения клинических эффектов предшествующего ЧКВ «ударного» использования статинов было субисследование

ARMYDA-ACS [7]. Пациенты с ОКС без повышенного сегмента ST, не лечившиеся ранее статинами, перед ранней (< 48 час) коронароангиографией и коронарной ангиопластикой, получали нагрузку аторвастатином один раз 80 мг за 12 час до, второй раз – 40 мг за 2 час до ангиографии. После ангиографии и ЧКВ все пациенты получали аторвастатин длительно в дозе 40 мг/день. Первичные конечные точки: смерть, инфаркт миокарда, операция реваскуляризации, в первые 30 дней после ЧКВ, в группе с предшествующей нагрузкой аторвастатином наступали реже, чем на плацебо (5% против 17%). Затем сходный эффект такой нагрузки статинами (в 55% случаев аторвастатином) был получен и у пациентов, находящихся на хронической терапии статинами. Авторы сделали заключение: «Если результаты независимого положительного действия нагрузки статином у пациентов с ОКС подтвердятся будущими исследованиями, то она может быть включена в практику неотложной помощи при ОКС без повышенного сегмента ST» [8].

В заключении экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, Национального общества по изучению атеросклероза и Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики по оптимизации терапии статинами в клинической практике (2011) это положение было отнесено к применению только аторвастатина, на основании, главным образом, данных исследования ARMYDA. Так, в заключении российских экспертов было указано, что «...при подготовке к операциям реваскуляризации необходимо рассмотреть возможность назначения аторвастатина до вмешательства – ангиопластики в дозе 80 мг за 12 час и в дозе 40 мг за 2 час с целью уменьшения развития стенозов и снижения риска пери- и постоперационных осложнений» [9].

Однако, с категорическим заключением, что раннее применение только аторвастатина может рассматриваться в этих случаях, трудно считать дока-

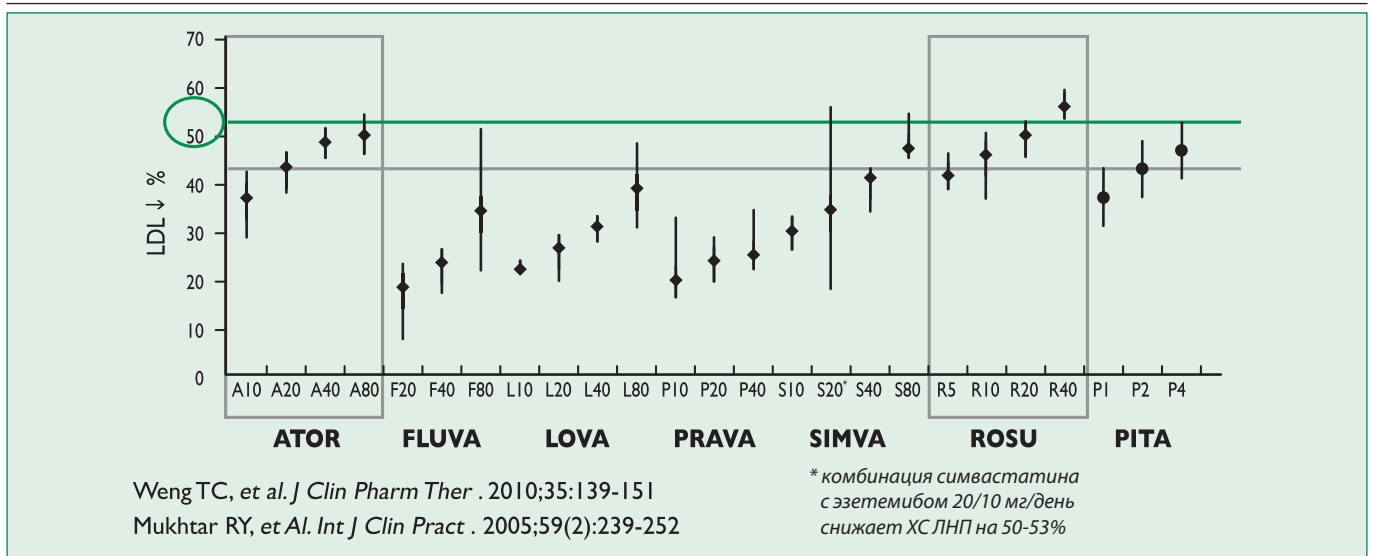


Рисунок 6. Систематический обзор и мета-анализ терапевтической эквивалентности статинов: % снижения уровня ХС ЛНП в зависимости от дозы препарата [4,5]

ATOR – аторвастатин; FLUVA – флувастатин; LOVA – ловастатин; PRAVA – правастатин; SIMVA – симвастатин; ROSU – розувастатин; PITA – питавастатин

занным. Ведь клинические эффекты раннего применения при ОКС розувастатина были показаны в других исследованиях. В рандомизированном сравнительном исследовании CENTARIUS при лечении пациентов с ОКС розувастатином в дозе 20 мг/день, как и аторвастатином в дозе 80 мг/день, начавшемся не позже, чем через 6 дней после госпитализации и продолжавшемся в течение 3 мес, не было выявлено различий и по клиническим эпизодам на розувастатине и на аторвастатине. При этом оказался одинаковым эффект по снижению апопротеинового индекса атерогенности – величины отношения апо В/апоАI и уровня ХС ЛНП [10].

В ограниченном исследовании, проведенном в Москве на пациентах с ОКС, получавших розувастатин в дозе 40 мг/день с 1-2 дня госпитализации в течение 30 дней, было достигнуто снижение ХС ЛНП и положительные сдвиги в течении ИБС по данным суточного мониторингирования ЭКГ и ряда показателей гемодинамики [11].

Методом внутрисосудистого ультразвукового исследования коронарных артерий было показано, что раннее лечение розувастатином в дозе 2,5 мг/день после ЧКВ пациентов с ОКС уменьшает объем бляшки за счет ее липидного компонента (ELAN Study, 2011) через 6,2 мес лечения. Таким образом, был документирован стабилизирующий эффект раннего лечения розувастатином на нестабильную атеросклеротическую бляшку у пациентов с ОКС [12].

В Рекомендациях по реваскуляризации миокарда (ESC, EACTS при участии EAPCI) представлены следующие положения:

- после операции реваскуляризации миокарда всем пациентам показаны гиполипидемические препараты в

высоких дозах независимо от уровня липидов;

- у пациентов высокого риска рекомендуется снижать ХС ЛНП до уровня $<2,0$ ммоль/л;
- лечение следует начинать во время госпитализации, когда у пациентов высокая к нему мотивация [13].

В Рекомендациях ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий (2011) [1] в разделе, посвященном специфике коррекции липидов при ОКС, приводятся следующие рекомендации:

- у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, терапия статинами должна быть назначена независимо от уровня ХС ЛНП;
- рекомендуется терапия статинами в высоких дозах, начиная с первых 1-4 дней госпитализации по поводу ОКС;
- если известен исходный уровень ХС ЛНП, доза статина должна быть подобрана так, чтобы достигнуть целевого уровня ХС ЛНП $<1,8$ ммоль/л;
- менее интенсивная терапия статинами должна быть рассмотрена для пациентов с повышенным риском побочных эффектов статинов в высоких дозах (у пожилых больных, при нарушении функций печени, почек или возможном взаимодействии с жизненно необходимыми пациенту препаратами);
- через 4-6 нед рекомендуется контроль достижения целевого уровня ХС ЛНП, проведение тестов на безопасность лечения, в соответствии с этим – корректировка дозы статина.

Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований, показавшие эффективность не только долгосрочного применения липид-снижающей терапии для снижения риска острых эпизодов ССЗ, но и кратко-

срочного применения статинов у пациентов с ОКС, госпитализированных для проведения коронароангиографии и ЧКВ, позволяют сделать следующие заключения:

- учитывая, что пациенты с ОКС принадлежат к категории очень высокого риска, в первые 1-4 дня после поступления в стационар необходимо определить уровень ХС ЛНП и начать терапию статинами в режиме, позволяющем достичь целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л;
- независимо от того, получал ли ранее пациент статины, целесообразно провести одноразовую нагрузку максимальной дозой статина за 12 час до ЧКВ, а затем ранее получаемой в стационаре дозой статина за 2 час до ЧКВ. Для аторвастатина эффективность про-

верена для доз 80 и 40 мг, соответственно; для розувастатина возможны соответствующие нагрузочные дозы 40 и 20 мг, что желательно подтвердить в подобном исследовании с нагрузкой; возможно, такой подход может касаться и исследования комбинации симвастатин/эзетимиб;

- после ОКС и ЧКВ пациент должен длительное время получать статины с регулярным контролем поддержания целевого уровня ЛНП <1,8 ммоль/л и проведения тестов безопасности лечения.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217S:S1-S44.
2. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 Suppl 2:E1-40.
3. Pencina M.J., Agostino R.B., Larson S.M. Predicting the 30-Year Risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2009;119:3078-84.
4. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35(2):139-51.
5. Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract* 2005;59(2):239-52.
6. Chang S.M., Yasbek N., Lakks N.M. Use of statins prior to percutaneous coronary intervention reduces myonecrosis and improves clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;62:193-7.
7. Patti G., Pasceri V., Colonna G., et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention. Results of the ARMYDA-ACS Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1272-8.
8. Di Sciascio G., Patti G., Pasceri V., et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: Results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:558-65.
9. RSC, NSA, RSCR expert opinion to optimize of statin therapy in clinical practice. *Ration Pharmacother Cardiol* 2011; 7 (1): 107-9. Russian (Заключение экспертов ВНОК, НОА и РОСОКР по оптимизации терапии статинами в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2011; 7(1):107-9).
10. Lablanchea J.M., Leoneb A., Merkelyc B., et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in reducing apolipoprotein B/apolipoprotein AI ratio in patients with acute coronary syndrome: Results of the CENTAURUS study. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103:160-9.
11. Zadiionchenko VS, Shehyan GG, Shahray NB, et al. Effect of rosuvastatin on lipid metabolism, microcirculation and central hemodynamics in patients with acute coronary syndrome. *Consilium Medicum* 2011; 13 (5): 4-8. Russian (Задюнченко В.С., Шехян Г.Г., Шахрай Н.Б. и др. Влияние розувастатина на липидный обмен, микроциркуляцию и показатели центральной гемодинамики у больных с острым коронарным синдромом. *Consilium Medicum* 2011;13(5):4-8).
12. Otagiri K., Tsutsui H., Kumazaki S. Early intervention with rosuvastatin decreases the lipid components of the plaque in acute coronary syndrome – analysis using integrated backscatter IVUS (ELAN Study). *Circ J* 2011;75:633-41.
13. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the ESC and the EACTS Developed with the special contribution of the EAPCI. *Eur Heart J* 2010;31: 2501-55.

Поступила: 08.08.2014

Принята в печать: 15.08.2014

ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В.В. Самойленко^{1*}, О.П. Шевченко¹, В.И. Бурцев²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова
117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Оптимизация лекарственной терапии в предоперационном периоде является краеугольным камнем концепции модификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде, и в этой связи особое внимание в последнее время уделяется применению статинов. К настоящему времени накоплена определенная доказательная база по применению данного класса препаратов в периоперационном периоде, послужившая основой для разработки клинических рекомендаций. В то же время результаты крупных рандомизированных исследований по изучению применения статинов носят противоречивый характер, в связи с чем их неоднозначная интерпретация привела к появлению существенных различий в классах рекомендаций и уровнях их доказательности. Проведен анализ результатов основных исследований и положений рекомендаций международных и национальных профессиональных медицинских обществ в отношении применения статинов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с целью снижения риска развития кардиальных осложнений в периоперационном периоде при плановых вне-сердечных хирургических вмешательствах.

Ключевые слова: статины, периоперационный период, сердечно-сосудистые осложнения.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):548-553

Statins use in the perioperative period according to the evidence-based medicine

V.V. Samoylenko^{1*}, O.P. Shevchenko¹, V.I. Burtsev²

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Optimization of pharmacotherapy in the preoperative period is the cornerstone of the risk modification of cardiovascular complications in the perioperative period. Particular attention has recently been focused on statins use. Evidence base of this drugs class use in the perioperative period serves as the basis for the development of clinical guidelines. However, the results of large randomized trials of statins are controversial. Ambiguous interpretations of these trials data has resulted in significant differences in the classes of recommendations and levels of evidence. Analysis of results of the basic clinical trials and the guidelines of international and national medical societies on the use of statins in patients with cardiovascular diseases to reduce the risk of cardiac complications in the perioperative period in planned extracardiac surgery is presented.

Key words: statins, perioperative period, cardiovascular complications.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):548-553

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vvsamdoctor@gmail.com

Введение

Увеличение числа пациентов старшего возраста и пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, нуждающихся в выполнении оперативного вмешательства, часто являющегося единственным вариантом радикального лечения, диктует повышение требований к обеспечению безопасности анестезиологического и хирургического пособия [1]. Оптимизация лекарственной терапии в предоперационном периоде является краеугольным камнем концепции модификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде, и в этой связи особое внимание в последнее время уделяется применению статинов [2,3].

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины) широко используются для сни-

жения смертности и улучшения прогноза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или другими проявлениями атеросклероза, а также для лечения нарушений липидного обмена у больных с наследственными и вторичными дислипидемиями. К настоящему времени накоплен внушительный массив данных, которые свидетельствуют о пользе применения статинов у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями или риском таковых безотносительно к исходному уровню холестерина [4,5]. Статины также способствуют стабилизации бляшки в коронарных артериях посредством уменьшения окисления липидов, воспаления, содержания матричной металлопротеиназы, гибели клеток и за счет повышения уровня тканевого ингибитора металлопротеиназы и коллагена. Эти так называемые нелипидные, или плеiotропные, эффекты могут предотвратить разрыв бляшки и последующий инфаркт миокарда (ИМ) в периоперационном периоде [6,7].

Применение статинов в периоперационном периоде

Следует отметить, что история доказательной базы для применения статинов в периоперационном периоде насчитывает чуть более десяти лет. До 2002 г. в рекомендациях по предоперационному обследованию и

Сведения об авторах:

Самойленко Валерий Вячеславович – к.м.н., доцент кафедры кардиологии факультета усовершенствования врачей РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Шевченко Олег Петрович – д.м.н., профессор, зав. той же кафедрой

Бурцев Владимир Иванович – д.м.н., профессор кафедры семейной медицины факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

подготовке пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к хирургическим операциям какие-либо упоминания о применении статинов отсутствовали. В 2002 г. (после изъятия церивастатина из клинического применения в 2001 г.) Согласительный комитет по использованию статинов, созданный под эгидой Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации кардиологов и Национального института сердца-легких-крови (США), обозначил факторы риска увеличения вероятности развития рабдомиолиза на фоне применения препаратов данного класса, к которым были отнесены преклонный возраст, нарушение функции почек и печени, сахарный диабет, гипотиреоз, использование препаратов, влияющих на метаболизм статинов, а также периоперационный период, что повлекло за собой исключение статинов из показанных к применению препаратов в периоперационном периоде [8].

В последующий период было проведено несколько исследований, посвященных эффективности и безопасности применения статинов у пациентов хирургического профиля в периоперационном периоде (табл. 1), что заставило экспертов пересмотреть отношение к применению статинов в периоперационном периоде. В рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов (2007) статины впервые заняли место в ряду лекарственных препаратов, применяющихся для фармакологического снижения сердечно-сосудистого риска в периоперационном периоде, где их назначение предполагалось пациентам, уже получающим препараты данного класса (IB), а также пациентам, которым планируется хирургическое вмешательство на артериях (IIaB) [17]. Для рутинного назначения статинов в периоперационном периоде доказательная база оказалась недостаточной [18]. Более того, в опубликованных в 2008 г. рекомендациях Японского кардиологического общества позиции, касающиеся применения статинов в периоперационном периоде, включены не были [19].

Исследования статинов в периоперационном периоде

После выхода в свет рекомендаций ACC/ANA (2007) исследования по изучению эффективности применения статинов в периоперационном периоде были продолжены. Durazzo A.E. и соавт. провели первое проспективное рандомизированное контролируемое исследование в небольшой группе больных, в котором 100 больных с запланированными сосудистыми операциями были рандомизированы для получения лечения аторвастатином в дозе 20 мг или плацебо [20]. Пациенты получали лечение в течение 45 дней, в том числе, как минимум, на протяжении 2 нед до операции. В среднем статины назначали приблизительно за 1 мес

до операции. Результаты этого исследования были оценены по комбинированной конечной точке, включавшей сердечную смерть, нефатальный ИМ, инсульт или нестабильную стенокардию. По прошествии 6 мес сердечно-сосудистые события возникали у 26% больных из группы плацебо и только у 8% пациентов, получавших статины ($p=0,03$). Несмотря на невозможность оценки послеоперационных исходов в течение 30 дней, имелось четкое свидетельство благоприятного эффекта статинов [относительный риск (ОР) 0,23; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,09–1,30].

Исследование DECREASE III – первое рандомизированное контролируемое исследование, обладающее достаточной доказательной силой, открыло новую веху в изучении роли назначения статинов в периоперационном периоде [21]. В исследование были включены 497 пациентов, направленных на сосудистые операции, с последующей рандомизацией для получения флувастатина длительного высвобождения в дозе 80 мг/сут или плацебо. Частота указаний на ИМ в анамнезе в группах больных, получавших флувастатин или плацебо, была, соответственно, 10,8% и 19,0% (ОР 0,55; 95% ДИ 0,34–0,88). Достижение вторичной композитной конечной точки – сердечной смерти или ишемии миокарда – составило, соответственно, 4,8% против 10,2% (ОР 0,47; 95% ДИ 0,24–0,94). В исследовании DECREASE IV особое внимание было уделено пациентам со средним хирургическим риском [22]. В нем оценивали эффективность и безопасность назначения β -адреноблокаторов, статинов и их комбинации в отношении частоты периоперационной сердечной смерти и ИМ. У пациентов, получавших флувастатин, зарегистрировано более редкое достижение первичной конечной точки, чем в контрольной группе (3,2% против 4,9% событий; ОР 0,65; 95% ДИ 0,35–1,10), но статистическая значимость не была достигнута ($p=0,17$). Необходимо учитывать, что значение результатов этого исследования было ограничено недостатком доказательной силы. Результаты исследований DECREASE III и IV, а также исследования, проведенного Durazzo A.E. и соавт., послужили доказательной базой для рекомендаций Европейского общества кардиологов, опубликованных в 2009 г. [23]. В рекомендациях ESC/ESA (2009) указывается на то, что применение статинов желательно в периоперационный период (примерно за 30 сут перед плановой операцией и ≥ 7 сут – после нее) для всех пациентов высокого кардиоваскулярного риска (класс рекомендаций I, уровень доказательности B). Подобные рекомендации основаны на данных метаанализа ($n=223\,010$), согласно которым статины позволяют значимо снизить риск смертности от сердечно-сосудистой патологии в послеоперационный период – на 59% (1,7% против 6,1%; $p<0,001$) для кардиохирургических операций и на 44%

Таблица 1. Основополагающие исследования по применению статинов в периоперационном периоде до 2007 г

Исследование, год	Дизайн	n (статины/всего)	Тип операции	Скорректированное ОШ* (95% ДИ)	
				Периоперационные осложнения	Периоперационная летальность
Lindenauer и соавт [9], 2004	Ретроспективное	77 082/ 780 591	Большая внесердечная		0,62 (0,58-0,67)
Poldermans и соавт [10], 2003	Случай-контроль	160 случай, 320 контроль	Большая сосудистая		0,22 (0,10-0,47)
O'Neil-Callahan и соавт [11], 2005	Ретроспективное	526/1163	Большая сосудистая	0,52 (0,35- 0,77)	
Kertai и соавт [12], 2004	Ретроспективное	162/570	Большая сосудистая (аневризма аорты)	0,24 (0,10-0,70) (смерть или ИМ)	
Landesberg и соавт, [13] 2003	Ретроспективное	502	Большая сосудистая		0,54 (0,26-1,11)
Kennedy и соавт [14], 2005	Ретроспективное	815/2031	Каротидная эндартерэктомия	0,55 (0,32-0,95) (инсульт или смерть)	0,25 (0,07-0,90)
Ward и соавт [15], 2005	Ретроспективное	72/446	Большая сосудистая (бедренная артерия)	0,36 (0,14-0,93)	
McGirt и соавт [16], 2005	Ретроспективное	657/1566	Каротидная эндартерэктомия	0,35 (0,15-0,85) (инсульт)	0,20 (0,04-0,99)

ОШ* - отношение шанса событий в группе пациентов, принимающих статины, к таковому в группе не принимающих статины (значения <1 – демонстрируют преимущество статинов); ДИ – доверительный интервал

– для прочих. Хотя эти данные подтвердили отмеченный ранее в крупных обзорах положительный эффект периоперационного назначения статинов, авторы сделали вывод, что в настоящее время доказательств для рекомендации повседневного использования статинов недостаточно [24]. Причина этого – не столько в прямом влиянии статинов на липидный спектр, сколько в плейотропизме их терапевтических эффектов; когда речь идет о профилактике сердечно-сосудистых событий, на первое место выходит способность статинов улучшать функцию эндотелия и оказывать опосредованное антиишемическое действие за счет дилатации периферических и коронарных сосудов. Кроме того, важное значение имеет их антитромботический, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты [25]. Тем не менее, согласно данным Европейского кардиологического общества, эти рекомендации даже в прогрессивных странах соблюдаются не более чем в 40% случаев.

С незначительными изменениями аналогичные позиции в отношении применения статинов в периоперационном периоде сохранились и в опубликованных позднее нескольких национальных рекомендациях. В соответствии с рекомендациями Бразильского общества кардиологов (2011) [26] назначение статинов показано пациентам, которым планируется хирургическое вмешательство на артериях (IA), пациентам с диагностированной ИБС (IC) и пациентам, уже получающим статины (IB). Эксперты Французского общества кардиологов (2011) рекомендуют назначение статинов пациентам, которым они показаны, но не были назначены ранее, в слу-

чае предстоящей хирургической операции на артериях, при этом подчеркивается важность начала терапии не менее, чем за неделю до операции, и необходимость применения препаратов данного класса в течение всего периоперационного периода, вплоть до их введения через назогастральный зонд при невозможности перорального приема [27]. Российские рекомендации (ВНОК, 2011) предполагают назначение статинов пациентам, уже получающим препараты данного класса, а также пациентам, которым планируется хирургическое вмешательство на артериях [28].

В феврале 2012 г. опубликованы результаты нового метаанализа, посвященного влиянию статинов, применяемых в периоперационный период (как кардиохирургических, так и прочих вмешательств), на риск развития инфаркта миокарда (ИМ), фибрилляции предсердий (ФП) и продолжительность пребывания в стационаре после операции у пациентов, прежде не получавших терапии статинами [29]. Chopra V. и ее коллеги из Центра здоровья при Мичиганском университете (University of Michigan Health System), Энн Арбор, США, включили в свой метаанализ данные 15 рандомизированных контролируемых исследований с общим числом участников 2292 человека. Источниками информации послужили базы данных MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE, Кокрановский центральный регистр клинических испытаний (Cochrane Central Register of Controlled Trials) и др. В ходе 11 исследований речь шла об операциях на сердце, 2 были посвящены операциям на сосудах, а еще

2 – прочим оперативным вмешательствам. Разновидности и дозы применяемых статинов варьировали в различных исследованиях, при этом от момента начала терапии статинами до дня операции прошло от 2 до 37 сут, а общая продолжительность курса лечения составила 3-67 сут. После статистического выравнивания данных авторами метаанализа получены следующие результаты. Периоперационное применение статинов позволяет значительно снизить риск возникновения ФП у пациентов, подвергающихся операциям на сердце (ОР 0,56; 95% ДИ 0,45–0,69; Number Needed to Treat (NNT) 6 человек). В плацебо-контролируемых исследованиях частота послеоперационной ФП в группе, получавшей статины (n=467), составила 19,9%, в то время как в группе контроля (n=466) это угрожающее жизни осложнение развилось в 36,3% случаев. Кроме того, как при кардиохирургических, так и при прочих оперативных вмешательствах, периоперационное применение статинов способствует снижению риска развития инфаркта миокарда (ОР 0,53; 54% ДИ 0,38–0,74; NNT 23). В группах участников, получавших статины (n=1041), частота ИМ составила в среднем 4,5%, а в группе контроля (n=1036) – 8,9%. В отношении общей смертности в течение 30 сут после операции результаты оказались противоречивы и недостоверны (ОР 0,62; 95% ДИ 0,34–1,14). Применение статинов также помогает сократить продолжительность пребывания в стационаре после операции [стандартизованная разность средних (CPC) -0,32; 95% ДИ от -0,53 до -0,11], но при этом в целом не влияет на длительность пребывания в палате интенсивной терапии (CPC -0,08; 95% ДИ от -0,25 до 0,10). Таким образом, по мнению авторов исследования, периоперационное применение статинов, рекомендованное Европейским кардиологическим обществом для больных высокого кардиоваскулярного риска, благоприятно сказывается в том числе и на тех пациентах, которые никогда ранее не получали статинов, и начавшие их прием за 1-4 нед до плановой операции. Тем не менее, пока остается открытым вопрос, какими осложнениями в послеоперационный период может быть чревато угнетающее действие статинов на систему свертываемости крови, поэтому тема нуждается в дальнейшем изучении. Кроме того, имеется ряд замечаний к методологии проведения исследования. Во-первых, среди участников исследования явно доминировали пациенты кардиохирургического профиля (11 из 15 исследований). Эффективность применения статинов при несосудистых операциях далеко не так однозначна [30]. Во-вторых, критерии отнесения пациентов к группе высокого риска выглядят крайне неопределенно. В-третьих, в результатах не упоминаются послеоперацион-

ные осложнения или неблагоприятные побочные эффекты, связанные с лечением.

Положительный эффект применения статинов в периоперационном периоде тоже не так однозначен. Результаты недавно опубликованного рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования показали, что назначение статинов кардиологическим пациентам за неделю до некардиохирургических операций с продолжением после операции не ведет к улучшению показателей исхода [31]. Neilipovitz D.T. и соавт. преследовали цель оценить влияние статинов в послеоперационном периоде на воспаление и возможность развития такого эффекта при назначении статинов в пределах недели до операции. Дизайн исследования специально был разработан таким образом, чтобы зафиксировать противовоспалительный эффект и безопасность кратковременного использования аторвастатина у пациентов, которые не принимают данную группу препаратов, с высоким риском кардиальных осложнений при выполнении некардиохирургических операций. Назначение аторвастатина не сопровождалось уменьшением концентрации С-реактивного белка и изменением частоты кардиальных осложнений [31].

Аналогичным образом, проведенный экспертами Кокрановского общества систематический обзор исследований с краткосрочным применением статинов в до- и послеоперационном периоде, не выявил какого-либо влияния на частоту развития послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений [32]. В другом исследовании также не удалось выявить положительного влияния статинов на частоту развития острой почечной недостаточности, гемодиализа в послеоперационном периоде и госпитальную летальность [33].

В 2011 г. доказательной базе для применения статинов в периоперационном периоде был нанесен мощный удар: медицинское сообщество потряс скандал, связанный с выявлением фальсификации при проведении исследований серии DECREASE, что повлекло за собой необходимость пересмотра европейских рекомендаций, новый выпуск которых запланирован на конец этого года [34-36]. Из трех основополагающих исследований (DECREASE III, DECREASE IV и исследование, проведенное Durazzo A.E. и соавт.), послуживших доказательной базой для рекомендаций по применению статинов в периоперационном периоде, результаты двух первых не могут быть приняты к рассмотрению [37].

В связи с этим, в обновленной в 2014 г версии рекомендаций ESC по ведению кардиологических пациентов в периоперационном периоде в отношении применения статинов сохранились две позиции [38]:

- (1) назначение статинов рекомендуется пациентам, которые уже принимают статины, при этом предпочтение отдается препаратам с длительным периодом полувыведения и лекарственным формам с контролируемым пролонгированным высвобождением активного вещества (IC);
- (2) назначение статинов рекомендуется пациентам, которым планируется проведение операции на сосудах, при этом оптимально начинать терапию необходимо не менее, чем за две недели до операции (IIa).

Заключение

Таким образом, на настоящий момент применение статинов в периоперационном периоде основано на рекомендациях, которые в большей степени «имитируют» хронический прием статинов пациентами, которым эти препараты показаны, независимо от планирующегося хирургического вмешательства, поэтому говорить о положительном эффекте статинов *per se* в периоперационном периоде преждевременно. Надежные качественные проспективные исследования использования статинов в периоперационном периоде,

нацеленные на регистрацию стандартных показателей исхода, отсутствуют. Отсутствует и четкое определение, что подразумевать под термином «периоперационный период» с точки зрения начала, продолжения, окончания применения, дозы статинов. Не совсем ясно, проявляют ли статины в этом случае класс-эффект, или имеются различия между отдельными препаратами. Надо отметить, что даже у пациентов кардиохирургического профиля показано, что статины уменьшают частоту развития послеоперационной ФП и продолжительность пребывания в ОРИТ и в стационаре, но не оказывают существенного влияния на периоперационную летальность, частоту развития инфаркта миокарда, инсульта или почечной недостаточности [39]. В связи с недостаточной доказательной базой применение статинов можно в настоящее время исключить из перечня вмешательств, убедительно снижающих периоперационную летальность с позиций научно-обоснованной практики [40].

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Kehlet H., Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *The American Journal of Surgery* 2002; 183: 630-41.
2. Singh N., Augoustides JG. Perioperative protective effects of statins. *F1000 Medicine Reports* 2010; 2:35.
3. Skrlin S., Hou V. A Review of Perioperative Statin Therapy for Noncardiac Surgery. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2010;14(4): 283-90.
4. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(1):1-10.
5. Ahmed M, Griffiths P. Statins and secondary prevention of coronary heart disease. *Br J Community Nurs* 2004;9(4):160-5.
6. Sadowitz B, Maier KG, Gahtan V. Basic science review: Statin therapy--Part I: The pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease. *Vasc Endovascular Surg* 2010;44(4):241-51.
7. Sadowitz B, Seymour K, Costanza MJ, Gahtan V. Statin therapy--Part II: Clinical considerations for cardiovascular disease. *Vasc Endovascular Surg*. 2010 Aug; 44(6):421-33.
8. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(3):567-72.
9. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, et al. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA* 2004; 291: 2092-9.
10. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003; 107: 1848-51.
11. O'Neil-Callahan K, Katsimaglis G, Tepper MR, et al. Statins decrease perioperative cardiac complications in patients undergoing noncardiac vascular surgery: the Statins for Risk Reduction in Surgery (StaRRS) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 336-42.
12. Kertai MD, Boersma E, Westerhout CM, et al. A combination of statins and beta-blockers is independently associated with a reduction in the incidence of perioperative mortality and nonfatal myocardial infarction in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28: 343-52.
13. Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, et al. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1547-54.
14. Kennedy J, Quan H, Buchan AM, et al. Statins are associated with better outcomes after carotid endarterectomy in symptomatic patients. *Stroke* 2005; 36: 2072-6.
15. Ward RP, Leeper NJ, Kirkpatrick JN, et al. The effect of preoperative statin therapy on cardiovascular outcomes in patients undergoing infrainguinal vascular surgery. *Int J Cardiol* 2005; 104:264-8.
16. McGirt MJ, Perler BA, Brooke BS, et al. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors reduce the risk of perioperative stroke and mortality after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2005; 42: 829-36.
17. Fleisher LA., Beckman JA., Brown KA et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *JACC* 2007; 50 (17): e159-241.
18. Kapoor AS., Kanji H., Buckingham J., et al. Strength of evidence for perioperative use of statins to reduce cardiovascular risk: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2006;333(7579):1149.
19. Japanese Circulation Society Guidelines for Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management for Noncardiac Surgery (2008). *Circ J* 2011; 75: 989-1009.
20. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004; 39(5):967-75.
21. Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al. Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009;361(10):980-9.
22. Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiac surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 2009;249(6):921-6.
23. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009; 30: 2769-812.
24. Hindler K., Shaw A.D., Samuels J. et al. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy. *Anesthesiology* 2006; 105(6): 1260-72.
25. Poldermans D. Statins and noncardiac surgery: Current evidence and practical considerations. *CCJM* 2009;76(4):S79-S83.
26. Il Diretriz de Avaliação Perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96 (3 supl 1): 1-68.
27. Prise en charge du coronarien qui doit être opéré en chirurgie non cardiaque. Recommendation formalisées d'experts SFAR/SFC. Available at: http://www.sfar.org/_docs/articles/RFEcoronarienenchirurgienoncardiaque.pdf. Accessed by 19.10.2014.
28. National guidelines for the prediction and prevention of cardiac complications extracardiac surgery. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2011; 10 (6) suppl 3: 1-35. Russian (Национальные рекомендации по прогнозированию и профилактике кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011; 10 (6) приложение 3: 1-35).
29. Chopra V., Wesorick D.H., Sussman J.B. et al. Effect of perioperative statins on death, myocardial infarction, atrial fibrillation, and length of stay: a systematic review and meta-analysis. *Arch Surg* 2012; 147(2): 181-9.
30. Santos JR JCM. Can statins improve outcome in colorectal surgery? Part I. *J Coloproctol* 2012;32(3): 334-8.

31. Neilipovitz DT., Bryson GL., Taljaard M. STA VaS – Short Term Atorvastatin Regime for Vascular Subjects: a randomized placebo-controlled trial evaluating perioperative atorvastatin therapy in non-cardiac surgery. *Can J Anesth* 2012; 59: 527-37.
32. Sanders RD, Nicholson A, Lewis SR, et al. Perioperative statin therapy for improving outcomes during and after noncardiac vascular surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 7: CD009971.
33. Argalious MY, Dalton JE., Sreenivasalu TS., et al. The Association of Preoperative Statin Use and Acute Kidney Injury After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg* 2013; 117:916-23.
34. Erasmus Medical Centre. Report on the 2012 follow-up investigation of possible breaches of academic integrity. Available at: <http://cardiobrief.files.wordpress.com/2012/10/integrity-report-2012-10-english-translation.pdf>. Accessed by 19.10.2014.
35. European Society of Cardiology. Dismissal of Professor Don Poldermans from the Erasmus Medical Center (NL). Available at: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/pr-11/Pages/Dismissal-Don-Poldermans.aspx>. Accessed by 19.10.2014.
36. European Society of Cardiology. ESC Statement. Available at: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/pr-13/Pages/esc-statement-poldermans-guidelines-noncardiac-surgery.aspx>. Accessed by 19.10.2014.
37. Nowbar AN., Cole GD, Shun-Shin MJ, et al. International RCT-based guidelines for use of preoperative stress testing and perioperative beta-blockers and statins in non-cardiac surgery. *Int J Cardiol* 2014; 172(1):138-43.
38. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014; 35: 2383–431.
39. Liakopoulos OJ, Kuhn EW, Slottosch I, Wassmer G, Wahlers T. Preoperative statin therapy for patients undergoing cardiac surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 4: CD008493
40. Landoni L., Rodseth RN., Santini F., et al. Randomized Evidence for Reduction of Perioperative Mortality. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2012; 26(5): 764-72.

Поступила: 11.09.2014

Принята в печать: 13.09.2014

ЭВОЛЮЦИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

П. Г. Кесов¹, О.М. Рейтблат¹, З.М. Сафиуллина^{2*}, С.В. Шалаев^{1,2}

¹ Областной кардиологический диспансер Областной клинической больницы №1. 625023, Тюмень, ул. Одесская, 46А

² Тюменская государственная медицинская академия. 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

Отражается краткая история тромболитической терапии (ТЛТ), рассматриваются основные исследования по применению различных тромболитических препаратов в лечении инфаркта миокарда (ИМ) с подъёмом сегмента ST. Освещаются позиции ТЛТ в современном лечении ИМ.

Ключевые слова: тромболитическая терапия, инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):554–558

Evolution of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction

P.G. Kesov¹, O.M. Reytblat¹, Z.M. Safiullina^{2*}, S.V. Shalaev^{1,2}

¹ Regional Cardiology Clinic of Tyumen Regional Hospital №1. Odesskaya ul. 46A, Tyumen, 625023 Russia

² Tyumen State Medical Academy. Odesskaya ul. 46A, Tyumen, 625023 Russia

History of thrombolytic therapy is shortly reflected, main trials of various thrombolytics in acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) are analyzed. Perspectives of modern thrombolytic therapy in patients with STEMI are discussed.

Key words: thrombolytic therapy, ACS with ST-segment elevation.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):554–558

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): safiullina@tokb.ru

История тромболитической терапии инфаркта миокарда

Эра тромболитической терапии острого инфаркта миокарда (ИМ) началась в 1976 г., когда Е.И. Чазов с сотрудниками продемонстрировали возможность растворения тромба при ИМ путём внутрикоронарного введения фибринолизина [1]. В 1979 г. К.Р. Rentrop с соавт. сообщили об успешном внутрикоронарном применении стрептокиназы при лечении больных ИМ [2]. В 1980 г. М.А. De Wood с соавт. с помощью коронарографии, сделанной сравнительно рано после развития инфаркта, продемонстрировали наличие полной закупорки коронарной артерии у большинства больных с ИМ и наличием зубца Q по ЭКГ [3]. В 1983 г. R. Schroder с соавт. сообщили, что внутривенное введение стрептокиназы (в дозе 1,5 млн. ЕД в течение часа) позволяет эффективно восстанавливать коронарный кровоток у больных ИМ [4].

Накопленный опыт в использовании тромболитической терапии (ТЛТ) привел к выводу о целесообразности проведения крупных рандомизированных исследований. Первое из таких – итальянское исследо-

вание GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico) [5]. В это исследование были включены 11 806 больных острым ИМ, 5905 из них внутривенно вводили стрептокиназу (СК) в дозе 1,5 млн ЕД, 5901 больной получил плацебо. Госпитальная летальность у пациентов, которым ввели активный препарат, составила 11%, в контрольной группе – 13% ($p=0,0002$). В исследовании было показано, что снижение летальности было тем более выраженным, чем раньше была проведена ТЛТ: наибольший эффект был получен при введении СК в первые 6 часов от развития ИМ. Выявленные закономерности сохранялись при дальнейшем наблюдении: летальность через 12 мес в группе активной терапии составила 17,2%, в контрольной – 19,0% ($p=0,008$).

Многоцентровое исследование ISIS-2 (International Study of Infarct Survival) вобрало информацию о 17 187 больных острым ИМ: 8592 пациента получили СК, 8595 – плацебо [6]. 5-недельная летальность в группе активной терапии составила 9,2%, в контрольной – 12,0% ($p<0,0001$). Наиболее значительное снижение летальности было отмечено в группе больных, получивших активную терапию в пределах первых 4 часов от начала острого ИМ. Однако и среди тех, у кого интервал от начала ангинозного приступа до введения СК находился в диапазоне 4–24 часов, снижение летальности было также статистически значимым ($p<0,05$).

Таким образом, с начала 90-х годов ТЛТ вошла в перечень жизнесохраняющих вмешательств при остром ИМ с подъёмами ST.

Сведения об авторах:

Кесов Павел Георгиевич – врач-кардиолог ОКБ №1

Рейтблат Олег Маркович – к.м.н., зав. кардиологическим отделением ОКБ №1

Сафиуллина Земфира Мидхатовна – д.м.н., профессор кафедры кардиологии ТюмГМА

Шалаев Сергей Васильевич – д.м.н., профессор, зав. той же кафедрой; руководитель Областного кардиологического диспансера ОКБ №1

Основные тромболитические препараты

Ключевой фермент фибринолиза плазмин, расщепляющий фибрин до мелких фрагментов – продуктов деградации фибрина (ПДФ), образуется из неактивной протеазы пламиногена под действием активаторов пламиногена тканевого и урокиназного типов. Современные тромболитические препараты представляют собой активаторы пламиногена, способствующие переходу пламиногена в плазмин, – активную протеазу, способную расщеплять фибрин до ПДФ, выводящихся из организма органами ретикуло-эндотелиальной системы [7].

Стрептокиназа – прямой активатор пламиногена, продуцируется С-штаммами гемолитического стрептококка. Это одноцепочечный полипептид, не содержащий углеводов. Чтобы активировать фибринолитическую систему, СК образует комплекс с плазмином, молекула которого при этом претерпевает конформационные изменения, приводящие к обнажению его активного центра. Комплекс «стрептокиназа-пламиноген» играет роль фермента в превращении пламиногена в плазмин, причем он активизирует как связанные с фибриновым тромбом, так и свободно циркулирующие молекулы пламиногена. В крови человека всегда присутствуют антитела против стрептокиназы, что обусловлено большой распространенностью стрептококковой инфекции в популяции, однако частота развития анафилаксии невысока – 0,1% [7]. Титры антистрептокиназных антител быстро нарастают в течение нескольких дней после введения препарата, причем их количество может более чем в 1000 раз превышать исходный уровень. У части больных титры антистрептокиназных антител остаются высокими до полугода, в других случаях – до нескольких лет, делая неэффективным и небезопасным повторное применение препарата. Стрептокиназа вводится внутривенно капельно в дозе 1500000 МЕ за 30-60 мин в небольшом количестве физиологического раствора.

Тканевой активатор пламиногена (алтеплаза) представляет собой фермент, синтезируемый эндотелием и способный превращать пламиноген в плазмин в присутствии фибрина. Благодаря развитию методов генной инженерии, к 1987 г. было создано и повсеместно внедрено в клиническую практику второе поколение тромболитических препаратов – рекомбинантный тканевой активатор пламиногена (ТАП) алтеплаза (t-PA). Результаты сравнения алтеплазы с предшественниками (препаратами стрептокиназы) убедительно свидетельствуют о преимуществах тромболитиков второго поколения по таким показателям, как фибриноспецифичность, скорость тромболиза, системность фибринолитических эффектов, устойчивость к ингибитору активатора пламиногена (PAI), антигенные

свойства. Кроме того, ТАП – физиологический активатор пламиногена, не обладает аллергенными свойствами. На введение ТАП не вырабатываются антитела, его можно вводить повторно. В отличие от стрептокиназы ТАП реже вызывает гипотонию и шок. Механизм действия ТАП условно можно разделить на три этапа: 1) ТАП связывается с пламиногеном, находящимся на фибрине, образуя тройной комплекс; 2) ТАП способствует проникновению пламиногена в фибрин, превращая пламиноген в плазмин; 3) образующийся плазмин расщепляет фибрин до ПДФ и тем самым разрушает тромб.

Исследование GUSTO-I доказало преимущество алтеплазы перед стрептокиназой у больных острым ИМ [8]. В исследовании GUSTO-I, в которое было включено 41021 больных, было показано, что ускоренный режим введения алтеплазы (100 мг за 90 мин) позволил уменьшить 30-дневную летальность по сравнению со стрептокиназой: 6,3% против 7,2%, соответственно ($p=0,001$); различия в уровне смертности сохранялись и к концу годового наблюдения. Наибольшие преимущества алтеплазы по отношению к стрептокиназе отмечались среди больных передним ИМ, у лиц старше 75 лет и при проведении тромболиза – в первые 2 часа от начала ИМ. Алтеплаза, введенная в первые 6 часов от момента окклюзии коронарной артерии, позволяла дополнительно спасти около 10 жизней на 1000 больных ИМ. В сроки введения тромболитика более 6 часов от начала ИМ эти различия не наблюдались. Из исследований, посвященных оценке эффективности ТАП, следует упомянуть многоцентровой проект ASSET (Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis) [9]. В это исследование было включено 5011 пациентов с острым ИМ, из них 2516 был внутривенно введен ТАП в дозе 100 мг, 2495 получили плацебо. Месячная летальность составила 7,2% и 9,8%, соответственно. После получения доказательств эффективности ТАП в отношении прогноза больных ИМ в сравнении с плацебо в двух крупных исследованиях GISSI-2 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) и ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) была обнаружена одинаковая смертность при применении ТАП и стрептокиназы у больных ИМ [10]. Особенностью GUSTO-I в отличие от исследований GISSI-2 и ISIS-3 было «ускоренное» введение ТАП с одновременным применением гепарина. В настоящее время ускоренный режим введения ТАП считается оптимальным при начале лечения в первые 6 часов от начала ИМ. Режим «ускоренного введения» представляет собой внутривенное введение 100 мг алтеплазы за 90 мин, при этом введение препарата разбивается на три этапа: 1) 15 мг в виде болюса; 2) 50 мг в виде инфузии за 30 мин; 3) 35 мг в виде инфузии за 60 мин. Одновременно с ТАП назначается гепарин: 5000 Ед. болюсом

до начала терапии ТАП с последующей внутривенной инфузией на протяжении 48 час.

Тенектеплаза. Препарат тенектеплазы, полученный с применением рекомбинантной ДНК-технологии, является самой удачной попыткой улучшить естественный человеческий ТАП за счет изменения в структуре различных участков молекулы комплиментарной ДНК. В результате структурных модификаций получена молекула с более продолжительным периодом полувыведения, повышенной специфичностью к фибрину и большей устойчивостью к ингибитору активатора плазминогена первого типа (PAI-1) по сравнению с естественным ТАП. Сравнительный анализ тенектеплазы и алтеплазы показал, что тенектеплаза не потенцирует, или потенцирует в незначительной степени коллагенсенсibilизированную агрегацию тромбоцитов, вызывая снижение риска повторной окклюзии после успешного тромболизиса по сравнению с алтеплазой [11].

Повышение специфичности к фибрину приводит к снижению риска тяжелых кровотечений, так как тромболитическая активность ограничивается плазмином на фибриновом субстрате. За счет этого удастся избежать расщепления фибриногена, V и VIII факторов свертывания, а также α_2 -антиплазмина [12]. Ингибирующая способность PAI-1 при применении тенектеплазы в 80 раз меньше, чем при использовании алтеплазы. Вышеописанные свойства позволяют применять препарат в виде однократной внутривенной болюсной инфузии и предотвращают инактивацию препарата в участках коронарного тромба, богатого тромбоцитами [13, 14].

Применение тенектеплазы при инфаркте миокарда с подъемами сегмента ST

Первый опыт применения тенектеплазы в лечении острого ИМ был получен в исследованиях TIMI-10A и TIMI-10B, в которых было показано дозо-зависимое увеличение частоты полного восстановления кровотока (TIMI-3) при применении тенектеплазы в дозе от 5 до 50 мг [15, 16].

Безопасность применения тенектеплазы при ИМ с подъемами сегмента ST была изучена в исследовании ASSENT-1 [17], в которое были включены 3235 пациентов, получавших болюсную инъекцию тенектеплазы в дозе 30, или 40, или 50 мг. Общая частота развития инсультов в течение 30 дней составила 1,5%, а внутримозговых кровоизлияний (ВЧК) – 0,8%, что не отличалось от частоты инсультов в контрольной группе. Тяжелые кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии, развились у 1,4% пациентов в группе тенектеплазы и у 7% пациентов – в группе алтеплазы. Необходимо отметить, что в исследованиях TIMI-10B и ASSENT-1 было показано, что с целью уменьшения риска ВЧК при

назначении тенектеплазы требуется назначение меньших доз гепарина.

В многоцентровое клиническое исследование ASSENT-II было включено 16949 больных с ОКС с подъемом сегмента ST, оценивалась эффективность и безопасность ТЛТ в двух группах больных. В одной применяли алтеплазу в дозе ≤ 100 мг, вводимую в/в в течение 90 мин, в другой – тенектеплазу 30-50 мг (в зависимости от массы тела больного) в/в однократно болюсом в течение 5-10 сек. Было установлено, что показатели 30-дневной смертности у пациентов обеих групп не различались (6,15% – в группе алтеплазы, и 6,18% – в группе тенектеплазы), при этом частота развития нежелательных побочных эффектов была достоверно ниже при использовании тенектеплазы [18].

Не было выявлено различий между тенектеплазой и алтеплазой в частоте развития инсульта, включая ВЧК (0,93% по сравнению с 0,94%, соответственно). В группе, где применялась тенектеплаза, частота кровотечений была достоверно ниже (26,43% по сравнению с 28,95%; $p=0,0003$), в том числе больших кровотечений (4,68% по сравнению с 5,94%; $p=0,0002$) и потребности в гемотрансфузии (4,25% по сравнению с 5,49%; $p=0,0002$). Что особенно важно, у женщин из группы высокого риска (старше 75 лет и весом менее 67 кг) частота ВЧК была ниже в группе тенектеплазы (1,14% по сравнению с 3,02%), хотя и недостоверно. Тенектеплаза была эффективна и безопасна во всех подгруппах пациентов, независимо от возраста, пола, локализации инфаркта и наличия сахарного диабета. Интересно отметить, что в случае проведения тромболизиса позднее 4 час после развития симптомов в группе тенектеплазы летальность была значимо ниже по сравнению с группой пациентов, получивших алтеплазу (7,0% по сравнению с 9,4%; $p=0,018$). Этот результат может быть связан с большей фибринспецифичностью тенектеплазы.

Таким образом, результаты исследования ASSENT-II свидетельствуют о том, что однократное болюсное введение тенектеплазы столь же эффективно и безопасно, как и более сложная схема инфузии алтеплазы. При этом удается получить дополнительные преимущества – снижение частоты больших кровотечений и вероятности развития сердечной недостаточности. Эти положительные результаты сохранялись в течение 1 года наблюдения больных [19-21].

В ASSENT-III PLUS [22] исследовалась эффективность и безопасность догоспитальной ТЛТ тенектеплазой. В исследовании было выявлено, что время от первого появления симптомов до лечения было сокращено на 47 мин по сравнению с пациентами, получавшими лечение в стационаре. Кроме того, у 53% больных отмечалась положительная клиническая картина заболевания, которая выражалась в уменьшении дли-

тельности и характера ангинозного приступа и положительной динамике сегмента ST на ЭКГ, что в результате способствовало снижению 30-дневной летальности в группе больных, получивших ТЛТ. Была показана зависимость этого показателя от уменьшения времени проведения тромболизиса с момента появления клинической картины заболевания. За счет сокращения времени «симптом-игла» увеличилось число случаев так называемых «прерванных инфарктов», при этом показатель летальности в подобных случаях был в 5,3 раза ниже в сравнении с остальными больными [23]. Известно, что проведение ТЛТ на догоспитальном этапе способствует не только снижению госпитальной летальности у больных ИМ на 17% [24], но и увеличению продолжительности жизни в среднем на 2,5-3 года [25].

Для проверки гипотезы о том, обеспечивает ли догоспитальный тромболизис тенектеплазой в сочетании с последующим выполненным чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) клинический исход, аналогичный результатам первичного ЧКВ в ранние сроки от начала возникновения клинической картины острого ИМпST, было проведено исследование STREAM [26,27].

В исследовании STREAM 1892 пациентов с ИМпST, диагностированным в течение 3 ч после появления симптомов, которым было невозможно сделать первичное ЧКВ в течение 1 ч после первого медицинского контакта, были рандомизировано распределены в две группы лечения: а) первичного ЧКВ, б) тромболитической терапии на догоспитальном этапе с помощью болюсного в/в введения тенектеплазы (доза которой уменьшалась наполовину у пациентов в возрасте ≥ 75 лет) в комбинации с клопидогрелом и эноксапарином с последующей госпитализацией в стационар с возможностью выполнения ЧКВ. Если тромболизис оказывался неэффективен, больным срочно выполняли «спасительное» ЧКВ. В случае эффективного тромболизиса коронарография и ЧКВ инфаркт-связанной артерии выполнялись в срок от 6 до 24 ч после рандомизации и тромболитической терапии. Первичная конечная точка включала суммарно смерть от любых причин, кардиогенный шок, застойную сердечную недостаточность, или повторный инфаркт, возникшие в течение первых 30 дней наблюдения. Первичная конечная точка была зарегистрирована у 116 из 939 пациентов (12,4%) в группе тромболизиса и у 135 из

943 пациентов (14,3%) в группе первичного ЧКВ (относительный риск в группе тромболизиса 0,86; 95% доверительный интервал от 0,68 до 1,09; $p=0,21$). В группе тромболизиса «спасительное ЧКВ» потребовалось у 36,3% пациентов, у остальных пациентов коронарная ангиография и ЧКВ выполнялись в среднем через 17 ч после рандомизации и тромболитической терапии. В группе тромболизиса возникло больше внутримозговых кровоизлияний, чем в группе первичного ЧКВ (1,0% против 0,2%, $p=0,04$; после коррекции протокола и уменьшения дозы тенектеплазы наполовину у больных ≥ 75 лет – 0,5% против 0,3%, $p=0,45$). Частота внутримозговых кровоизлияний в двух группах лечения не различалась. Таким образом, проведение догоспитального тромболизиса с последующей своевременной коронарной ангиографией и ЧКВ обеспечивало эффективную реперфузию у пациентов в ранние сроки ИМпST, которым было не возможно провести первичное ЧКВ в течение 1 ч после первого медицинского контакта. При этом следует учитывать, что фибринолиз был ассоциирован с небольшим увеличением риска внутримозговых кровоизлияний.

Заключение

Очевидно, что при всех преимуществах первичного чрескожного коронарного вмешательства (первичной ангиопластики/стентирования) тромболитическая терапия не утрачивает своих первостепенных позиций в лечении острого ИМ [28]. Это обусловлено рядом причин: отсутствие возможности инвазивного вмешательства, невозможность его выполнения в оптимальный временной интервал – 90-120 мин. Кроме того, при превышении указанного времени возможен так называемый сочетанный фармакоинвазивный подход, когда незамедлительно проводится тромболитическая терапия с последующей транспортировкой больных в инвазивный центр для выполнения коронарной ангиографии и (при наличии показаний) ангиопластики/стентирования. Применение тенектеплазы значительно повысило возможности проведения тромболитической терапии на догоспитальном этапе за счёт простоты введения препарата и сравнительно более высокого уровня безопасности.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Chazov E.I., Ruda M.J. Development of the main directions in the treatment of patients with myocardial infarction in the last 25 years. *Cardiology* 1989; (11): 11-5. Russian (Чазов Е.И., Руда М.Я. Развитие основных направлений в лечении больных инфарктом миокарда за последние 25 лет. *Кардиология* 1989; (11): 11-5).
- Rentrop K.P., Blanke H., Karsch K.R., et al. Acute myocardial infarction: intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol* 1979; 2: 354-63.
- De Wood M.A., Spores J., Notske R., et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
- Schroder R., Biamino G., von Leitner E., et al. Intravenous Streptokinase-Infusion beim akutem Myokardinfarkt. *Dtsch Med Wschr* 1981; 106: 294-7.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'infarto miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 1: 397-401.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival). Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
- Panchenko E.P., Dobrovolsky A.V. Thrombosis in cardiology. Moscow: SportsandCulture; 1999. Russian (Панченко Е.П., Добровольский А.В. Тромбозы в кардиологии. М.: Спорткультура; 1999).
- The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
- Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG et al. Effects of alteplase in acute myocardial infarction: 6-month results from the ASSET study. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis. *Lancet* 1990; 335(8699): 1175-8.
- Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group (ISIS 3). A randomized comparison of streptokinase versus tissue plasminogen activator versus anistreplase and of aspirin plus heparin versus aspirin alone among 41299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1992; 339: 753-70.
- Sabadash E. Metalize® – a new era of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Health of Ukraine*, 2004; (98): 4. Ukrainian (Сабадаш Э. Метализе® – новая эра тромболитической терапии острого инфаркта миокарда. *Здоровье Украины* 2004; (98): 4).
- Tsikouris J.P., Tsikouris A.P. A review of available fibrin-specific thrombolytic agents used in acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 207-17.
- Vakili B.A., Kaplan R., Brown D.L. Volume-outcome relation for physicians and hospitals performing angioplasty for acute myocardial infarction in New York state. *Circulation* 2001; 104: 2171-6.
- Collen D., Stassen J.M., Yasuda T et al. Comparative thrombolytic properties of tissue-type plasminogen activator and of a plasminogen activator inhibitor-1-resistant glycosylation variant, in a combined arterial and venous thrombosis model in the dog. *Thromb Haemost* 1994; 72: 98-104.
- Cannon C.P., McCabe C.H., Gibson C.M. et al. TN K-tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10A dose-ranging trial. *Circulation* 1997; 95: 351-6.
- Cannon C.P., Gibson C.M., McCabe C.H. et al. TN K-tissue plasminogen activator compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: results of the TIMI 10B trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 10B Investigators. *Circulation* 1998; 98: 2805-14.
- Van de Werf F., Cannon C.P., Luyten A. et al. Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. The ASSENT-1 Investigators. *Am Heart J* 1999; 137: 786-91.
- Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet* 1999; 354: 716-22.
- Van de Werf F., Barron H.V., Armstrong P.W. et al. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *Eur Heart J* 2001; 22: 2253-61.
- Melandri G., Vagnarelli F., Calabrese D. et al. Review of tenecteplase (TNKase) in the treatment of acute myocardial infarction. *Vascular Health and Risk Management* 2009; 5: 249-56.
- Sinnaeve P.A., Alexander J.B., Belmans A.C. et al. One-year follow-up of the ASSENT-2 trial: A double-blind, randomized comparison of single-bolus tenecteplase and front-loaded alteplase in 16,949 patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 146: 27-32.
- Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P. et al. Efficacy and Safety of Tenecteplase in Combination With the Low-Molecular-Weight Heparin Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS Randomized Trial in Enoxaparin or Unfractionated Heparin in the Prehospital Setting: The Assessment of the Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2003; 108: 135-42.
- Lamfers E., Hooghoudt T., Hertzberger D. et al. Abortion of acute ST segment elevation myocardial infarction after reperfusion: incidence, patients' characteristics, and prognosis. *Heart* 2003; 89(5): 496-501.
- Morrison L.J., Verbeek P.R., McDonald A.C. et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 283: 2686-92.
- Van Domburg R.T., Kappetein A.P., Bogers A.J.J. The clinical outcome after coronary bypass surgery: a 30-year follow-up study. *Eur Heart J* 2009; 30(4): 453-8.
- Armstrong PW, Gershlick A, Goldstein P et al. The Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) study. *Am Heart J* 2010; 160(1): 30.e1-35.e1.
- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013; 368(15): 1379-87.
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33 (20): 2569-619.

Поступила: 15.07.2014

Принята в печать: 24.07.2014

ПРИМЕНЕНИЕ УРАПИДИЛА – АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ – НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ КРИЗОВ

В.Р. Абдрахманов, Н.И. Гапонова*, Н.Ф. Плавунцов

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Обсуждаются результаты клинических исследований, посвященных антигипертензивному действию препарата урапидил, обладающего центральным и периферическим действием. Выделены группы пациентов, которым показано применение урапидила. Подробно изложен режим дозирования и способы применения урапидила при различных клинических ситуациях, сопровождающихся острым повышением артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертонический криз, антигипертензивная терапия, урапидил.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):559-564

Use of urapidil – antihypertensive drug with double action – new direction in treatment of hypertensive crises

V.R. Abdrakhmanov, N.I. Gaponova*, N.F. Plavunov

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Results of clinical trials devoted to urapidil, antihypertensive drug having central and peripheral mode of actions are reviewed. Target groups of patients for urapidil use are specified. Dosage regimen and methods of urapidil use in different clinical situations with acute increase in arterial blood pressure are described in details.

Key words: arterial hypertension, hypertensive crisis, antihypertensive therapy, urapidil.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;559-564

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nade-gaponova@yandex.ru

Артериальная гипертензия и гипертонические кризы (ГК) являются важными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Неадекватный контроль уровня артериального давления (АД) остается основной причиной смертности, как в развитых, так и в развивающихся странах.

Осложненные гипертонические кризы (ГК), протекающие с острым поражением органов-мишеней, представляют опасность для жизни, поэтому требуют быстрого контролируемого снижения уровня АД. В настоящее время в клинической практике имеется широкий спектр лекарственных средств для лечения кризов. Вместе с тем, выбор антигипертензивных препаратов (АГП) с предсказуемым эффектом для купирования ГК остается весьма ограниченным.

Оптимальный антигипертензивный препарат для лечения осложненных ГК должен соответствовать следующим критериям:

- иметь парентеральную форму;
- обладать быстрым началом действия при внутривенном введении;
- позволять достигать контролируемого снижения АД;
- легко титроваться;
- обладать подтвержденной эффективностью и безопасностью.

При выборе конкретного препарата для купирования ГК необходимо также учитывать тот факт, что пациенты с АГ часто имеют сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), хроническую сердечную недостаточность и т.д.

В последние годы для контролируемого снижения АД у пациентов с ГК активно используется антигипертензивный препарат урапидил (Эбрантил, Такеда). Препарат зарегистрирован в Российской Федерации и включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, утвержденный Правительством Российской Федерации.

Согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации №549н (2013) урапидил включен в перечень препаратов для оказания скорой медицинской помощи. Урапидил успешно применяется для

Сведения об авторах:

Абдрахманов Васил Рауфович – д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Гапонова Надежда Ильинична – д.м.н., профессор той же кафедры

Плавунцов Николай Филиппович – д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

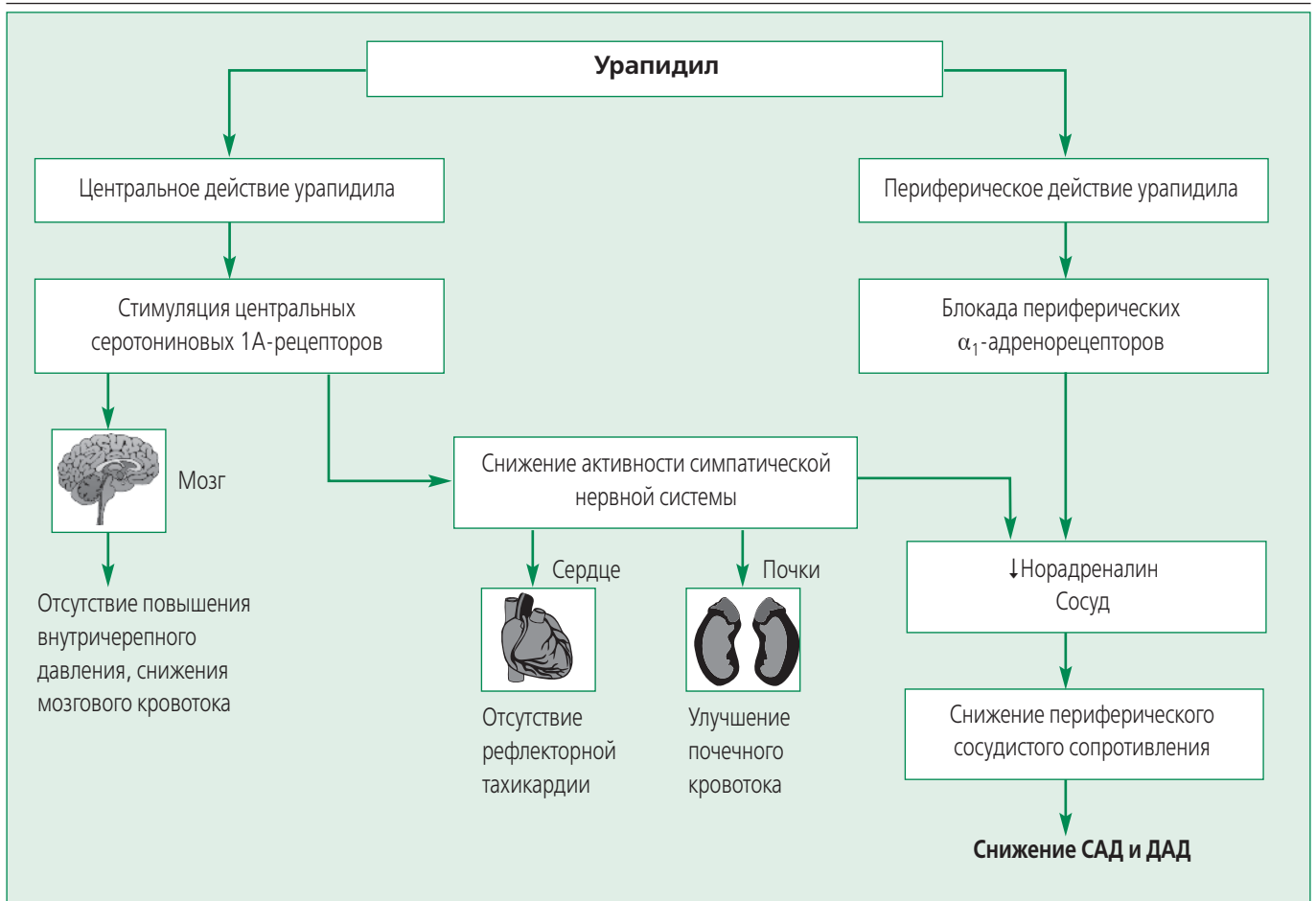


Рисунок 1. Двойной механизм антигипертензивного действия урапидила

купирования гипертонических кризов в практике бригад скорой медицинской помощи г. Москва.

Фармакодинамика урапидила

Урапидил обладает двойным механизмом антигипертензивного действия (рис. 1):

- периферическим – за счет блокады α_1 -адренорецепторов, расположенных в артериальных сосудах;
- центральным – благодаря стимуляции центральных серотониновых 1A-рецепторов.

В результате блокады α_1 -адренорецепторов снижается периферическое сосудистое сопротивление с развитием вазодилатации и улучшением микроциркуляции. Центральный компонент антигипертензивного действия урапидила заключается в агонистическом эффекте препарата на $5HT_{1A}$ -рецепторы, что приводит к снижению активности серотонинергических нейронов, с последующим подавлением возбуждающих импульсов, активирующих симпатические нейроны. При этом выявляется корреляция между сродством урапидила к серотониновым 1A-рецепторам и их центральной гипотензивной активностью [1-3].

В свою очередь, центральная гипотензивная активность в сочетании с периферической α_1 -блокадой адренорецепторов обуславливает комплексную антигипер-

тензивную эффективность урапидила, который, несмотря на его вазодилатирующее действие, не вызывает рефлекторную тахикардию. Эти эффекты заключаются в одной молекуле, поэтому урапидил можно рассматривать как истинный гибридный препарат [4-6].

Сбалансированное действие урапидила принципиально отличает его от других антагонистов α_1 -адренорецепторов (празозина и т.п.), которые оказывают только периферическое сосудорасширяющее действие, часто сопровождаемое нежелательными гемодинамическими последствиями – развитием рефлекторной тахикардии и снижением сердечного выброса.

Урапидил снижает преднагрузку на сердце (за счет снижения давления в легочной артерии и легочных капиллярах), а также постнагрузку (вследствие снижения общего периферического сосудистого сопротивления).

Подтверждено благоприятное влияние урапидила при лечении пациентов АГ с метаболическими нарушениями. Применение урапидила у больных сахарным диабетом сопровождалось снижением уровня глюкозы в крови натощак. Также отмечено достоверное снижение концентрации триглицеридов и холестерина за счет снижения уровня липопротеидов низкой плотности [7].

Фармакокинетика урапидила

После внутривенного введения первоначальной дозы 25 мг урапидила отмечается двухэтапное снижение концентрации препарата: сначала быстрое снижение (α -фаза), затем – медленное (β -фаза). Период расщепления препарата в среднем составляет 35 мин. Период полувыведения после внутривенного болюсного введения составляет около 3 час (1,8- 3,9 час). Связь с белками плазмы крови – 80%. Основная часть урапидила (до 70%) выводится почками, и остальное выводится через кишечник в виде неактивных метаболитов. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер. У пациентов с тяжелой почечной и/или печеночной патологией, а также у пожилых больных клиренс урапидила снижен, а период полувыведения удлинен.

Урапидил противопоказан при повышенной чувствительности к препарату, аортальном стенозе, беременности и в период лактации. Гипотензивное действие может усиливаться при одновременном приеме альфа-адреноблокаторов и других антигипертензивных средств, а также при гиповолемии и при приеме алкоголя.

Способ применения и режим дозирования урапидила

1. Внутривенное струйное введение. Урапидил 10-50 мг вводится медленно, под контролем уровня АД. Первоначальное снижение АД, как правило, наступает через 3-5 мин. В зависимости от антигипертензивного эффекта возможно повторное введение препарата. Полный терапевтический эффект наступает через 20-30 мин.
2. Внутривенная капельная или непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса. Средняя поддерживающая доза урапидила составляет 9 мг/час, т.е. 250 мг урапидила растворяют в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или декстрозы (1 мг=44 капли=2,2 мл).

Допустимое максимальное соотношение урапидила – 4 мг препарата на 1 мл инфузионного раствора. Рекомендуемая начальная скорость инфузии – 2 мг/мин. Скорость капельного введения зависит от динамики уровня АД.

Раствор для капельного введения готовят следующим образом: 250 мг урапидила (10 ампул по 5 мл или 5 ампул по 10 мл) добавляют к 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или раствора декстрозы.

При использовании перфузионного насоса 100 мг урапидила (4 ампулы по 5 мл или 2 ампулы по 10 мл) вводят в шприц насоса и разводят до 50 мл 0,9% раствором натрия хлорида или декстрозы.

3. Для обеспечения контролируемого снижения возможно сочетание двух вышеуказанных способов

применения урапидила, а именно – непрерывная инфузия с помощью перфузионного насоса и капельная инфузия для поддержания оптимального уровня АД после первоначального антигипертензивного эффекта с помощью струйного внутривенного введения.

Применение урапидила при гипертонических кризах

Обнадеживающие результаты с использованием урапидила были получены при лечении пациентов с тяжелой артериальной гипертензией и ГК. Исследование, проведенное на базе НИИ скорой медицинской помощи им. Н.В. Склифосовского [8], показало, что у больных с ГК урапидил при средней скорости введения 0,6 мг/мин в средней дозе 50 мг (от 25 до 75 мг) вызывал статистически достоверное снижение систолического АД на 26%, диастолического АД – на 23% за счет периферической вазодилатации и воздействия препарата на рецепторы сосудодвигательного центра. Частота сердечных сокращений (ЧСС) достоверно не менялась, что объясняется торможением центральной симпатической активации под воздействием урапидила. Снижение АД сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов и не вызывало развития серьезных побочных эффектов.

Были выявлены особенности антигипертензивного эффекта урапидила в зависимости от исходного состояния центральной гемодинамики. При кризе с гиперкинетической реакцией снижение АД достигалось преимущественно за счет уменьшения исходно повышенных показателей сердечного выброса. У больных с эукинетическим типом гемодинамики купирование ГК происходило за счет снижения повышенного периферического сопротивления без достоверных изменений сердечного выброса. При гипокинетическом типе кровообращения АД снижалось за счет снижения повышенного периферического сосудистого сопротивления. Благодаря снижению постнагрузки и облегчению работы сердца исходно сниженный сердечный выброс в указанной группе достоверно повышался.

Урапидил оказался эффективным и безопасным при купировании ГК на догоспитальном этапе [9]. Скорая медицинская помощь оказывалась пациентам с осложненными ГК, в частности, с такими поражениями органов-мишеней, как гипертензивная энцефалопатия, острая левожелудочковая недостаточность, мозговой инсульт, расслаивающая аневризма аорты. Урапидил вводился внутривенно, начиная с дозы 25 мг в течение 20 сек с повышением до 100 мг, трехкратно с 5-минутными интервалами. Эффективность препарата при купировании ГК оценивалась по степени снижения исходного систолического АД на 20% и/или снижению диастолического АД ниже 100 мм рт. ст. через 5, 10, 15

и 20 мин. Оптимальным считалось достижение диастолического АД при инсульте ≤ 120 мм рт.ст., при подозрении на расслоение аорты – значение систолического АД 100-110 мм рт.ст. Купирование ГК было эффективным к 10-й мин наблюдения у 63% пациентов, к 15-й мин – у 88%, а к 20-й мин – у 94% пациентов. Зафиксировано снижение ЧСС, которое сохранилось в течение всего периода наблюдения на догоспитальном этапе – 40 мин [9].

У пациентов с ГК, осложненным острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, урапидил в первоначальной дозе 12,5 мг внутривенно оказывал четко выраженный терапевтический эффект с достоверными различиями по сравнению с контрольной группой [10]. При этом оказывались выше фракция выброса левого желудочка, концентрация миокардиального оксида азота, в то время как пиковые значения МВ-КФК и тропонина Т были достоверно ниже, чем в группе плацебо.

Урапидил успешно применялся при ГК, осложненном расслоением аорты (16). Лечение начинали с внутривенного введения 25 мг препарата, с последующим увеличением дозы спустя 5 мин до 50 мг. Положительный эффект был достигнут у всех 16 больных, при этом ЧСС снизилась в среднем с 111 до 94 в мин.

В группе больных ГК, осложненным отеком легких, наряду с положительным гемодинамическим эффектом урапидила наблюдалось повышение насыщения артериальной крови кислородом (SaO_2) с 87% до 94% к 20-й мин [11], в то время как нитроглицерин снижал SaO_2 .

Был выявлен положительный эффект при внутривенном введении урапидила у больных с тяжелой сердечной недостаточностью, у которых выраженная левожелудочковая сердечная недостаточность осложнялась вторичной легочной гипертензией [12]. В обследованной группе урапидил вызвал значимое снижение давления в легочной артерии и снижение общего сосудистого сопротивления.

Как известно, АГ, особенно кризовый вариант болезни, тяжело протекает у больных с сопутствующей ХОБЛ, так как на фоне эссенциальной гипертензии повышение симпатической активности способствует развитию вторичной легочной гипертензии [13-14]. У таких больных при медленном (в течение 10 мин.) введении урапидила в средней дозе 44 мг было достигнуто улучшение состояния: достоверно снизились давление в легочной артерии, давление заклинивания в легочных капиллярах и легочное сосудистое сопротивление [15]. При этом не было зафиксировано увеличение ЧСС и ухудшение показателей газового состава крови.

При детальном анализе функции внешнего дыхания у больных АГ и ХОБЛ констатируется отсутствие негативного влияния урапидила. Более того, у ряда боль-

ных препарат вызывал дозозависимую бронходилатацию [13].

Таким образом, урапидил оказался эффективным препаратом для снижения артериального давления у больных АГ и ХОБЛ.

В практике неотложной кардиологии актуальной является проблема развития АГ у пациентов с ишемической болезнью сердца при операциях коронарного шунтирования (КШ). Усугубляющим фактором послеоперационного периода у таких больных служит увеличение легочной фракции шунта, обусловленное снижением сократительной способности сердца и повышением содержания воды в легких, что обычно наблюдается при искусственном кровообращении [16-17].

По мере нарастания шунтирования ухудшается насыщение гемоглобина артериальной кислородом. Для контроля АД и устранения гипертензии в послеоперационном периоде у больных с АКШ, как правило, применяются антигипертензивные препараты – нитропруссид натрия, нитроглицерин, блокаторы кальциевых каналов и другие вазодилататоры. В то же время, как показано в сравнительных исследованиях, урапидил обладает рядом преимуществ по сравнению с традиционными вазодилататорами, такими как нитропруссид натрия [18].

Так как тахикардия после КШ может привести к усиленному потреблению кислорода миокардом, и, в результате, к миокардиальной ишемии, в этом аспекте урапидил, при применении которого ЧСС остается стабильной, может быть оптимальным препаратом для устранения постоперационной гипертензии [19].

Многие сосудорасширяющие препараты, в том числе нитропруссид натрия и нитроглицерин, подавляют гипоксическую легочную вазоконстрикцию, увеличивая фракцию шунтирования крови в легких и, тем самым, ухудшая артериальную оксигенацию [20-21]. После введения урапидила существенного увеличения шунтирования или снижения напряжения кислорода в артериальной крови не наблюдалось, так как урапидил не подавляет гипоксическую легочную вазоконстрикцию [18].

Таким образом, оказалось, что в отношении к оксигенации и ЧСС урапидил обладает рядом преимуществ по сравнению с нитропруссидом натрия и нитроглицерином при неотложной терапии гипертензии после КШ.

Применение урапидила у пациентов с гипертоническими кризами, осложненными острым нарушением мозгового кровообращения

Урапидил успешно применяется для контролируемого снижения АД при ишемическом и геморрагическом инсульте в большинстве европейских стран. Со-

гласно рекомендациям Исполнительного комитета Европейской организации по борьбе с инсультом, урапидил благодаря управляемому снижению АД и хорошей переносимости, рассматривается как препарат выбора у пациентов с мозговым инсультом [22-23]. Эффективность урапидила как при геморрагическом, так и ишемическом инсульте была убедительно доказана в ряде международных исследований. Так, в исследовании INTERACT (Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial) изучалось влияние урапидила на объемы гематомы и перифокального отека мозга у пациентов с острым внутримозговым кровоизлиянием. По сравнению с группой стандартного лечения антигипертензивная терапия урапидилом, проведенная не позже 6 час от начала заболевания, сопровождалась статистически достоверным уменьшением объема гематомы, что ускорило регресс неврологической симптоматики и снизило уровень летальности [24].

Положительное влияние препарата на регресс неврологической симптоматики обусловлено отсутствием при его введении повышения внутричерепного давления и снижения церебральной перфузии, в отличие, например, от нитропруссид натрия [25].

В связи с вышеизложенным, внутривенное введение урапидила рассматривается как один из основных методов, рекомендуемых для контролируемого снижения избыточного повышения АД:

- у пациентов с ишемическим инсультом с уровнем АД > 220/120 мм рт.ст.
- у пациентов с геморрагическим инсультом с уровнем АД > 180/105 мм рт.ст. [26].

Первоначальная доза урапидила у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения составляет 10-50 мг препарата, вводимого внутривенно медленно под контролем АД.

При недостаточном терапевтическом эффекте возможно повторное введение препарата до максимально допустимой дозы 100 мг. Пациентам, у которых антигипертензивный эффект урапидила оказывается недостаточно стойким, целесообразно проводить капельную инфузию препарата со скоростью введения от 5 до 40 мг/ч, в среднем 15 мг/ч [21-23].

Инфузионный способ введения урапидила обеспечивает плавное и контролируемое снижение АД. Длительность инфузии зависит от тяжести заболевания, получаемого эффекта, переносимости и может продолжаться до 24-48 ч.

Эффекты урапидила у пациентов с заболеваниями мочеполовой системы

Урапидил снижает сосудистое сопротивление в почках, тем самым улучшая почечный кровоток. Препарат уменьшает симптомы доброкачественной гипертрофии предстательной железы и устраняет дис-

функцию, обусловленную нейрогенным мочевым пузырем [27].

Побочные эффекты

Побочное действие урапидила, как правило, обусловлено его гипотензивным эффектом. Самыми распространенными побочными эффектами являются головокружение, головная боль; обычно они кратковременные и не требуют отмены препарата. Среди нечастых нежелательных эффектов (менее 1% наблюдений) можно отметить сердцебиение, тошноту и рвоту, а также повышенное потоотделение. К редким эффектам (менее 0,1%) относятся аллергические реакции (кожный зуд, экзантема) и тромбоцитопения (при длительном применении).

Заключение

На основе анализа приведенных данных можно выделить группы пациентов, которым показано применение урапидила:

1. Пациенты с ГК, независимо от исходного состояния центральной гемодинамики: при гиперкинетической реакции внутривенное введение урапидила приводит к снижению АД за счет уменьшения повышенных показателей сердечного выброса, а при гипокинетическом типе кровоснабжения – в результате снижения периферического сосудистого сопротивления и облегчения работы сердца.

2. Пациенты с острым повышением АД в процессе хирургических вмешательств (кардиохирургия, нейрохирургия и др.) так как урапидил позволяет достигать быстрого и управляемого снижения АД, не вызывая при этом тахикардию и ухудшение артериальной оксигенации.

3. В неотложной неврологии, в частности, при ГК, осложненных острым нарушением мозгового кровообращения, урапидил удобен для снижения избыточного повышения АД: свыше 220/120 мм рт.ст. у пациентов с ишемическим инсультом и свыше 180/105 мм рт.ст. при геморрагическом инсульте.

4. При коморбидной патологии, в частности, при ГК, развивающихся у пациентов с сахарным диабетом, ХОБЛ, ХСН, так как урапидил положительно влияет на углеводный и липидный обмен, снижает исходно повышенное давление в легочной артерии, а благодаря снижению пред- и постнагрузке на миокард, облегчает работу сердца.

5. У пациентов с АГ и заболеваниями мочеполовой системы урапидил наряду со снижением АД уменьшает симптомы доброкачественной гиперплазии предстательной железы и устраняет дисфункцию мочевого пузыря.

Таким образом, применение урапидила, оказывающего управляемое антигипертензивное действие,

расширяет возможности успешного лечения неотложных состояний, обусловленных острым повышением АД. В практическом плане особую значимость приобретает способность урапидила обеспечить эффективный контроль АД при жизнеугрожающих осложнениях ГК, таких как мозговой инсульт, острый

коронарный синдром, расслаивающая аневризма аорты и т.п.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Gillis R.A., Kellar K.J., Quest J.A., et al. Experimental studies on the neurocardiovascular effects of urapidil. *Drugs* 1988; 35: 20-33.
2. Kolassa N., Beller K.D., Sanders K.H. Involvement of brain 5HT_{1A} - receptors in the hypotensive response to urapidil. *Am J Cardiol* 1989; 64: 7-10.
3. Sanders K.H., Beller K.D., Eltze M., et al. Urapidil and some analogs with high affinities for serotonin-1A and α_1 -adrenoceptor binding sites show potent hypotensive activity upon central administration. *Current Opinion Cardiol* 1989; 4: S49- S55.
4. Giuntoli F., Gabbani S., Natali A. et al. Treatment of hypertensive emergencies with urapidil. *Cur Ther Res* 1991; 49: 296-299.
5. Dooley M., Goa K.L. Urapidil A reappraisal of its use in the management of hypertension. *Drugs* 1998; 56: 929-55.
6. Van Zwieten P.A., Blauw G.J., van Brummelen P. Pharmacological profile of antihypertensive drugs with serotonin receptor and α -adrenoceptor activity. *Drugs* 1990; 40:1-8.
7. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. *Diabetes Care* 2011; 34: 304-7.
8. Semenova E.V., Golikov A.P., Ryabinin V.A., Luk'yanov M.M. Treatment of hypertensive crises in an integrated dynamic control. *TOP Meditsina* 1998; (2): 6-8. Russian (Семенова Е.В., Голиков А.П., Рыбинин В.А., Лукьянов М.М. Лечение гипертонических кризов с использованием комплексного динамического контроля. *ТОП Медицина* 1998; (2): 6-8.
9. Alijotas-Reig, Bove-Farre, De Cabo-Frances et al. Effectiveness and Safety of Prehospital Urapidil for Hypertensive Emergencies. *Amer J of Emergency Med* 2001; 2: 130-3.
10. Vao D.K., Jia S.Q., Wang L. et al. Therapeutic effect of urapidil on myocardial perfusion in patients with ST - elevation acute coronary syndrome. *Eur J Int Med* 2009; 20: 152-7.
11. Schreier W., Woisetschlager C., Binder M. et al. Effect of nitroglycerin or urapidil on hemodynamic, metabolic and respiratory parameters in hypertensive patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med* 1998; 24: 557-63.
12. Adnot S., Radermacher P., Andriev P., et al. Effects of sodium nitroprusside and urapidil on gas exchange and ventilation: perfusion ratios in patients with congestive heart failure. *Drugs* 1990; 40: 65-6.
13. Cazzola M., Spinazzi A., Santangelo G., et al. Acute effects of urapidil on airway response in hypertensive patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 1990; 40: 71-2.
14. Zadionchenko V.S., Pogonchenkova I.V., Adasheva T.V. Arterial hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Moscow: Anaharsis; 2005. Russian (Задюченко В.С., Погонченкова И.В., Адашева Т.В. Артериальная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких. М.: Анахарсис; 2005).
15. Späh F., Kottmann R., Grosser K.D., et al. Effects of urapidil in patients with mild pulmonary vascular hypertension. *Drugs* 1990; 40: 69-70.
16. Castelly P.A., Lear S., Lear E., et al. Intrapulmonary shunting during induced hypotension. *Anesthesia and Analgesia* 1982; 61: 231-5.
17. Sivak E.D., Starr N.J., Grave J.W., et al. Extra vascular lung water values in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Critic Care Med* 1982; 10: 593-6.
18. Mollhoff T., Rosiers P., van Aken H. Urapidil, sodium nitroprusside and nitroglycerin: effects on haemodynamics, venous admixture and arterial oxygenation after coronary artery bypass grafting. *Drugs* 1990; 40: 73-6.
19. Wallard R., Karp R.B., Reves J.G., et al. Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery. A study of hemodynamic and humoral factors. *Am J Cardiol* 1980; 46: 559-65.
20. Castelly P.A., Lear S., Cottrill J.E., et al. Intrapulmonary shunting during induced hypotension. *Anesthesia and Analgesia* 1982; 61: 231-5.
21. Flaherty J.T., Magee P.A., Gardner T.L., et al. Comparison of intravenous nitroglycerin and sodium nitroprusside for treatment of acute hypertension developing after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1982; 65: 1072-7.
22. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
23. Levine O.S., Ugol'tseva N.I., Dudarova M.A. Control of blood pressure in acute stroke. *Aktual'nye Voprosy Bolezney Serdtsa i Sosudov* 2010; 1: 28-34. Russian (Левин О.С., Угольцева Н.И., Дударова М.А. Контроль артериального давления в остром периоде инсульта. *Актуальные Вопросы Болезней Сердца и Сосудов* 2010; 1: 28-34).
24. Anderson C.S., Heeley E., Huang Y. et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial *Lancet Neurol* 2008; 7: 391-9.
25. Hirschl M.M., Binder M., Bur A. et al. Safety and efficacy of urapidil and sodium nitroprusside in the treatment of hypertensive emergencies. *Intensive Care Med* 1997; 23: 885-9.
26. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke : J Amer Heart Association 2013; 1-87.
27. Buch J. Urapidil, a Dual Acting Antihypertensive Agent: Current Usage Considerations. *Adv Ther* 2010; 7: 1-18.

Поступила: 17.10.2014

Принята в печать: 20.10.2014

ВЫБОР ЛИЗИНОПРИЛА ДЛЯ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Н.А. Джаиани*

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Рассматриваются обоснования и преимущества применения в практической медицине ингибитора АПФ лизиноприла как антигипертензивного препарата. Отдельное внимание уделяется органопротективным эффектам лизиноприла и его применению в отдельных клинических ситуациях (сочетание артериальной гипертензии с хронической обструктивной болезнью легких, пожилые пациенты, сопутствующие заболевания печени).

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, лизиноприл, артериальная гипертензия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(5):565–571

Choice of lisinopril for treatment of hypertension in patients with concomitant diseases

N.A. Dzhaiani*

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Rationale and benefits of the use of the ACE inhibitor lisinopril in the clinical practice as an antihypertensive drug are considered. Special attention is paid to the organ protective effects of lisinopril and its application in some clinical situations (combination of hypertension with chronic obstructive pulmonary disease, elderly patients, and concomitant liver diseases).

Key words: ACE inhibitor, lisinopril, arterial hypertension

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(5):565–571

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doctorni@yandex.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы и одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это обусловлено тем, что данная патология является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ), определяющих высокую смертность [1].

По данным последнего пересмотра российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [2] основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. Для достижения этой цели требуется не только снижение АД до целевого уровня, но и коррекция всех модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение), предупреждение, замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение поражения органов-мишеней, а также лечение ассоциированных и сопутствующих заболеваний [ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД) и др.]. Согласно рекомендациям рабочей группы по лечению артериальной гипертензии Европейского общества гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC, 2013) на основе анализа большого числа рандомизированных исследований ан-

тигипертензивной терапии сделан вывод, что основные преимущества антигипертензивной терапии обусловлены снижением АД как такового, и, в основном, не зависят от того, какие именно препараты для этого назначаются [3]. По причине того, что самые крупные из мета-анализов продемонстрировали отсутствие клинически значимых отличий между разными классами препаратов, европейские рекомендации вновь подтвердили, что диуретики (включая тиазидные, хлорталидон и индапамид), бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – все они подходят для начальной и поддерживающей антигипертензивной терапии, как в виде монотерапии, так и в виде определенных комбинаций.

На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются [2]:

- наличие у больного факторов риска;
- поражение органов-мишеней;
- ассоциированные клинические состояния, поражения почек, метаболический синдром (МС), СД;
- сопутствующие заболевания, при которых необходимо назначение или ограничение применения антигипертензивных препаратов различных классов;
- предыдущие индивидуальные реакции больного на препараты различных классов;
- вероятность взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим поводам;
- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

Сведения об авторе:

Джаиани Нино Амирановна – д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи факультета последипломного образования МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Таблица 1. Препараты, предпочтительные в конкретных клинических ситуациях [по 3]

Клиническая ситуация	Препарат
Бессимптомное поражение органов-мишеней	
ГЛЖ	Ингибитор АПФ, антагонист кальция, БРА
Бессимптомный атеросклероз	Антагонист кальция, ингибитор АПФ
Микроальбуминурия	Ингибитор АПФ, БРА
Нарушение функции почек	Ингибитор АПФ, БРА
Сердечно-сосудистое событие	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД
Инфаркт миокарда в анамнезе	БАБ, ИАПФ, БРА
Стенокардия	БАБ, АК
Сердечная недостаточность	Диуретик, БАБ, ИАПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	БАБ
Фибрилляция предсердий, профилактика	БРА, ИАПФ, БАБ или антагонист минералокортикоидных рецепторов
Фибрилляция предсердий, контроль ритма желудочков	БАБ, недигидропиридиновый АК
ТСБП/протеинурия	ИАПФ, БРА
Периферическое поражение артерий	ИАПФ, АК
Прочее	
ИСАГ (пожилой и старческий возраст)	Диуретик, АК
Метаболический синдром	ИАПФ, БРА, АК
Сахарный диабет	ИАПФ, БРА
Беременность	Метилдопа, БАБ, АК
Негроидная раса	Диуретик, АК
ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БАБ – бета-адреноблокатор; БРА – блокатор рецептора ангиотензина; АК – антагонист кальция; АД – артериальное давление; ТСБП – терминальная стадия болезни почек; ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертония; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	

При выборе антигипертензивного препарата необходимо в первую очередь оценить эффективность, вероятность развития побочных эффектов и преимущества лекарственного средства в определенной клинической ситуации (табл. 1) [3].

Ингибиторы АПФ являются препаратами, которые показаны во многих клинических ситуациях, что демонстрирует приведенная ниже таблица. В связи с этим они являются и наиболее назначаемыми. Это обусловлено наличием у данной группы лекарственных средств целого ряда позитивных эффектов. Так, ИАПФ тормозят поражение органов-мишеней и способствуют регрессу их патологических изменений [4]. Они доказали свою эффективность в уменьшении степени гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), включая ее фиброзный компонент. Ингибиторы АПФ способны снижать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске не только у больных АГ, но также у лиц с высоким нормальным и даже нормальным артериальным давлением (АД) [4]. У больных с ИМ и АГ раннее назначение ИАПФ наряду с БАБ уменьшает риск смерти. Обладая метаболической нейтральностью и органопротективными свойствами, ИАПФ применяются в качестве средств первого ряда в лечении больных АГ с МС и СД; важно, что препараты значительно уменьшают выраженность микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии и предотвращают снижение

функции почек. Ингибиторы АПФ также позитивно влияют на состояние стенки сонных артерий при бессимптомном атеросклерозе.

Среди ИАПФ при лечении АГ особое место отводится лизиноприлу. Лизиноприл – ИАПФ, содержащий карбоксильную группу, то есть гидрофильный, не метаболизируемый в организме и циркулирующий в крови вне связи с белками препарат [5], который является исходно активной лекарственной формой, а не пролекарством. В связи с этим его применение возможно у пациентов с нарушениями функции печени. Лизиноприл выводится в неизменном виде почками, оказывает пролонгированный антигипертензивный эффект. Начало антигипертензивного эффекта – через 1-3 час после приема внутрь, пик действия – через 6 час, продолжительность действия – 24 час со стабильным действием через 2-4 нед лечения [6, 7]. Лизиноприл – предпочтительное средство для комбинированной терапии с другими сердечно-сосудистыми средствами, в частности, сердечными гликозидами, антикоагулянтами, антиаритмиками и другими, так как он, не связываясь с белками плазмы крови, не меняет фармакокинетику других препаратов.

Эффективность лизиноприла изучена и подтверждена в многочисленных различных многоцентровых сравнительных исследованиях с участием более 30000 пациентов с АГ. Препарат доказал высокую клиническую

эффективность, что обосновало возможности его применения не только при АГ, но и при хронической сердечной недостаточности, остром ИМ, диабетической нефропатии [8-11].

Лизиноприл нашел широкое применение у больных АГ благодаря продолжительному гипотензивному эффекту, составляющему более 24 час, что отвечает современным требованиям к антигипертензивным препаратам. В рандомизированных исследованиях показано, что применение лизиноприла (10-40 мг/сут) снижает АД в среднем на 15-20/10-15 мм рт.ст. [12]. При монотерапии лизиноприлом хороший клинический эффект наблюдается у 50-80% больных с АГ 1-2 степени тяжести. В многочисленных исследованиях было показано, что лизиноприл не уступает по эффективности другим ИАПФ (в том числе и эналаприлу) [13-15], тиазидным диуретикам (гидрохлоротиазид) [16], БАБ (небиволол) [17], антагонистам кальция (нифедипин-ретард, фелодипин-ретард и др.) [18, 19], БРА (валсартан, телмисартан) [20-24]. Показано также, что диуретики усиливают антигипертензивное действие лизиноприла, равно как и других ИАПФ.

Органопротективные эффекты лизиноприла

Наиболее крупным исследованием, одним из результатов которого явилось органопротективное действие лизиноприла у больных с АГ, было исследование ALLHAT [25]. К наиболее интересным результатам исследования относят данные о снижении риска развития новых случаев СД у пациентов, получавших лизиноприл, по сравнению с пациентами, получавшими хлорталидон. Частота новых случаев СД, выявленных через два года лечения, была почти в два раза выше у пациентов, получавших хлорталидон, по сравнению с пациентами, получавшими лизиноприл. Та же тенденция сохранялась и через четыре года от начала лечения. У пациентов, принимавших лизиноприл, оказался ниже уровень глюкозы крови. Эти различия стали достоверными уже через два года исследования и оставались статистически значимыми до его окончания.

Лизиноприл относится к числу немногих ингибиторов АПФ, эффективность которых хорошо изучена у больных с СД 1-го и 2-го типа. Целью исследования CALM [26] было сравнение эффективности монотерапии кандесартаном, лизиноприлом и комбинированной терапии этими двумя препаратами у пациентов с АГ, МАУ и СД 2-го типа. Пациенты получали лизиноприл в дозе 20 мг/сут или кандесартан 16 мг/сут в течение 12 нед. По окончании этого периода снижение АД было одинаковым в обеих группах. При назначении лизиноприла отмечалась тенденция к большей степени снижения экскреции альбуминов с мочой. По влиянию на уровень АД комбинированная терапия (в течение

12 нед) оказалась более эффективной, чем монотерапия любым из препаратов. Регресс МАУ в группе комбинированной терапии также был наиболее значительным – на 50%. Однако в этом случае комбинированная терапия оказалась более эффективной только по сравнению с кандесартаном ($p=0,04$). При сравнении с монотерапией лизиноприлом достоверных различий по влиянию на МАУ не выявлено.

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании EUCLID было изучено влияние лизиноприла на развитие и прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии у 530 больных СД 1-го типа без АГ [27]. Через 2 года уровень МАУ в группе лизиноприла оказался на 18,8% ниже по сравнению с группой плацебо. Особенно выраженным был эффект лизиноприла у больных с МАУ в начале исследования: у них снижение экскреции альбумина с мочой составило 49,7%, в то время как у пациентов с исходной нормоальбуминурией снижение экскреции альбумина с мочой по сравнению с плацебо составило 12,7%. Кроме того в группе лизиноприла было выявлено снижение риска прогрессирования диабетической ретинопатии на 50% по сравнению с группой плацебо, при этом максимальный протективный эффект лизиноприла в отношении развития и прогрессирования диабетической ретинопатии был отмечен у пациентов с компенсированным СД (при уровне гликированного гемоглобина $<7\%$).

Еще в одном крупном исследовании (3463 больных СД 2-го типа с диабетической нефропатией и АГ) через 3 мес после назначения лизиноприла помимо снижения АД было отмечено улучшение азотвыделительной функции (почти у 50% больных с исходно повышенным уровнем креатинина этот показатель достоверно снизился). В исследовании также было отмечено положительное влияние лизиноприла на уровень гликированного гемоглобина и липиды крови. Лизиноприл очень хорошо переносился: побочные эффекты были выявлены всего у 2,2% пациентов [28].

Результаты ряда других исследований также свидетельствуют о безопасности и эффективности монотерапии лизиноприлом у больных мягкой и умеренной АГ с метаболическими факторами риска [29-31].

ГЛЖ является независимым фактором риска у больных АГ. В исследовании SAMPLE была подтверждена способность лизиноприла вызывать регресс ГЛЖ: индекс массы миокарда ЛЖ уменьшался на 15,8% при лечении лизиноприлом в дозе 20 мг/сутки [32]. В работе ELVERA было также отмечено достоверное уменьшение индекса массы миокарда при назначении лизиноприла у пожилых больных АГ [33]. Наряду с регрессией ГЛЖ лизиноприл приводил к улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ. В исследовании с длительным применением лизиноприла у больных АГ с ГЛЖ

уже через год лечения обнаружили достоверную регрессию ГЛЖ. Через три года лечения уменьшение ГЛЖ стало еще более выраженным, уменьшилось соотношение толщины меди и артерии к диаметру ее просвета, улучшилась эндотелийзависимая релаксация сосудов [34].

Наряду с регрессией ГЛЖ лизиноприл вызывает обратное развитие мелконодулярного фиброза, что способствует улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании в течение 6 мес сравнивалось действие лизиноприла и гидрохлортиазида у пациентов с АГ, ГЛЖ и дисфункцией левого желудочка [35]. На фоне лечения выявлено уменьшение объемной фракции коллагена на 8,7% ($p < 0,05$ по сравнению с гидрохлортиазидом), а также объемной фракции маркера фиброза (гидроксипролина) в миокарде на 16,2% ($p < 0,0001$ по сравнению с гидрохлортиазидом). Одновременно происходило улучшение диастолической функции сердца (Е/А) с 0,72 до 0,91 ($p < 0,05$ по сравнению с гидрохлортиазидом), также выявлено и статистически достоверное уменьшение диаметра кардиомиоцитов. В другом исследовании 6-мес лечение лизиноприлом больных АГ выявило нормализацию сывороточной концентрации аминотерминального пептида проколлагена III типа, что коррелировало со скоростью раннего трансмитрального потока [36].

Лизиноприл у пациентов с АГ и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)

Выбор антигипертензивных препаратов при сочетании АГ и ХОБЛ ограничен, так как они должны соответствовать определенным критериям: адекватно снижать АД в течение суток, в том числе в ночные и утренние часы; защищать органы-мишени и при этом не оказывать негативного влияния на тонус бронхов, бронхиальную проходимость и бронхореактивность; предотвращать развитие осложнений, в том числе и хронического легочного сердца [37]. Необходимо учитывать также их фармакологическую совместимость с базисными средствами лечения ХОБЛ. Ингибиторы АПФ являются одними из наиболее подходящих в этом плане средств. В терапевтических дозах данные препараты не влияют на легочную перфузию и вентиляцию, несмотря на доказанное участие легких в синтезе АПФ [38]. Лизиноприл изучался у больных с АГ 1-2 степени и ХОБЛ в сравнении с эналаприлом и амлодипином [39]. Через 4 нед терапии антигипертензивная эффективность изучаемых препаратов оказалась сопоставимой, но при назначении эналаприла чаще развивалась гипотензия и такие побочные эффекты, как кашель и бронхообструкция, приведшие к отмене пре-

парата у 8% больных. Лучшая переносимость лизиноприла по сравнению с эналаприлом у больных ХОБЛ, по мнению авторов, связана с меньшим воздействием на брадикининовый механизм регуляции тонуса сосудов и бронхов. При лечении эналаприлом риск отрицательного влияния на бронхиальную проходимость был выше и требовал более тщательного контроля за показателями функции внешнего дыхания.

В другом отечественном исследовании изучали эффективность и безопасность 12-нед гипотензивной монотерапии лизиноприлом у 31 больного с АГ 2-3 степени на фоне ХОБЛ [37]. В группе из 9 мужчин и 22 женщин (средний возраст $53,7 \pm 5,6$ лет), которым назначали лизиноприл в дозе 10 мг/сут с последующим повышением до 20 мг/сут на 4-й нед приема, были выделены в качестве основной группы 17 человек с сопутствующими ХОБЛ. Обнаружено, что у больных с ХОБЛ лизиноприл оказал достоверное гипотензивное действие, снижая как систолическое, так и диастолическое АД (со 150/89 мм рт.ст. до 131/78 мм рт.ст.), а также снизил усредненные показатели систолического и диастолического АД в течение дня и ночи. Достоверных изменений частоты сердечных сокращений на фоне приема лизиноприла не выявлено. Важно, что лизиноприл хорошо переносился пациентами с сопутствующей бронхолегочной патологией, не увеличивал у них гиперреактивность бронхов и степень бронхиальной обструкции по данным исследования функции внешнего дыхания. Сухой кашель сопровождал прием лизиноприла у 1 больной в группе ХОБЛ (5,8%) и у 4 больных в контрольной группе (28%), однако был умеренным и ни в одном случае не требовал прекращения лечения. Наряду с удовлетворительным гипотензивным эффектом, исследователи отметили улучшение показателей качества жизни среди принимавших лизиноприл. На лабораторные показатели (уровни глюкозы, электролитов и креатинина) лизиноприл существенного влияния не оказывал.

Лизиноприл в лечении АГ у пациентов пожилого возраста

АГ – одно из самых частых заболеваний в пожилом возрасте (встречается у 30-50% лиц старше 60 лет), требующее длительного приема антигипертензивных препаратов. В то же время нередко сопутствующие пожилому возрасту хронические болезни других органов делают лечение АГ непростой задачей. Выбор антигипертензивных препаратов у данной категории пациентов должен проводиться с учетом формы АГ, сопутствующей патологии, гипотензивного и органопротективного эффекта препарата, спектра его побочных действий и т.д. С точки зрения фармакотерапевтических свойств лизиноприл является одним из оптимальных ИАПФ, который можно использовать у больных пожилого воз-

раста для лечения АГ. Аргументом в его пользу является несколько положений: препарат не подвергается в организме биотрансформации для образования активных метаболитов; его можно назначать при умеренной печеночной недостаточности, поскольку он не метаболизируется в печени, а экскретируется почками в неизменном виде, у пожилых больных его абсорбция не меняется; препарат хорошо сочетается, как с аспирином, так и с нестероидными противовоспалительными средствами; мягкий и стойкий антигипертензивный эффект лизиноприла с сохранением суточного ритма и достаточным по длительности гипотензивным действием, перекрывающим возможные перепады АД в ранние утренние часы, особенно важен для пожилых больных, поскольку они особенно подвержены внезапным ССО, в основе которых могут быть предутренние колебания АД [38].

Лизиноприл эффективен в терапии пожилых больных с АГ как в группе пациентов с изолированной систолической АГ (ИСАГ), так и в группе пациентов с систоло-диастолической АГ (СДАГ) [40]. Лечение пожилых пациентов с ИСАГ лизиноприлом не сопровождается увеличением гипотонической нагрузки, отсутствует влияние лизиноприла на нормальные значения ДАД, что в данном случае является положительной характеристикой этого препарата. Особенно эффективен лизиноприл при лечении пожилых пациентов с СДАГ: его применение приводило к существенному снижению, как САД, так и ДАД, а также всех показателей нагрузки давлением, что необходимо для контроля АД у таких больных [40]. Кроме того, было отмечено, что монотерапия лизиноприлом у пожилых больных с АГ приводит к улучшению вегетативной регуляции сердечной деятельности, что выражается в повышении показателей вариабельности сердечного ритма.

Лизиноприл в терапии больных АГ с сопутствующей патологией печени

По данным ВОЗ около 30% населения планеты имеют патологию печени различного генеза. Это алкогольные и вирусные гепатиты, гепатотоксические эффекты лекарственных средств, поражения печени, обусловленные нарушениями углеводно-липидного обмена, неалкогольный стеатоз [41]. Признаки жировой дистрофии печени обнаруживаются при целом ряде заболеваний: МС, ожирении, гипоплазии надпочечников, синдроме ночного апноэ и др. При выборе антигипертензивной терапии в данном случае необходимо помнить о неэффективности препаратов, требующих биотрансформации в печени. При заболеваниях печени предпочтение следует отдавать препаратам, не метаболизирующимся в печени. В данном случае лизиноприл с учетом его фармакокинетических свойств является наиболее безопасным среди других ингибито-

ров АПФ. Длительное применение лизиноприла характеризуется самым низким риском развития нежелательных лекарственных взаимодействий, так как он не конкурирует с другими препаратами за ферментные системы печени [41].

Эффективность и безопасность лизиноприла у больных с заболеваниями печени различной этиологии в сочетании с АГ изучена в ряде исследований. В одном из них показано, что применение лизиноприла для лечения АГ в дозах 5–20 мг/сут не ухудшало функцию печени у больных хроническим гепатитом вирусной, алкогольной и аутоиммунной этиологии [42]. Другая отечественная работа исследовала антигипертензивную эффективность лизиноприла (в сравнении с эналаприлом), его фармакокинетику и влияние на функцию печени у 80 больных с циррозом печени в стадии компенсации [43]. Продemonстрировано, что в течение 6 мес терапии у больных АГ и циррозом печени менялись фармакокинетические параметры эналаприла (гипотензивный эффект был значительно менее выражен, что требовало увеличения дозы препарата), но не лизиноприла. Лечение лизиноприлом не сопровождалось ухудшением функции печени, это позволило авторам сделать вывод, что лизиноприл – препарат выбора у больных АГ и циррозом печени. Теми же авторами проведено аналогичное исследование, но с включением в выборку наряду с больными циррозом печени пациентов со стеатозом печени. В работу было включено 180 больных, и также показано преимущество гипотензивного эффекта лизиноприла перед эналаприлом, основанного на фармакокинетических особенностях препаратов [44].

Интерес также представляет работа по сравнению терапии лизиноприлом и эналаприлом у больных АГ, перенесших острый вирусный гепатит разной этиологии (А, В, С, В+С), в стадии реконвалесценции (1,5–6 мес) [45]. Лечение лизиноприлом не ухудшало показатели функции печени, в то время как терапия эналаприлом в 20,5% случаев привела к повышению АЛТ и АСТ, а в 19,6% – билирубина. На основании проведенного исследования было показано, что реконвалесцентам после перенесенного инфекционного гепатита назначение эналаприла нежелательно, а препаратом выбора должен быть лизиноприл.

Заключение

Таким образом, для лизиноприла характерны уникальные фармакокинетические характеристики, что определяет широкие возможности его использования у больных АГ с различными поражениями печени.

Подводя итог, следует сказать, что благодаря уникальным фармакокинетическим особенностям лизиноприл (Лизигамма®, Верваг Фарма ГмбХ и Ко, Германия) занимает особое место среди ингибиторов

АПФ, имеет хорошую доказательную базу и большой терапевтический потенциал. Обладая мягким гипотензивным эффектом, доказанным благоприятным влиянием на органы-мишени и факторы сердечно-сосудистых осложнений при различных сопутствующих заболеваниях, а также удобством дозирования, отсутствием серьезных побочных эффектов в ходе длительного приема, лизиноприл является предпочти-

тельным ингибитором АПФ как для монотерапии, так и для комбинированного лечения АГ на фоне широкого круга сопутствующих заболеваний, в том числе у лиц пожилого возраста.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Shalnova S., Kukushkin S., Manoshkina E., Timofeev T. Hypertension and adherence to therapy. *Vrach* 2009; 12: 39-42. Russian (Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеев Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач* 2009; 12: 39-42).
- National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). *Sistemnie Gypertensii* 2010 (3): 5-26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии* 2010; (3): 5-26).
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013; 31(7):1281-357.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
- Preobragenskii DV, Sidorenko BA, Botyraliev TA. ACE inhibitors and AT1 blockers in clinical practice. Moscow: Alliance-PreSID; 2002. Russian (Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Ботыралиев Т.А. Ингибиторы АПФ и AT1-блокаторы в клинической практике. М.: Альянс-ПРЕСИД; 2002).
- Komissarenko IA, Lazebnik LB, Mikheeva OM. Features metabolism of antihypertensive drugs in patients with pathology of the digestive system. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2009; 8 (6) suppl 1: 239. Russian (Комиссаренко И.А., Лазебник Л.Б., Михеева О.М. Особенности метаболизма гипотензивных препаратов у больных с патологией органов пищеварения. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2009; 8 (6) Приложение 1: 239).
- Komissarenko IA, Mikheeva M. Drozdov VN, et al. Use of inhibitors of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertensive patients on a background of liver disease. *Consilium medicum* 2007; 9 (11): 72-5. Russian (Комиссаренко И.А., Михеева О.М., Дроздов В.Н., и др. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных артериальной гипертензией на фоне патологии печени. *Consilium medicum* 2007; 9 (11): 72-5).
- Dahlof B., Lindholm L.H., Hansson L., et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-5.
- Packer M., Pool-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitors, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100: 2312-8.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryltrinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
- Chaturvedi N, Stevenson J, Fuller JH et al. Randomised placebo controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normal albuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet* 1997; 349: 1787-92.
- Evdokimova AG, Evdokimov VV, Smetanin AV, Juncos SA. Hypertension and high risk of cardiovascular disease: focus on lisinopril. *Trudnyy Patsient* 2010; 11: 4-9. Russian (Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Сметанин А.В., Юнко С.А. Артериальная гипертензия и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений: фокус на лизиноприл. *Трудный Пациент* 2010; 11: 4-9).
- Diamant M., Vincent H.H. Lisinopril versus enalapril: evaluation of trough: peak ratio by ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 1999; 13(6):405-12.
- Landmark K., Tellnes G., Fagerthun H.E., Larsen S. Treatment of hypertension with the ACE inhibitor lisinopril. A multicenter study of patients with mild to moderate hypertension in general practice (in Norwegian). *Tidsskr Nor Lægeforen* 1991; 111(26):3176-9.
- Motero Carrasco J. A comparative study of the efficacy of lisinopril versus quinapril in controlling light to moderate arterial hypertension. A follow-up with ABPM (in Spanish). *Rev Esp Cardiol* 1995; 48(11):746-53.
- Reisin E., Weir M.R., Falkner B. et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension* 1997; 30(1 Pt. 1): 140-5.
- Rosei E.A., Rizzoni D., Comini S. et al. Evaluation of the efficacy and tolerability of nebivolol versus lisinopril in the treatment of essential arterial hypertension: a randomized, multicenter, double-blind study. *Blood Press Suppl* 2003; 1:30-5.
- Jensen H.A. Efficacy and tolerability of lisinopril compared with extended release felodipine in patients with essential hypertension. Danish Cooperative Study Group. *Clin Exp Hypertens A* 1992; 14(6): 1095-110.
- Os I., Bratland B., Dahluf B. et al. Lisinopril or nifedipine in essential hypertension? A Norwegian multicenter study on efficacy, tolerability and quality of life in 828 patients. *J Hypertens Suppl* 1991; 9(6):S382-3.
- Stergiou G.S., Efsthathiou S.P., Roussias L.G., Mountokalakis T.D. Blood pressure and pulse pressure-lowering effects, trough: peak ratio and smoothness index of telmisartan compared with lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42(4):491-6.
- Wu S.C., Liu C.P., Chiang H.T., Lin S.L. Prospective and randomized study of the antihypertensive effect and tolerability of three antihypertensive agents, losartan, amlodipine, and lisinopril, in hypertensive patients. *Heart Vessels* 2004; 19(1):13-8.
- McInnes G.T., O'Kane K.P., Istad H. et al. Comparison of the AT1-receptor blocker, candesartan cilexetil, and the ACE inhibitor, lisinopril, in fixed combination with low dose hydrochlorothiazide in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2000; 14(4):263-69.
- Malacco E., Santonastaso M., Varm N.A. et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study. *Clin Ther* 2004; 26(6):855-65.
- Poldermans D., Glazes R., Kargiannis S. et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension. *Clin Ther* 2007; 29(2):279-89.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321(7274): 1440-44.
- EUCLID Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998; 351: 28-31.
- Parving H. H. Effects of ACE inhibitors on renal function in incipient and overt diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 1996; 10 (3): 133-5.
- Zadionchenko VS, Adasheva TV, Demicheva OY, et al. Arterial hypertension in metabolic syndrome: pathogenesis, Basis of Therapeutics. *Consilium medicum*, 2004; 6 (9): 663-8. Russian (Задюнченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., и др. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии. *Consilium medicum* 2004; 6(9): 663-8).
- Pozdnyakov YM, Volkov VS, Milyagin VA, Jakushin SS. Monotherapy hypertension grade I-II. Experience of using lisinopril (results of a multicenter study). *Bolezni Serdtsa i Sosudov* 2006; 1 (4): 47-50. Russian (Поздняков Ю.М., Волков В.С., Милиагин В.А., Якушин С.С.. Монотерапия артериальной гипертензии I-II степени. Опыт применения лизиноприла (результаты многоцентрового исследования). *Болезни Сердца и Сосудов* 2006; 1(4): 47-50).
- Chazoval E., Ratova L.G. Iruid and Irumed. Nephroprotection in patients with essential hypertension. *Consilium medicum*, 2005; 7 (1): 3-7. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Ируид и Ирумед. Нейропротекция в лечении больных артериальной гипертензией. *Consilium medicum* 2005; 7(1): 3-7).
- Mancia G., Zanchetti A., Agabiti-Rosei E. et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997; 95 (6): 1464-70.
- Tepstra WF, May JF, Smit AJ, et al. Long term effect of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001; 19:303-309.
- Rizzoni D., Muesan M. L., Porteri E. et al. Effects of long-term antihypertensive treatment with lisinopril on resistance arteries in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertension* 1997; 15: 197-204.
- Brilla C.G., Funck R.C., Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 102(12):1388-93.
- Laviades C, Mayor G, Diez J. Treatment with lisinopril normalizes serum concentrations of procollagen type III amino-terminal peptide in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 52-58.

37. Olbinskaya LI, Morozova TE, Belov AA, Yusupova AO. Pharmacotherapy of patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: the possibility of an ACE inhibitor, lisinopril. *Lechashchii Vrach* 2008; (1): 62-6. Russian (Ольбинская Л. И., Морозова Т. Е., Белов А. А., Юсупова А. О. Фармакотерапия больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: возможности ингибитора АПФ лизиноприла. *Лечащий Врач* 2008; (1): 62-6).
38. Karpov YA, Sorokin EV. Some features of the treatment of hypertension in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2004; 15: 945-8. Russian (Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Некоторые особенности лечения артериальной гипертензии у пожилых больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Русский Медицинский Журнал* 2004; 15: 945-8).
39. Savenkov MP, Ivanov SA, Okuneva JH et al. Use of lisinopril in patients with hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal* 2009; 2: 102-5. Russian (Савенков М. П., Иванов С. А., Окунева И. Н. и соавт. Применение лизиноприла у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. *Российский Медицинский Журнал* 2009; 2: 102-5).
40. Kislyak OA. ACE inhibitor lisinopril in the treatment of elderly patients with isolated systolic and systolic-diastolic hypertension. *Lechebnoe Delo* 2007; (2): 2-7. Russian (Кисляк О. А. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензией. *Лечебное Дело* 2007; (2): 2-7).
41. Oshchepkova EV. Possibilities of ACE inhibitor lisinopril (Diroton) in the treatment of hypertensive patients with hepatic pathology. *Atmosfera. Kardiologiya* 2007; 3: 8-11. Russian (Ощепкова Е. В. Возможности ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла (Диротон) в лечении больных артериальной гипертензией с сопутствующей патологией печени. *Атмосфера. Кардиология* 2007; 3: 8-11).
42. Drapkina OM, Mayevskaya MV, Korneeva ON, et al. Clinical efficacy and safety Dupree (lisinopril) for liver disease and arterial hypertension. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Hepatologii* 2004; 4: 30. Russian (Драпкина О. М., Маевская М. В., Корнеева О. Н., и др. Клиническое исследование эффективности и безопасности даприла (лизиноприла) при патологии печени и сопутствующей артериальной гипертензии. *Клинические Перспективы Гастроэнтерологии, Гепатологии* 2004; 4: 30).
43. Lazebnik LB, Komissarenko IA, Levchenko SV et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on renal and hepatic function in patients with arterial hypertension in older age groups. *Atmosfera. Kardiologiya* 2006; 3: 10-8. Russian (Лазебник Л. Б., Комиссаренко И. А., Левченко С. В. и др. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на функцию почек и печени у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп. *Атмосфера. Кардиология* 2006; 3: 10-8).
44. Lazebnik LB, Komissarenko IA, Mikhieva OM, et al. Combination therapy of hypertension in combination with liver disease. Place of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Kardiologiya* 2009; 3: 28-33. Russian (Лазебник Л. Б., Комиссаренко И. А., Михеева О. М., и др. Комбинированная терапия артериальной гипертензии в сочетании с патологией печени. Место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Кардиология* 2009; 3: 28-33).
45. Shustval NF. Clinical efficacy and safety of dirotona with hypertension in convalescents after acute viral hepatitis in comparison with other antihypertensive drugs. *Ukrainskiy Meditsinskiy Zhurnal* 2003; 1: 38-42. Russian (Шустваль Н. Ф. Клиническая эффективность и безопасность применения диротона при гипертонической болезни у реконвалесцентов после перенесенного острого вирусного гепатита в сравнении с другими гипотензивными препаратами. *Украинский Медицинский Журнал* 2003; 1: 38-42).

Поступила: 08.10.2014

Принята в печать: 09.10.2014

ОБ ЭТИКЕ НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

В.В. Якусевич*

Ярославская государственная медицинская академия
150000, Ярославль, Революционная ул., 5

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yakusevich@yandex.ru

Никто не станет спорить с тем, что заголовок любой научной публикации должен, прежде всего, отражать суть изложенного автором материала. В этом одно из коренных отличий серьезных изданий от печатного ширпотреба, в котором привлекательность, своеобразная «броскость» заголовка служит целью привлечь внимание потребителя и тем самым увеличить тираж, делая печатный орган привлекательным для рекламодателей.

В связи с этим вызывает сожаление оформление статьи, опубликованной в №3 (2014) журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» Л.Ю. Королевой и соавторами.

Само её название **«Профилактика тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий – крысиный яд или новые пероральные антикоагулянты: есть ли у нас выбор, и стоит ли бояться его сделать»** уже претендует на некое сравнение альтернативных методов профилактики.

В то же время в публикации представлены результаты очень небольшого и короткого наблюдения за 63 пациентами при лечении ривароксабаном – препаратом, безусловно, перспективным и имеющим на сегодня достаточную доказательную базу эффективности и безопасности. Кстати, это единственный из новых пероральных антикоагулянтов, для которого разработан антидот, находящийся в процессе клинических испытаний.

Вместе с тем результаты клинического исследования, представленные авторами, не приведены в сравнении с наблюдением за репрезентативной группой пациентов, леченных варфарином. Они не позволяют сделать приведенного в конце статьи заключения и, тем более, соотнести полученные данные с объемным дрезденским регистром. О каком-либо выборе речь в статье не идет по определению (а вдруг без лечения конечных точек окажется даже меньше, чем в наблюдаемой группе?)

Несколько слов о претензиях к заглавию работы.

Еще в XVI веке алхимик и врач Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм, более известный под именем Парацельс, высказал крылатое суждение «Все

есть яд и все есть лекарство. Только доза делает лекарство ядом и яд лекарством».

Вынося в заглавие работы именно дератизационные свойства варфарина, авторы невольно наталкивают читателя на мысль, что это – основное свойство препарата. Они, я полагаю, не задумывались, что если накормить грызунов любым новым пероральным антикоагулянтом в соответствующей дозе, то с позиций фармакологии и здравого смысла эффект будет аналогичным, а, возможно, и более выраженным.

Кроме того, следуя их логике, мы смело можем тиопентал натрия, группу мышечных релаксантов и хлорид калия отныне рассматривать исключительно как компоненты «смертельной инъекции», применяемой в ряде штатов Америки для казни приговоренных; стрептокиназу – только как смертельно опасный продукт жизнедеятельности стрептококка, а информацию по сердечным гликозидам начинать с упоминания того, что концентрированный раствор наперстянки пользовался популярностью у семейства Медичи задолго до того как Withering описал лечебные свойства дигиталиса.

Можно создать серию рекламных триллеров на темы «Компонент смертельного коктейля – хлорид калия, или панангин в защите Вашего сердца»; «Яд бразильской гадюки, или сартаны в борьбе с гипертонией и сердечной недостаточностью: есть ли выбор». Список можно продолжать до бесконечности.

Ни в коем случае не умаляя роли современных новых антикоагулянтов, которые все шире назначаются в клинической практике, я, тем не менее, призываю в научных работах, посвященных фармакотерапии, в первую очередь сообщать об эффективности и безопасности лекарств, а не о способности последних служить целям умерщвления как себе подобных, так и «братьев наших меньших».

Варфарин, несмотря на все его недостатки, вот уже более полувека является самым используемым препаратом в профилактике и лечении тромбозов и тромбоэмболий, имеет самый широкий круг показаний. Что же касается его безопасности, то желающие найдут на сайте FDA информацию о соотношении серьезных кровотечений при его применении в сравнении с новым пероральным антикоагулянтом.

Сведения об авторе:

Якусевич Владимир Валентинович — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии ЯГМА, Заслуженный врач РФ, член редколлегии журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии»

Поступила: 04.08.2014
Принята в печать: 15.09.2014



ВЛАДИМИРУ ГРИГОРЬЕВИЧУ КУКЕСУ 80 ЛЕТ

тации в 1964-1971 гг. работал ассистентом кафедры пропедевтической терапии I ММИ им. И.М. Сеченова под руководством И.И. Сивкова. В 1979 г. В.Г. Кукес, возглавив отдел клинической фармакологии I ММИ им. И.М. Сеченова, создал экспериментальный курс клинической фармакологии, в дальнейшем реорганизованный в кафедру клинической фармакологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, которую он возглавляет по настоящее время.

В.Г. Кукес является одним из основоположников клинической фармакологии в России. В 1971 г. по его инициативе в I ММИ им. И.М. Сеченова был организован отдел клинической фармакологии, который явился первым подразделением клинической фармакологии в СССР. Под его руководством были созданы учебные программы и методические разработки по преподаванию этой дисциплины в медицинских ВУЗах страны, написаны учебник «Внутренние болезни» (1981, 1986), учебник для лечебных факультетов «Клиническая фармакология», который выдержал 5 переизданий (1991, 1999, 2003, 2006, 2008, 2014), учебник для фармацевтических факультетов «Клиническая фармакология и фармакотерапия» (2003, 2008, 2013), Практикум по клинической фармакологии (2011, 2013), подготовлено «Положение о специалисте – клиническом фармакологе».

Под руководством В.Г. Кукеса выполнено 25 докторских и более 113 кандидатских диссертаций. Некоторые из его учеников возглавляют ведущие кафедры страны и ближнего зарубежья, работают клиническими фармакологами во многих странах СНГ. В.Г. Кукес подготовил блестящую плеяду учеников, в их число входят доктора медицинских наук, профессора – А.К. Стародубцев, А.Н. Цой, Е.В. Ших, Г.В. Раменская, М.В. Журавлева, С.Ш. Сулейманов, Д.А. Сычев, С.Ю. Сереброва, Н.Б. Лазарева, А.А. Игонин и многие другие, под руководством которых подготовлены и защищены более 60 кандидатских и 10 докторских диссертаций. Среди специалистов, подготовленных В.Г. Кукесом и его учениками, есть граждане стран ближнего (страны СНГ) и дальнего зарубежья (Китай, Тайвань, Иран, Марокко).

Основные научно-исследовательские работы В.Г. Кукеса носят фундаментально-прикладной характер и посвящены наиболее приоритетным проблемам клинической фармакологии. Впервые в стране им

8 сентября 2014 г. исполнилось 80 лет со дня рождения Владимира Григорьевича Кукеса - доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, заслуженного деятеля науки России, заведующего кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, директора Центра клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава.

В.Г. Кукес родился 8 сентября 1934 г. в Ленинграде, в семье служащих. В 1957 г. окончил лечебный факультет Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. Свою профессиональную деятельность В.Г. Кукес начал в качестве врача Магаданской областной больницы (1957-1960 гг.), куда был направлен по распределению после окончания института. С 1960 по 1961 гг. обучался на курсах повышения квалификации по клинической фармакологии у Б.Е. Вотчала в Центральном институте усовершенствования врачей (ныне Российской академии последипломного образования). С 1961 по 1964 гг. прошел аспирантуру на кафедре пропедевтической терапии у заведующего кафедрой В.Х. Василенко. После защиты кандидатской диссер-

предложено изучение комплексных вопросов клинической фармакологии, включающее исследование фармакокинетики, фармакодинамики, взаимодействия и побочного действия лекарственных средств, разработаны и внедрены методы определения концентрации отечественных и зарубежных лекарственных средств в различных биологических средах организма, доказана необходимость проведения острого лекарственного теста для подбора эффективной и безопасной дозы препарата, прогнозирования его клинического эффекта и риска возможного побочного действия. Под его руководством и при непосредственном участии впервые в стране стали изучаться метаболизм и биоритмология лекарственных средств, методы гено- и фенотипирования ферментов биотрансформации и транспортеров лекарственных средств, их клиническое значение для оптимизации фармакотерапии, лежащих в основе клинической фармакогенетики, молекулярные механизмы взаимодействия лекарственных препаратов, клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов, бета-адреноблокаторов, антидепрессантов, витаминов в комплексных лекарственных препаратах и биологических жидкостях.

В настоящее время В.Г. Кукес активно развивает методологию персонализированной медицины с позиции клинической фармакологии: использование фармакогенетического тестирования, оценки активности изоферментов цитохрома Р-450 и транспортеров лекарственных средств для персонализации фармакотерапии пациентов с социально значимыми заболеваниями. Под руководством В.Г. Кукуеса активно ведется поиск и оценка лекарственных средств, модулирующих активность системы элиминации ксенобиотиков и других функциональных систем.

В.Г. Кукес внес большой вклад в развитие отечественной фарминдустрии, принимая участие в создании оригинальных отечественных лекарственных средств: форидона, ортофена, метиоприла, квидитена, этмозина, этагизина, в изучении фармакокинетики и фармакодинамики арбидола, небинтана, проксадолола, этоксидола и ряда других лекарственных препаратов. Эти разработки позволили пациентам получить препараты мирового уровня по доступным ценам.

В.Г. Кукес является автором более 400 научных публикаций, 45 из которых размещены в иностранных

журналах. Под его непосредственным руководством выпущено 21 монография, 8 учебников, 52 методических и учебных пособий для студентов медицинских ВУЗов и практических врачей. В.Г. Кукес – автор 16 изобретений и патентов.

В.Г. Кукес – лауреат Государственной премии СССР (1980 г.), премии Совета Министров Латвийской ССР (1990 г.). В 1978 г. Президиум АМН СССР за монографию «Хроническая недостаточность кровообращения» присудил В.Г. Кукуесу премию им. Г.Ф. Ланга. В 1999 г. за большой вклад в развитие фармакологии В.Г. Кукес был награжден памятной медалью академика А.А. Лихачева. В 2004 г. он стал лауреатом премии Мэра города Москвы в области медицины за разработку нового оригинального отечественного лекарственного средства «продетоксан» для лечения наркомании, а в 2008 г. – лауреатом премии Правительства РФ в области науки и техники. В 2008 г. он стал лауреатом премии РАМН им. Н.П. Кравкова за лучшую работу в области фармакологии и токсикологии. В 2006 г. В. Г. Кукес получил почетное звание профессора ММА им. И.М. Сеченова. Он награжден медалью за «Трудовую доблесть» в 1982 г., орденом Почета в 2005 г., а в 2009 г. – Лигой малочисленных народов и этнических групп награжден почетным знаком и медалью «За заслуги перед малочисленными народами России». В 2008 г. Кукуесу В.Г. присвоено звание Почетного жителя муниципального образования Таганское в городе Москве.

Нельзя не отметить не только высочайший профессионализм Владимира Григорьевича как ученого, врача, педагога, но и его человеческие качества. Владимир Григорьевич помог очень многим людям в жизненных ситуациях, нет человека, кому он отказал бы в помощи. Нравственное отношение Владимира Григорьевича к делу и своим коллегам вызывает восхищение.

Дорогой Владимир Григорьевич, коллективы, которые Вы возглавляете, Ваши ученики и друзья от всей души поздравляют Вас с юбилеем, желаем крепкого здоровья Вам и Вашим близким и удачи во всем.

Редакционная коллегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» с большим удовольствием присоединяется к этим поздравлениям!

Поступила 22.09.2014
Принята в печать 30.09.2014

К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА АЛЕКСАНДРА ГЕОРГИЕВИЧА АВТАНДИЛОВА

25 октября 2014 года исполнилось 60 лет профессору Александру Георгиевичу Автандилову, заслуженному врачу Российской Федерации, заведующему кафедрой терапии и подростковой медицины Российской медицинской академии последипломного образования МЗ РФ, которую он возглавляет с 1992 г.

Александр Георгиевич – потомственный врач в третьем поколении, в 1978 г. закончил лечебный факультет Московского медицинского стоматологического института им. Н.А. Семашко. С 1978 г. по 1983 г. последовательно обучался в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре терапии Центрального института усовершенствования врачей. В 1984 г. под руководством чл.-кор. АМН проф. Г.П. Кулакова и профессора Ф.Е. Остаюка защитил кандидатскую диссертацию на тему «Кардиомиопатия при хронической почечной недостаточности», и с этого времени его трудовая деятельность и профессиональный рост неразрывно связаны с Российской медицинской академией последипломного образования.

В 1998 г. А. Г. Автандилов защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Тема докторской диссертации была посвящена изучению артериальных гипертензий у подростков и лиц молодого возраста, а опубликованная годом ранее монография «Артериальные гипертензии у подростков мужского пола» стала настольной книгой для педиатров и терапевтов. Александр Георгиевич Автандилов является высококвалифицированным специалистом в области терапии и кардиологии. Основное направление его научной деятельности связано с диагностикой и лечением заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных различного возраста. В 1995 г. ему вместе с группой авторов было присвоено звание «Лауреата премии мэрии Москвы» за руководство «Внутренние болезни и функциональные расстройства в подростковом возрасте». С 1995 г. по 2010 г. А. Г. Автандилов являлся заместителем главного терапевта Департамента здравоохранения г. Москвы, членом исполкома по разработке и внедрению федеральной целевой программы «Здоровье подростков России». Принимал участие в подготовке ряда законодательно-нормативных медицинских документов совместно с Центральной военно-врачебной комиссией Министерства Обороны РФ (2001-2005 гг.). В 2003 г. в составе группы экспертов участвовал в разработке национальных рекомендаций по диагностике и лечению артериальных гипертензий у детей и подростков.

Профессор А.Г. Автандилов – врач и ученый-медик, основатель и глава самостоятельного научно-практического направления в области подростковой медицины – «Научные основы и практика диагностики и лечения наиболее часто встречающихся заболеваний внутренних органов у подростков». С 2002 г. под руководством А.Г. Автандилова на кафедре выполнен ряд научных работ, посвященных изучению структуры и функции соединительной ткани в норме и при синдроме ее недифференциро-



ванной дисплазии, результатом которой стала разработка концепции о важнейшей роли изменений диффузионной способности матрикса при нарушениях метаболизма соединительной ткани. Результаты исследований нашли отражение в ряде работ, опубликованных в России и за рубежом. В 2010 г. за руководство «Пролапс митрального клапана и его осложнения» Александр Георгиевич Автандилов был удостоен звания «Лауреат премии города Москвы в области здравоохранения».

Прекрасный педагог, пользующийся большим авторитетом у слушателей циклов повышения квалификации, А.Г. Автандилов является автором 230 научных работ, в том числе монографии, двух руководств, более 50 учебных пособий, 22 методических рекомендаций, среди его учеников – 40 кандидатов и докторов медицинских наук. Он – член редколлегии журнала «Доказательная гастроэнтерология», член редакционного совета журнала «Функциональная диагностика», член Российского и Европейского общества кардиологов.

Александр Георгиевич любит жизнь, природу, путешествия, классическую музыку, американскую музыку 40-50-х годов 20 века. Он – открытый для общения человек, честный, хороший товарищ. Коллектив кафедры и редакционная коллегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» поздравляют юбиляра и желают Александру Георгиевичу счастья, благополучия, крепкого здоровья, энергии для достижения новых успехов в научной работе на благо российской медицины.

Поступила: 08.10.2014
Принята в печать: 16.10.2014

Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
Всемирная Федерация Сердца
Департамент здравоохранения города Москвы
Министерство здравоохранения Московской области
Российское кардиологическое общество
Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»

IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

24-26 марта 2015 г., Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в IV Международном Форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 24-26 марта 2015 г. в Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект».

Тематика Форума

- Совершенствование организации помощи кардиологическим и терапевтическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
- Новые медицинские технологии в диагностике, лечении и реабилитации кардиологических больных
- Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики
- Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
- Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
- Заболевания почек
- Желудочно-кишечные патологии
- Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта
- Системные заболевания соединительной ткани
- Семейная медицина
- Сестринское дело в клинике внутренних болезней

Научная программа Форума включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов.

Полная научная программа размещается на официальном сайте Форума за 1,5-2 месяца до начала мероприятия.

Информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов размещена на официальном сайте Форума www.cardioproggress.ru, а также на сайтах партнеров: www.rosradio.ru, www.rpcardio.ru, www.internist.ru, www.bionika-media.ru, www.medvestnik.ru, www.pharmvestnik.ru, www.medtusovka.ru.

Тезисы

Стоимость опубликования одних тезисов (одна работа) – 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты за публикацию тезисов освобождаются председатели всех научных симпозиумов.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Реквизиты для перечисления средств для публикации тезисов:

Фонд содействия развитию кардиологии
«Кардиопрогресс». 127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6, корпус 2, оф. 213.
ИНН/КПП 7715491092/771501001
ОГРН 1127799005179.
р/с № 40703810938120000359
в ОАО «Сбербанк России» г. Москва,
БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

Указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах Московского международного Форума кардиологов и терапевтов 2015.

**ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены
Оргкомитетом до 10 февраля 2015 г.**

**Убедительная просьба – заблаговременно
подавайте ваши тезисы.**

**Тезисы, полученные позднее указанной даты,
рассматриваться не будут.**

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Шрифт Times New Roman – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

Последовательность действий для направления тезисов:

1) Сохранить файл с тезисами как

ИвановИИМосква1

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

2) Создать файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, фамилия и имя отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.

3) Тезисы направить в **электронном виде** в формате Word на tesisi.cardio@gmail.com. В теме письма указать **ТезисыИвановИИМосква1**. Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы).
- файл с информацией о контактном лице.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Сидоров С.С.

Областная клиническая больница, Рязань (точку не ставить)

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе:
programma.cardio@gmail.com

E-mail для заявки на участие в выставке:
vistavka.cardio@gmail.com

Финансово-административные вопросы по проведению Московского международного Форума кардиологов и терапевтов осуществляет Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс». 127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6, корпус 2, оф. 213.
ИНН/КПП 7715491092/771501001.
ОГРН 1127799005179.
р/с 40703810938120000359
ОАО «Сбербанк России» г. Москва,
БИК 044525225 к/с 30101810400000000225.

Ответственный – вице президент Фонда Мамедов Мехман Ниязи оглы, действующий на основании доверенности от 10.04.2012 г. E-mail: mmamedov@mail.ru, тел. 8 926 2283309

Проживание

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Форума гостиницах «Спутник», «Салют» и др. Официальным туроператором (бронирование гостиниц, организация трансфера и культурная программа) является Московский Деловой Центр. По вопросам бронирования гостиницы, трансфера и культурной программы обращаться к Семериковой Татьяне, тел/факс +7 495 781 35 18 ext. 129, e-mail: tatyana@moscowbc.ru

Бронирование номеров будет осуществляться только для тех участников Форума, которые оплатили стоимость брони.

Регистрация

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе IV Международного форума кардиологов и терапевтов не требуются.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА
IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ
Москва, 24-26 марта 2015 г.

*Фамилия _____ *Имя _____ *Отчество _____

*Должность _____ *Ученая степень _____ *Ученое звание _____

*Место работы _____

*Полный адрес места работы, включая почтовый индекс _____

Домашний адрес с индексом _____

*Телефон: служебный с кодом города _____ Тел. домашний (с кодом города): _____

Факс с кодом города _____ E-mail _____

Просьба поставить в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

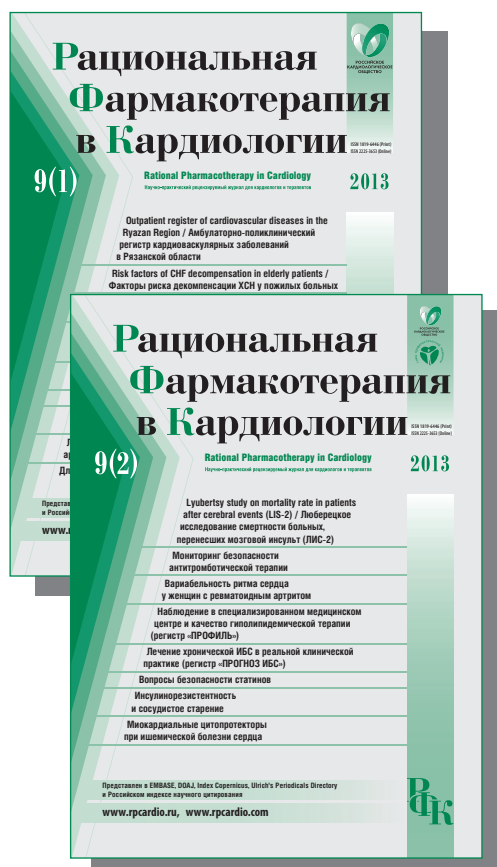
Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

(заполняйте форму печатными буквами)

Форму необходимо выслать в Оргкомитет до 3 марта 2015 г по электронному адресу:
registraciya.cardio@gmail.com

* - обязательно к заполнению



Уважаемые Читатели!

Подписаться на журнал
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»
на 2015 г. (6 номеров) Вы можете не только через агентство
«Роспечать» (индексы 20168, 20169) или
«Пресса России» (индексы 81306, 81309), но и через
издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на 2015 г. (6 номеров)
Для индивидуальных подписчиков	1140 руб
Для предприятий и организаций	1740 руб

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ
включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309
(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Плательщик (подпись) _____

Кассир

Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309
(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Плательщик (подпись) _____

Кассир



Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА 2015 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на 2015 г. через издательство

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: **107076 Москва, Стромьнка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;**
 - по электронной почте (сканированные копии документов): **rpc@sticom.ru**

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. **(495) 585 4415**

E-mail: **rpc@sticom.ru**

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«Ф.И.О., адрес плательщика»

Анкета читателя

Фамилия.....

Имя.....

Отчество.....

Почтовый индекс.....

Адрес доставки (подробно).....

.....

.....

.....

.....

Контактный телефон с кодом города

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций

