



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

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

8(1)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2012

**The high-dose simvastatin in acute period
of ischemic stroke / Высокие дозы симвастатина
в остром периоде ишемического инсульта**

**Резистентность к антитромбоцитарным
препаратам при коронарном стентировании**

Гендерные особенности микроальбуминурии

**Клинико-экономический анализ эффективности
дабигатрана**

Первичная профилактика сахарного диабета

Современные мишени антигипертензивной терапии

**Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты
в кардиологии**

Ранолазин при ишемической болезни сердца

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

www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

РФК

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

ГЕПАТОПРОТЕКТОР
С ДОКАЗАННЫМ
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИМ
ЭФФЕКТОМ



Реклама, П № 016302/01 от 26.02.2010

Единственный препарат УДХК, имеющий в показаниях неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБ)

Благодаря комбинированной гиполипидемической терапии статинами с УДХК (Урсосаном) можно добиться:

- повышения эффективности гиполипидемической терапии за счет дополнительного снижения уровня ОХС и ХС-ЛНП
- усиления эффекта по снижению триглицеридов у лиц с комбинированной ГЛП и выраженной гипертриглицеридемией I, IV и V типов
- устранения или уменьшения выраженности побочных эффектов, возникающих при монотерапии гиполипидемическими препаратами в высоких дозах

15 ЛЕТ В РОССИИ
БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



Всероссийское научное
общество кардиологов

Государственный
Научно-исследовательский
центр профилактической
медицины

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

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2012; т.8, №1 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2012; v.8, N 1

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

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 Российском индексе научного цитирования, Index Copernicus и Ulrich's Periodicals Directory

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

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 301а

Тел. +7 (495) 624-55-09. E-mail: otsec@sticom.ru

Editorial address:

Petroverigsky per. 10, room 301a. Moscow 101990

Ph. +7 (495) 624-55-09. E-mail: otsec@sticom.ru

Отпечатано:

ООО «Типография ТалерПринт»

109202, Москва, 1-я Фрезерная, дом 2/1, строение 1

© РФК, 2005-2011

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2011



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

Корректор

Вознесенская О.А.

Proofreader

Voznesenskaya O.A.

Перевод

Казаковцева Т.А.

Translation

Kazakovtseva T.A.

Чипигина Н.С.

Chipigina N.S.

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка

Меликян Т.Г.

Design, desktop publishing

Melikyan T.G.

Администратор сайта

Краджян Д.А.

Website Manager

Kradjyan D.A.

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Editor-in-Chief

Oganov R.G.

Заместители главного редактора

Бойцов С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Марцевич С. Ю.

Martsevich S.Yu.

Шальнова С. А.

Shalnova S.A.

Ответственный секретарь

Масленикова Г.Я.

Executive Editor

Maslennikova G.Ya.

Заместитель ответственного секретаря

Колос И.П.

Deputy Executive Editor

Kolos I.P.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Редакционная коллегия

Александров А. А. (Москва)

Editorial Board

Alexandrov An. A. (Moscow)

Аничков Д. А. (Москва)

Anichkov D. A. (Moscow)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Бурцев В. И. (Москва)

Burtsev V. I. (Moscow)

Васюк Ю. А. (Москва)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Голиков А. П. (Москва)

Golikov A. P. (Moscow)

Деев А. Д. (Москва)

Deev A. D. (Moscow)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Дошечин В. Л. (Москва)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Задонченко В. С. (Москва)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Закирова А. Н. (Уфа)

Zakirova A. N. (Ufa)

Калинина А. М. (Москва)

Kalinina A. M. (Moscow)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Концевая А. В. (Москва)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Кухарчук В. В. (Москва)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Латфуллин И. А. (Казань)

Latfullin I. A. (Kazan)

Мартынов А. И. (Москва)

Martynov A. I. (Moscow)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Никитин Ю. П. (Новосибирск)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk)

Перова Н. В. (Москва)

Perova N. V. (Moscow)

Подзолков В. И. (Москва)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Савенков М. П. (Москва)

Savenkov M. P. (Moscow)

Сулимов В. А. (Москва)

Sulimov V. A. (Moscow)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod)

Чазова И. Е. (Москва)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Shalaev S. V. (Tyumen)

Шостак Н. А. (Москва)

Shostak N. A. (Moscow)

Якусевич В. В. (Ярославль)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Якушин С. С. (Рязань)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Международный редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

International Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Джузипов А. К. (Алматы, Казахстан)

Dzhusipov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

Кенда М. Ф. (Любляна, Словения)

Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)

Коваленко В. Н. (Киев, Украина)

Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Цинамдзгвришвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

Tsinamdzhvishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

С Правилами публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» можно ознакомиться на сайте журнала www.rpcardio.ru/www.rpcardio.com (раздел «Для авторов»)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность высокой дозы симvastатина при назначении препарата в остром периоде ишемического инсульта

В.В. Якусевич, А.Ю. Малыгин, С.В. Лыченко, А.С. Петроченко, А.В. Кабанов4

Сравнительное изучение эффективности и переносимости дженерического и оригинального препаратов валсартана в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом и бисопрололом у больных артериальной гипертензией 1-2 степени и метаболическим синдромом

С.Ю. Марцевич, Ю.В. Лукина, Н.А. Дмитриева, О.В. Лерман, С.Н. Толпыгина, В.П. Воронина, Л.Ю. Дроздова17

Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся элективному стентированию коронарных артерий

В.А. Сулимов, Е.В. Мороз23

Гендерные особенности микроальбуминурии и её взаимосвязь с показателями внутривисочной гемодинамики и уровнем лептина у больных артериальной гипертензией

В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова31

Клинико-экономический анализ эффективности дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Ю.Б. Белоусов, В.Ю. Мареев, И.С. Явелов, Д.Ю. Белоусов37

Приверженность длительному лечению кардиологических пациентов с легкой и умеренной депрессией: неэффективность антидепрессивной терапии пирлиндолом в рандомизированном исследовании

Е.В. Строкова, Е.А. Наумова, Ю.Г. Шварц45

Клинико-функциональные особенности больных изолированной систолической артериальной гипертензией

Е.С. Мазур, В.В. Мазур, Д.Ю. Платонов, Д.В. Килейников, Т.Ю. Тимешова51

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Динамика затрат на терапию гипертонического криза при оптимизации лекарственного обеспечения на догоспитальном этапе

Н.И. Гапонова, Н.Ф. Плавунов, В.Л. Бараташвили57

Анализ структуры затрат на медикаментозную терапию пациентов со стабильной стенокардией (на примере кардиологического отделения областной клинической больницы Твери)

М.А. Демидова, Н.Н. Кириленко61

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Эффективность фиксированной комбинации валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида в комплексной терапии пациента очень высокого кардиоваскулярного риска

И.М. Соколов, Н.А. Железнякова68

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

The efficacy of high-dose simvastatin in acute period of ischemic stroke

V.V. Yakusevich, A.Yu. Malygin, S.V. Lychenko, A.S. Petrochenko, A.V. Kabanov4

The comparative study of efficacy and tolerability of generic and original valsartan as a monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide and bisoprolol in patients with arterial hypertension of 1-2 degree and metabolic syndrome

S.Yu. Martsevich, Yu.V. Lukina, N.A. Dmitrieva, O.V. Lerman, S.N. Tolpygina, V.P. Voronina, L.Yu. Drozdova17

Resistance to antiplatelet drugs (aspirin, clopidogrel) in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention

V.A. Sulimov, E.V. Moroz23

Gender distinctions of microalbuminuria and its relation to intrarenal hemodynamic and leptin level in arterial hypertension

V.I. Podzolkov, A.E. Bragina, J.N. Rodionova31

Pharmacoeconomic evaluation of dabigatran vs warfarin in cardiovascular events prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation

Yu.B. Belousov, V.Yu. Mareev, I.S. Yavelov, D.Yu. Belousov37

Compliance to long-term treatment of cardiologic patients with mild to moderate depression: ineffectiveness of antidepressive therapy with pirlindol in randomized study

E.V. Strokova, E.A. Naumova, J.G. Shvarts45

Clinical and functional features of patients with isolated systolic hypertension

E.S. Mazur, V.V. Mazur, D.Yu. Platonov, D.V. Kileynikov, T.Yu. Timeshova51

ANALYSIS OF CLINICAL PRACTICE

Changes in the costs of hypertensive crisis therapy due to optimization of drug supply in the pre-admission care

N.I. Gaponova, N.F. Plavunov, V.L. Baratashvili57

Analysis of cost structure for pharmacotherapy of patients with stable angina (the case of cardiology department of Tver Regional Clinical Hospital)

M.A. Demidova, N.N. Kirilenko61

NOTES FROM PRACTICE

Efficacy of fixed combination of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide in complex therapy of the patient of very high cardiovascular risk

I.M. Sokolov, N.A. Zheleznyakova68

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертонии: данные доказательной медицины и реальная практика

М.В. Леонова75

Первичная профилактика сахарного диабета: коррекция ранних нарушений углеводного обмена в кардиологической практике

М.Н. Мамедов, Е.А. Поддубская, М.Н. Ковригина,
З.О. Угурчиева, Р.Т. Дигигова81

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Современные мишени антигипертензивной терапии. Данные клинических исследований. Часть 1

В.В. Попов, Н.А. Буланова, Г.Г. Иванов88

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

А.В. Говорин, А.П. Филёв95

Ранолазин при ишемической болезни сердца

В.П. Лупанов103

ИЗ JACC

Эффект урсодеоксихолевой кислоты у больных хронической сердечной недостаточностью. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование

S. von Haehling, J.C. Schefold, E.A. Jankowska, J. Springer,
A. Vazir, P.R. Kalra, A. Sandek, G. Fauler, T. Stojakovic,
M. Trauner, P. Ponikowski, H-D. Volk, W. Doehner,
A. J. S. Coats, P. A. Poole-Wilson, S. D. Anker110

Новые возможности терапии сердечной недостаточности: потенциал препаратов урсодеоксихолевой кислоты

О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева118

ИНФОРМАЦИЯ

Справка о работе редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» за 2011 г

Г.Я. Масленикова119

Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»

Информационное письмо121

Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов

Информационное письмо122

Обращение главного кардиолога г. Москвы

Ю.И. Бузиашвили124

Московский международный форум кардиологов

Информационное письмо125

Подписка на журнал127

POINT OF VIEW

Beta-blockers in the treatment of arterial hypertension: evidence based data and real practice

M.V. Leonova75

Primary prevention of diabetes mellitus: correction of early disorders of glucose metabolism in cardiology practice

M.N. Mamedov, E.A. Poddubskaya, M.N. Kovrigina,
Z.O. Ugurchieva, R.T. Digigova81

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Current target of antihypertensive therapy. Data from clinical trials. Part 1.

V.V. Popov, N.A. Bulanov, G.G. Ivanov88

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with cardiovascular diseases

A.V. Govorin, A.P. Filev95

Ranolazine in ischemic heart disease

V.P. Lupanov103

FROM THE JACC

Ursodeoxycholic acid in patients with chronic heart failure. A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial

S. von Haehling, J.C. Schefold, E.A. Jankowska, J. Springer,
A. Vazir, P.R. Kalra, A. Sandek, G. Fauler, T. Stojakovic,
M. Trauner, P. Ponikowski, H-D. Volk, W. Doehner,
A. J. S. Coats, P. A. Poole-Wilson, S. D. Anker110

New possibilities in heart failure therapy: potential of drugs based on ursodeoxycholic acid

O.M. Drapkina, O.N. Korneyeva118

INFORMATION

Briefing note about activity of editorial board of “Rational Pharmacotherapy in Cardiology” in 2011

G. Ya. Maslennikova119

All-Russian scientific and practical conference “Non-infective diseases and well-being of Russian population”

Informational letter121

International scientific and educational forum of young cardiologists

Informational letter122

Moscow chief-cardiologist invitation letter

Yu.I. Buziashvili124

Moscow international forum of cardiologists

Information letter125

Subscription to the journal127

THE EFFICACY OF HIGH-DOSE SIMVASTATIN IN ACUTE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE

V.V.Yakusevich^{1*}, A.Yu.Malygin², S.V.Lychenko¹, A.S.Petrochenko¹, A.V.Kabanov¹

¹ Yaroslavl State Medical Academy. Revolutsionnaya ul. 5, Yaroslavl, 150000 Russia

² Yaroslavl Municipal Clinical Hospital №8. Tereshkovoy ul. 22, Yaroslavl, 150000 Russia

The efficacy of high-dose simvastatin in acute period of ischemic stroke

V.V.Yakusevich^{1*}, A.Yu.Malygin², S.V.Lychenko¹, A.S.Petrochenko¹, A.V.Kabanov¹

¹Yaroslavl State Medical Academy. Revolutsionnaya ul. 5, Yaroslavl, 150000 Russia

²Yaroslavl Municipal Clinical Hospital №8. Tereshkovoy ul. 22, Yaroslavl, 150000 Russia

Aim. To estimate in a 12-month study mortality and frequency of recurrent cardiovascular events, dynamics of neurological deficit and endothelial dysfunction in patients with the first-time ischemic stroke treated with simvastatin 40 mg/day in acute period of the disease.

Materials and methods. The efficacy of high-dose simvastatin (40 mg/day) therapy initiated in acute stage of ischemic stroke was evaluated in 12-month comparative randomized study. Patients of the first group (n=97) received standard stroke therapy, and patients of the second group (n=86) also received standard treatment and simvastatin additionally. Combined endpoint (cardiovascular death + recurrent cardiovascular events + necessity of readmission), dynamics of neurological status and endothelial function were considered.

Results. Primary combined endpoint was achieved in 66 cases in the first group (68.04%) and in 47 (54.65%) in the second one (p=0.043). Neurological status evaluated by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Mini-Mental State Examination (MMSE) scale, and Scandinavian scales had a faster positive dynamics in patients receiving simvastatin. The same patients revealed more intense and quick decrease in desquamated plasma endotheliocytes.

Conclusion. Simvastatin 40 mg/day prescribed along with neuroprotective and antihypertensive treatment in acute stage of ischemic stroke leads to lowering of recurrent cardiovascular events number, positive dynamics of neurological status, regression of endothelial dysfunction reflected by significant decrease in number of circulating desquamated endotheliocytes.

Key words: ischemic stroke, simvastatin, high dose, endothelial dysfunction, cardiovascular events.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(1):4-16

Эффективность высокой дозы симvastатина при назначении препарата в остром периоде ишемического инсульта

В.В. Якусевич^{1*}, А.Ю. Малигин², С.В. Лыченко¹, А.С. Петроченко¹, А.В. Кабанов¹

¹Ярославская государственная медицинская академия. 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

²Городская клиническая больница № 8 г. Ярославль. 150000, Ярославль, ул. Терешковой, 22

Цель. Оценить в 12-месячном наблюдении смертность, частоту повторных кардиоваскулярных событий, динамику неврологического дефицита и эндотелиальной дисфункции у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом при назначении симvastатина 40 мг в остром периоде болезни.

Материал и методы. В 12-месячном сравнительном рандомизированном исследовании оценена эффективность терапии высокой дозой симvastатина (40 мг), назначаемого пациентам в остром периоде ишемического инсульта. Пациенты первой группы (n=97) получали стандартную терапию инсульта, а пациенты второй группы (n=86) - симvastатин в дополнение к стандартной терапии. Учитывали комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть + повторные кардиоваскулярные катастрофы + необходимость повторной госпитализации), а также динамику неврологического статуса и эндотелиальной функции.

Результаты. Первичная комбинированная конечная точка была достигнута в 66 случаях в первой группе (68,04%), и в 47 (54,65%) во второй при p=0,043. Оценка неврологического статуса по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), MMSE (Mini-Mental State Examination) и скандинавской шкалам продемонстрировала достоверно более быструю положительную его динамику у пациентов, принимавших симvastатин. В этой же группе отмечено более значительное и быстрое уменьшение в плазме клеток десквамированного эндотелия.

Заключение. Назначение 40 мг симvastатина больным в острой фазе ишемического инсульта наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией способствует уменьшению количества повторных кардиоваскулярных катастроф, положительной динамике неврологического статуса и регрессу проявлений эндотелиальной дисфункции в виде значительного уменьшения количества циркулирующих в крови клеток десквамированного эндотелия.

Ключевые слова: ишемический инсульт, симvastатин, высокая доза, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые события.

РФК 2012;8(1):4-16

* Corresponding author (автор, ответственный за переписку): yakusevich@yandex.ru

Acute cerebrovascular accidents are the mostly important medical and social problems due to their large share in population's morbidity and mortality, and significant rates of temporary and permanent disability. Stroke is the reason for about one third of all cardiovascular deaths [1, 2], at that disability occurs in up to 60% of survived patients [3, 4]. If no global measures are taken to deal with this epidemic, fatal stroke rate will increase up to 6.7 million in 2015 and up to 7.8 million in 2030 [5]. More than 400 thousands of strokes are registered in Russia yearly with incidence rate of ischemic strokes (IS) about 70-85% [6, 7].

Cerebrovascular risk increases by more than 10-fold in patients who underwent stroke or transitory ischemic

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, а также значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности. На долю инсульта приходится почти треть всех случаев сердечно-сосудистой смерти [1, 2], а у выживших больных инвалидизация составляет более 60% [3,4]. Если не будет предпринято никаких глобальных мер по борьбе с этой эпидемией, в 2015 г. прогнозируется рост количества случаев смерти от инсульта до 6,7 млн, а в 2030 г. — до 7,8 млн [5]. В России регистрируется более 400 тыс инсультов в год, среди которых более часто (70–85%) встречаются ишемические инсульты [6,7].

Authors' information:

Vladimir V. Yakusevich – PhD, MD, Professor, Chair of clinical pharmacology, Yaroslavl State Medical Academy

Aleksandr Yu. Malygin – PhD, MD, Head of resuscitation unit, Yaroslavl Municipal Clinical Hospital №8

Sergei V. Lychenko – MD, PhD. student, Chair of clinical pharmacology, Yaroslavl State Medical Academy

Aleksandr S. Petrochenko – PhD, MD, assistant of the same Chair

Andrei V. Kabanov – PhD, MD, assistant of the same Chair

Сведения об авторах:

Якусевич Владимир Валентинович — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии ЯГМА

Малигин Александр Юрьевич — к.м.н., зав. отделением реанимации ГКБ №8 Ярославля

Лыченко Сергей Валерьевич — аспирант кафедры клинической фармакологии ЯГМА

Петроченко Александр Сергеевич — к.м.н., ассистент той же кафедры

Кабанов Андрей Викторович — к.м.н., ассистент той же кафедры

attack (TIA). Second IS occurs in nearly 30% of patients during the five years after the first stroke with the highest risk of the recurrence in the first year. Probability of lethal outcome and disability is higher at recurrent stroke than at the first one. That is why secondary prevention should be started as soon as possible after the first stroke or TIA. It is based on risk factors correction and includes both medicamental and non-medicated methods. The most significant modified IS risk factors are the following: smoking, alcohol abuse, arterial hypertension (HT), carotid atherosclerosis, dyslipidemia and diabetes mellitus [6-9].

The leading pathogenetic mechanism of IS is atherothrombosis. At that instability of an atherosclerotic plaque with its disruption, resulting in cascade of hemostatic processes is regarded as more significant than its total extent. In accordance to contemporary conception of atherosclerosis and atherothrombosis clinical manifestation of majority of cardiovascular events is directly associated with the moment of atherosclerotic plaque rupture [10]. Impairment of vessel wall functional properties participates in brain vascular disease development as well as structure changes of cerebral vasculature. Vascular endothelium which is both the target organ for HT and atherosclerosis and an effector in pathogenesis of these conditions is in the focus of attention in present days [11]. At that vessels reveal a variety of morphologic changes of adaptive, destructive and reparative character with different intensity, extent and duration [5].

Adequate homeostasis is maintained due to the function of undamaged endothelium which keeps balance in the following contrary processes: vessel tonus (vasodilatation/vasoconstriction); vessel structure (synthesis/inhibition of proliferative factors); coagulation (synthesis and inhibition of fibrinolysis and platelets aggregation factors); local inflammation (production of pro- and anti-inflammatory factors) [12-17]. At that each of these four endothelium functions, determining thrombogenicity of vascular wall, is directly or indirectly associated with atherosclerosis onset and progression [18-20]. In accordance to contemporary data the reason for endothelium dysfunction is its chronic impairment which results in platelets adhesion to subendothelium layer and their aggregation, release of growth factors facilitating migration of smooth muscle cells from media to intima, which promotes formation of fibrotic plaque, thrombosis, neoangiogenesis, vessel remodeling, intravascular platelets and leucocytes activation and some other processes. All the above mentioned mechanisms realize cerebrovascular diseases onset and progression. Patients with vascular damages also reveal increased inflammatory markers (C-reactive

У лиц, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), вероятность повторного цереброваскулярного эпизода увеличивается более чем в 10 раз. Повторный ишемический инсульт возникает примерно у 30% больных в период пяти лет с момента первого инсульта, его риск особенно велик в первый год после заболевания. Вероятность смертельного исхода и инвалидности при повторном ишемическом инсульте выше, чем при впервые возникшем, поэтому вторичная профилактика должна начинаться как можно раньше после развития первого инсульта или ТИА. Она основывается на коррекции факторов его риска и включает как лекарственные, так и нелекарственные средства профилактики. К наиболее значимым корригируемым факторам риска ишемического инсульта относят курение, злоупотребление алкоголем, артериальную гипертензию (АГ), атеросклероз сонных артерий, дислипидемию, заболевания сердца и сахарный диабет [6-9].

Атеротромбоз является ведущим патогенетическим механизмом развития ишемического инсульта. При этом нестабильность атеросклеротической бляшки с последующим ее разрывом и запуском каскада процессов гемостаза признается более значимой, чем ее абсолютный объем. Согласно современной концепции атеросклероза и атеротромбоза, клиническая манифестация большинства сердечно-сосудистых катастроф непосредственно связана с моментом нарушения целостности атеросклеротической бляшки [10]. Большое значение в развитии сосудистых заболеваний головного мозга имеют не только структурные изменения церебрального сосудистого русла, но и нарушения функциональных свойств сосудистой стенки. В настоящее время основным объектом внимания исследователей стал эндотелий сосудов, который считается как органом-мишенью для АГ и атеросклероза, так и эффектором в патогенезе данных состояний [11]. Морфологические изменения, обнаруживаемые при этом в сосудах, имеют характер адаптивных, деструктивных и репаративных, однако степень их выраженности, давности и распространенности неодинакова на каждом из основных структурно-функциональных уровней [5].

Функционирование неповрежденного эндотелия во многом определяет поддержание адекватного гомеостаза путем регуляции равновесного состояния противоположных процессов — тонуса сосудов (вазодилатация/вазоконстрикция); их структуры (синтез/ингибирование факторов пролиферации); коагуляции (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов); местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов) [12-17]. При этом каждая из четырех вышеперечисленных функций эндотелия, определяющих тромбогенность сосудистой стенки, напрямую или косвенно связана с развитием и прогрессированием атеросклероза [18-20]. Дисфункция эндотелия, согласно наиболее современной гипотезе, развивается вследствие хронического его повреждения, что приводит к адгезии тромбоцитов к суб-

protein, fibrinogen) and immunoglobulins level [21]. Inflammatory cells stimulate destruction of extracellular matrix followed by thrombosis in the point of a plaque rupture.

Stroke primary and secondary prevention is one of the priorities for the present-day medicine. Medical treatment of IS is discussed in detail in respective clinical guidelines and recommendations [22]. Adequate antihypertensive therapy was proved to decrease risk of stroke significantly. In the last years antiplatelet and anticoagulant therapy has been shown to benefit in patients with heart rhythm disturbance and congestive heart failure. However advisability of lipid-lowering treatment for stroke prevention remained unclear for a long time. Some studies demonstrate positive influence of lipid-lowering drugs (mainly, statins) on outcomes and relapses of cerebrovascular disease [23, 24], while the others show worse results [25]. At that there is no agreement of opinions how early these drugs should be prescribed to IS patients. Early statin administration is absolutely justified in ischemic heart disease, while advantage of statin intake in acute period of stroke is disputable and requests further investigations. Inhibitors of HMG-CoA-reductase (statins) are forceful anti-inflammatory remedy. They reduce leukocytic adhesion to endothelium by decreasing expression of special endothelial and leukocytic adhesive molecules and slow down inflammatory cells migration to a zone of inflammation. In experiment statins demonstrated direct anti-inflammatory effect which is similar with that in the main anti-inflammatory drugs (for example, indometacin). Controlled clinical trial showed simvastatin 40 mg/day significantly decreased C-reactive protein level already by the 14th day of the treatment as compared to a placebo group [26].

Statins are thought to improve brain arteries reactivity due to increase of nitric oxide (NO) secretion by vascular endothelium. Nitric oxide, which is produced at participation of endothelial NO-synthetase, reveals protective activity at ischemia, regulates leukocytes and platelets adhesion and activation, dilates vessels and keeps anti-thrombotic activity of vascular wall. On the other hand, neuronal NO-synthetase (NOS1) facilitates brain ischemic necrosis as it participates in ischemic reperfusion damage. Among statins various effects connected with mevalonate synthesis blockade their regulatory impact on NO-synthetase isoforms may be essential for stroke prevention [27]. Statins seem to influence on endothelial dysfunction both through normalization of blood lipid profile and direct effect on endothelium (regardless of blood lipid profile) [28].

Endothelium desquamation, being one of the markers of its damage, can be estimated by the count of circulating (desquamated) endotheliocytes in pe-

эндотелиальному слою и их агрегации, высвобождению факторов роста, способствующих миграции гладкомышечных клеток из меди в интиму с образованием фиброзных бляшек, развитию тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов и т.д. Развитие и прогрессирование цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) опосредуются всеми перечисленными механизмами, а также отмечаются повышением у больных с сосудистыми поражениями уровня маркеров воспаления (С-реактивный белок, фибриноген) и иммуноглобулинов [21]. Воспалительные клетки могут стимулировать разрушение внеклеточного матрикса с последующим развитием тромбоза в месте разрыва бляшки.

Первичная и вторичная профилактика мозговых инсультов справедливо считается одной из приоритетных задач современной медицины. Подходы к лекарственной терапии ишемического инсульта подробно освещены в соответствующих руководствах и клинических рекомендациях [22]. Убедительно доказано, что адекватная гипотензивная терапия существенно снижает риск инсультов. За последние годы несомненным успехом в этой области стало активное назначение антитромбоцитарных и антикоагулянтных препаратов при нарушениях сердечного ритма и застойной сердечной недостаточности. Однако довольно долгое время оставалась неясной целесообразность гипوليцидемической терапии для профилактики мозговых инсультов. В литературе имеются как данные по позитивному влиянию гипوليцидемических препаратов (прежде всего статинов) на исходы и рецидивы нарушений мозгового кровообращения [23,24], так и более скромные результаты исследований в этой области [25]. При этом у сторонников терапии статинами нет единого мнения о том, как рано следует назначать эти препараты пациентам с ишемическим инсультом. Если при ишемической болезни сердца раннее назначение статинов считается безусловно оправданным, то польза применения этих препаратов уже в острой стадии мозгового инсульта окончательно не выяснена и требует дополнительных исследований. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) являются мощными противовоспалительными препаратами. Они снижают адгезию лейкоцитов с эндотелием, уменьшая экспрессию специальных эндотелиальных и лейкоцитарных адгезивных молекул, снижают скорость миграции воспалительных клеток в зону воспаления. В эксперименте зарегистрировано прямое противовоспалительное действие этих лекарственных средств, сопоставимое по силе с таковым основных противовоспалительных препаратов (например, индометацина). В контролируемом клиническом исследовании применение симвастатина в дозе 40 мг/сут приводило к выраженному снижению С-реактивного белка по сравнению с группой плацебо уже на 14 день лечения [26].

Наибольшее внимание исследователи уделяют улучшению реактивности мозговых артерий под влиянием статинов, в основе которой, как полагают, находится повыше-

ripheral blood [29]. So, increase in the number of circulating endotheliocytes [30, 31] in patients with IS reflects degree of vessel wall damage [17].

Consequently, blood count of desquamated endotheliocytes being an early predictor of stroke severity can be used in secondary prevention planning.

The 12-month study was aimed at the estimation of mortality and frequency of recurrent cardiovascular events, dynamics of neurological deficit and endothelial dysfunction in patients with the first-time IS who received simvastatin 40 mg/day in acute period of the disease.

Material and methods

The total of 183 patients (80 men, 103 women; aged 65.69 ± 8.3 years) with the first acute ischemic cerebrovascular accident in carotid system were enrolled into the study. The diagnosis was verified by computer or magnetic resonance tomography of brain in acute stage of the disease (24-48 hours from the first symptoms onset). The consciousness level of the patients varied from clear to moderate stupor (13-15 points by the Glasgow coma scale). The patients were being enrolled during 2008-2010.

Patients with recurrent stroke, hemorrhagic stroke, consciousness level below 13 points by the Glasgow scale as well as patients with presumably unfavorable concomitant diseases were excluded from the study.

Death of a patient, all the cases of recurrent cardiovascular events and necessity for repeated hospitalization were considered as the primary combined endpoint. Mortality rate, dynamics of neurological status and desquamated endotheliocytes count were the secondary endpoints.

The study protocol and the form of informed consent were approved by the Ethical Committee of Yaroslavl State Medical Academy. All the enrolled patients had signed informed consent.

The patients were randomized into two groups via the method of envelopes. The first group included 97 patients (43 men, 54 women; aged 65.81 ± 9.3 years) who received standard treatment of IS. The second group included 86 patients (37 men, 49 women, aged 65.55 ± 7.2 years) who received simvastatin 40 mg (Zocor forte, MSD, Switzerland) in addition to the standard therapy. The drug was prescribed once a day in the evening.

The standard therapy included antiplatelet drugs (acetylsalicylic acid), neurotrophic drugs and neuro-modulators, correction of HT, atrial fibrillation and chronic heart failure (CHF). The follow-up period was as much as 12 months. All the patients were examined during the first three days (visit of inclusion) and then on 90, 180, 360th days of the follow-up.

ние секреции оксида азота (NO) сосудистым эндотелием. Оксид азота, образуемый с участием эндотелиальной NO-синтетазы, обладает протективной активностью при ишемии, регулирует адгезию и активацию лейкоцитов и тромбоцитов, вызывает расширение сосудов, поддерживает анти-тромботическую активность сосудистой стенки. С другой стороны, нейрональная NO-синтетаза (NOS1) содействует развитию ишемических некрозов мозга, поскольку участвует в формировании ишемического реперфузионного повреждения. Среди разнообразных эффектов статинов, связанных с блокадой синтеза мевалоната, их регулирующее воздействие на изоформы NO-синтетазы может иметь значение для предупреждения инсультов [27]. Влияние статинов на эндотелиальную дисфункцию, вероятно, происходит опосредованно через нормализацию липидного спектра крови и с помощью прямого воздействия на эндотелий (вне зависимости от воздействия на липидный спектр крови) [28].

Одним из маркеров повреждения сосудистого эндотелия является степень его десквамации, которую отражает количество циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в крови [29]. Увеличение числа циркулирующих эндотелиоцитов [30, 31] у пациентов, перенесших ишемический инсульт, рассматривается как показатель степени повреждения сосудистой стенки [17].

Из вышеизложенного вытекает стратегия вторичной профилактики цереброваскулярных нарушений. Она заключается прежде всего в выявлении ранних предикторов прогноза тяжести инсульта, в качестве которых может выступать определение числа десквамированных эндотелиальных клеток.

Цель исследования — оценить в 12-месячном наблюдении смертность, частоту повторных сердечно-сосудистых событий, динамику неврологического дефицита и эндотелиальной дисфункции у пациентов с впервые возникшим ишемическим инсультом при назначении симвастатина 40 мг/сут в остром периоде болезни.

Материал и методы

В исследование включены 183 пациента (мужчин — 80, женщин — 103; возраст — $65,69 \pm 8,3$ лет) с впервые возникшим ОНМК по ишемическому типу в каротидной системе, верифицированного с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии головного мозга в острый период заболевания (в течение 24-48 ч от момента появления первых симптомов). Уровень сознания пациентов на момент включения был от ясного до умеренного оглушения (13-15 баллов по шкале ком Глазго). Набор пациентов проводился в 2008-2010 гг.

В исследование не включались пациенты с повторным ОНМК, геморрагическим инсультом, уровнем сознания менее 13 баллов по шкале Глазго, а также больные, имеющие прогностически неблагоприятные сопутствующие заболевания.

Examination included the following: vital functions control; assessment of standard blood indices, the total cholesterol (TC), cholesterol of low density lipoproteins (LDL) and triglycerides (TG) levels; estimation of neurological status by Mini-Mental State Examination (MMSE) scale, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and Scandinavian scale.

Plasma desquamated endotheliocytes were also counted in all the patients on 1, 7, 21, 90, 180 and 360th days of the study.

Data were classified in accordance to examined attributes type. Distribution patterns were estimated by the Shapiro-Wilk test. Accuracy of quantitative data was determined by measurement accuracy of a used procedure or a device. Then the examined groups were compared. Statistical data processing was performed with help of conventional methods of variance analysis. Normal or close to normal distribution of the examined parameters allowed application of parametric criteria for statistical analysis. Variables were compared using Student t-test. Distinctions were considered significant at $p < 0.05$. Statistical processing was performed using software package STATISTICA® (Data analysis software system, StatSoft Inc. 2004) version 7.0.

Results

Due to randomization patients didn't distinguish in basic clinic and demographic parameters (Table 1). Comorbidity (Table 2) and treatment (Table 3) were also similar.

В качестве комбинированной первичной конечной точки учитывались смерть больного, а также все случаи повторных сердечно-сосудистых событий и необходимость в повторной госпитализации. Вторичными конечными точками выступали летальность, динамика неврологического статуса и подсчет клеток десквамированного эндотелия.

Протокол исследования и форма информированного согласия пациента были одобрены Этическим комитетом ЯГМА. Пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие.

Пациенты были рандомизированы методом конвертов в две группы наблюдения. В группу 1 были включены 97 пациентов (43 мужчины и 54 женщины; возраст — $65,81 \pm 9,3$ лет), получавших стандартное лечение ишемического инсульта. Группу 2 составили 86 пациентов (37 мужчин и 49 женщин; возраст $65,55 \pm 7,2$ лет). Этим больным в дополнение к стандартной терапии инсульта было назначено 40 мг симвастатина (Зокор-форте, MSD, Швейцария). Препарат применялся в вечерние часы один раз в сутки.

Стандартная терапия включала антиагреганты (аспирин), нейротрофические препараты и нейромодуляторы, коррекцию АГ, фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Период наблюдения составил 12 мес, во время которых всем пациентам проводилось комплексное обследование в первые трое суток (визит включения) и далее на 90, 180 и 360 день исследования.

Помимо контроля жизненно важных функций, стандартных показателей крови, уровней общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (Х-ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) производились оценка неврологического статуса по шкалам Mini-Mental State

Table 1. Randomization. Initial clinic and demographic parameters

Таблица 1. Рандомизация. Исходные клиническо-демографические показатели

Parameter/Показатель	Group 1 / Группа 1 (n=97)	Group 2 / Группа 2 (n=86)	p
Age, years / Возраст, лет	65.8±9.3	65.5±7.2	0.9
Men / Мужчины, n (%)	43 (44.3%)	37 (43.02%)	0.91
Women / Женщины, n (%)	54 (55.7%)	49 (56.98%)	0.92
Systolic BP, mm Hg / Систолическое АД, мм рт.ст.	156.4±15.8	156.4±15.3	0.9
Diastolic BP, mm Hg / Диастолическое АД, мм рт.ст.	84.2±9.8	83.9±9.7	0.8
HR, bt/min / ЧСС, уд/мин	85.7±11.3	85.9±12.5	0.9
TC, mmol/l / ОХ, ммоль/л	5.22±1.70	5.47±1.30	0.2
LDL cholesterol, mmol/l / Х-ЛПНП, ммоль/л	2.23±0.90	2.2±0.60	0.8
TG, mmol/l / ТГ, ммоль/л	1.03±0.20	1.16±0.40	0.4
NIHSS, points / баллы	9.19±3.74	8.86±4.02	0.7
MMSE, points / баллы	17.24±3.35	17.41±3.80	0.4
Scandinavian scale, points / Скандинавская шкала, баллы	37.17±2.19	36.92±2.52	0.2
Blood count of desquamated endothelium, cells number per high power field / Клетки десквамированного эндотелия, количество в поле зрения	17.81±3.35	17.62±6.40	0.8

BP – blood pressure, HR – heart rate, TC – total cholesterol, LDL cholesterol – cholesterol of low density lipoproteins, TG – triglycerides
 АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОХ – общий холестерин, Х-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ – триглицериды
 MMSE – Mini-Mental State Examination, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

Table 2. Randomization. Comorbidity

Таблица 2. Рандомизация. Сопутствующая патология

Disease / Заболевание	Group 1 / Группа 1 (n=97)	Group 2 / Группа 2 (n=86)	p
HT / АГ, n (%)	74 (76.3%)	68 (73.3%)	0.87
Previous MI / ИМ в анамнезе, n (%)	8 (8.2%)	10 (8.6%)	0.48
AF / ФП, n (%)	12 (12.4%)	14 (16.3%)	0.51
COPD / ХОБЛ, n (%)	6 (6.2%)	5 (5.8%)	0.92
DM type 2 / СД 2 типа, n (%)	10 (9.7%)	8 (9.3%)	0.83
Chronic diseases of GIT / Хронические заболевания ЖКТ, n (%)	12 (12.4%)	9 (10.5%)	0.71

HT – arterial hypertension, MI – myocardial infarction, AF – atrial fibrillation, COPD – chronic pulmonary lung disease, DM – diabetes mellitus, GIT – gastro-intestinal tract.
 АГ – артериальная гипертония, ИМ – инфаркт миокарда, ФП – фибрилляция предсердий, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СД – сахарный диабет, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Table 3. Drugs used in the treatment

Таблица 3. Лекарственные средства, применявшиеся при лечении

Drug / Лекарственные средства	Group 1 / Группа 1 (n=97)	Group 2 / Группа 2 (n=86)	p
Cerebrolysin / Церебролизин, n (%)	16 (16.5%)	13 (15.1%)	0.82
Aminophylline / Эуфиллин, n (%)	46 (47.4%)	48 (55.8%)	0.52
Vinpocetine / Винпоцетин, n (%)	65 (67.0%)	58 (67.4%)	0.97
Actovegin / Актовегин, n (%)	26 (26.8%)	28 (16.5%)	0.53
Enalapril / Эналаприл, n (%)	82 (84.5%)	76 (88.4%)	0.83
Metoprolol / Метопролол, n (%)	68 (70.1%)	62 (72.1%)	0.90
Amiodarone / Амиодарон, n (%)	5 (5.2%)	3 (3.5%)	0.59
Digoxin / Дигоксин, n (%)	8 (8.2%)	8 (9.3%)	0.81
Glycine / Глицин, n (%)	97 (100.0%)	86 (100.0%)	1
Acetylsalicylic acid / Ацетилсалициловая кислота, n (%)	88 (90.7%)	81 (94.2%)	0.86
Dipyridamol / Дипиридамол, n (%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0.34
Clopidogrel / Клопидогрел, n (%)	1 (1.0%)	1 (1.2%)	0.93
Heparin / Гепарин, n (%)	13 (13.4%)	8 (9.3%)	0.43
Gliatilin / Глиатилин, n (%)	18 (18.6%)	13 (15.1%)	0.60
Simvastatin 40 mg/day / Симвастатин 40 мг, n (%)	0 (0%)	86 (100%)	0.00

9 of 183 patients enrolled into the study had died by the 90th day of the follow-up (6 patients of the first group and 3 – of the second one) and 19 patients (11 and 8 people, respectively, $p>0.05$) had died by the middle of the follow-up (180th day). By the end of the follow-up number of deceased patients was still higher in the first group, but these distinctions were statistically insignificant (16 deceased in the group 1 and 13 – in the group 2, Table 4).

The both groups revealed approximately similar rate of cardiovascular events during the follow-up: the first group – 12.37% ($n=12$) and the second one – 11.63% ($n=10$), $p>0.05$ (Table 5).

Besides, 38 patients (39.2%) of the first group and 24 (27.9%) of the second one were hospitalized for various reasons. So, combined endpoint (death + recurrent cardiovascular disease + repeated hospitalization) was achieved in 66 cases (68.04%) in the group 1 and in 47 (54.7%) in the group 2 ($p=0.043$) (Fig. 1).

Patients of the examined groups had similar lipid pro-

Examination (MMSE) и National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Скандинавской шкале.

Также всем пациентам в 1, 7, 21, 90, 180 и 360 дни проводился подсчет клеток десквамированного эндотелия в плазме.

Данные были классифицированы по типу наблюдаемых признаков, проверены на предмет характера распределения (с помощью критерия Шапиро-Уилка) и соответствующим образом описаны. Точность количественных данных определялась точностью измерений того метода или прибора, с которого сняты показания. Затем было произведено сравнение исследуемых групп. Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов вариационной статистики. Распределение вариант изучаемых параметров было нормальным или близким к нормальному, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа. Для сравнения величин применяли t тест Стьюдента. Достоверными считались различия, если полученное значение p для данного критерия (теста) ниже критического уровня значимости $\alpha=0,05$.

Table 4. The rate of lethal events during the follow-up

Таблица 4. Частота летальных событий за время исследования

Event / Событие	Group 1 / Группа 1 (n=97)	Group 2 / Группа 2 (n=86)	p
Death of ischemic stroke in hospital / Смерть от ишемического инсульта в стационаре, n (%)	3 (3.1%)	2 (2.36%)	0.88
Death of recurrent ischemic stroke / Смерть от повторного ишемического инсульта, n (%)	7 (7.2%)	8 (9.3%)	0.83
Death of MI / Смерть от ИМ, n (%)	6 (6.2%)	3 (3.49%)	0.64
The total of deceased / Всего умерших, n (%)	16 (16.5%)	13 (15.12%)	0.98
MI – myocardial infarction, ИМ – инфаркт миокарда			

Table 5. The incidence of non-lethal cardiovascular events during the study

Таблица 5. Частота нежелательных сердечно-сосудистых событий за время исследования

Disease / Заболевание	Group 1 / Группа 1 (n=97)	Group 2 / Группа 2 (n=86)	p
Ischemic stroke / Ишемический инсульт, n (%)	7 (7.2%)	4 (4.65%)	0.70
Hemorrhagic stroke / Геморрагический инсульт, n (%)	0	1 (0.86%)	0.95
MI / ИМ, n (%)	5 (5.15%)	4 (4.65%)	0.84
PE / ТЭЛА, n (%)	0	1 (0.86%)	0.95
The total / Всего, n (%)	12 (12.37%)	10 (11.63%)	0.92
MI – myocardial infarction, PE – pulmonary embolism ИМ – инфаркт миокарда, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии			

file at admission and did not differ in the TC, LDL cholesterol and TG levels. At that, first two indices were moderately increased in the both groups, while TG level did not exceed normal values (Table 1). All lipid profile indices of first group patients remained constant (unchanged) through the study. In turn, simvastatin treated patients of the second group revealed significant decrease in TC and LDL cholesterol levels by the 90th day of the follow-up and their target levels (for high-risk patients) by the 180th day, which were kept until the end of the study (Table 6).

It should be noted that while TG level was normal in patients of the both groups, it decreased significantly in patients of the second group during the follow-up, and at that remained the same in the first group patients. These data confirm well-known simvastatin influence on the both atherogenic fractions of serum lipids.

Table 7 presents neurological status dynamics estimated by Scandinavian, MMSE and NIHHS scales. In accordance to each of the scales initial neurological status did not significantly differ between the groups.

Статистическую обработку исследования произвели при помощи статистического пакета STATISTICA® (Data analysis software system, StatSoft Inc, 2004) версия 7.0.

Результаты

В результате рандомизации пациенты не различались по основным клинико-демографическим показателям (табл. 1). Также не отмечалось различий по сопутствующим заболеваниям (табл. 2) и характеру проводимой терапии (табл. 3).

Из включенных в исследование 183 пациентов к 90-му дню наблюдения умерли 9 больных, в том числе 6 в первой и 3 во второй группе, а к середине наблюдения (180 суток) 11 и 8 человек, соответственно ($p>0,05$). В конце периода наблюдения число умерших пациентов в первой группе по-прежнему было выше, но эти различия не имели статистической значимости (16 умерших в группе 1 и 13 – в группе 2; см. табл. 4).

Сердечно-сосудистые события за период исследования наблюдались в обеих группах примерно с равной частотой: 12,37% ($n=12$) в первой группе и 11,63% ($n=10$) во второй группе ($p>0,05$) (табл. 5).

Кроме того, в 1-й группе были госпитализированы по различным причинам 38 (39,2%) пациентов, во 2-й группе 24 (27,9%) пациента. Таким образом, комбинированная конечная точка (смерть + повторные сердечно-сосудистые заболевания + повторные госпитализации) была достигнута в 66 (68,04%) случаях в первой группе, и в 47 (54,7%) во второй ($p=0,043$) (рис. 1).

При поступлении изучаемые группы больных имели сходный липидный профиль и не различались по содержанию ОХ, Х-ЛПНП и ТГ в крови. Следует отметить, что если два первых показателя были умеренно повышены в каждой из групп, то содержание ТГ не превышало нормальных значений (табл. 1). Все показатели липидного спектра не менялись в группе 1 на протяжении исследования. В свою очередь в группе 2 в ходе терапии симвастатином значимое снижение уровней ОХ и Х-ЛПНП отмечалось уже на 90-е сут наблюдения и достигало нормальных для больных высокого риска значений к 180-му дню, сохраняясь таким до конца исследования (табл. 6).

Следует отметить, что хотя уровень триглицеридов у пациентов обеих групп в течение всего времени наблюдения не превышал нормальных значений, этот показатель значительно регрессировал у пациентов группы 2, оставаясь неизменным у пациентов группы 1. Эти данные подтверждают хорошо известное влияние симвастатина на обе атерогенные фракции липидного спектра.

Table 6. Dynamics of lipid profile indices

Таблица 6. Динамика показателей липидного спектра

Index / Параметр	Group 1 / Группа 1				Group 2 / Группа 2			
	Initially/ Исходно (n=97)	90 days later/ Через 90 дней (n=91)	180 days later/ Через 180 дней (n=86)	360 days later/ Через 360 дней (n=81)	Initially/ Исходно (n=86)	90 days later/ Через 90 дней (n=83)	180 days later/ Через 180 дней (n=78)	360 days later/ Через 360 дней (n=73)
TC, mmol/l / ОХ, ммоль/л	5.22±1.7	4.97±1.1	5.15±0.7	5.23±1.0	5.47±1.3	5.13±1.06***	4.85±0.69****	4.72±0.6****
TG, mmol/l / ТГ, ммоль/л	1.03±0.2	0.92±0.2	0.96±0.3	1.05±0.37	1.16±0.4	1.07±0.3***	1.01±0.22****	0.96±0.2***
LDL cholesterol, mmol/l / Х-ЛПНП, ммоль/л	2.23±0.9	2.14±0.5	2.3±0.4	1.8±0.3	2.2±0.6	2.0±0.4***	1.87±0.33****	1.8±0.3****

TC – total cholesterol, LDL – low density lipoproteins, TG – triglycerides
 ОХ – общий холестерин, Х-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ – триглицериды
 *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (as compared to initial values); tp<0.05, ttp<0.01, tttp<0.001 (as compared to similar indices of the other group)
 *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (по сравнению с исходными значениями); tp<0.05, ttp<0.01, tttp<0.001 (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

Table 7. Neurological status dynamics by NIHHS (points)

Таблица 7. Динамика неврологического статуса по шкале NIHHS (баллы)

Day of the study / День исследования	Group 1 / Группа 1	Group 2 / Группа 2
1	9.19±3.74	8.86±4.02
7	8.57±3.95***	8.1±3.8***
21	6.9±3.79***	6.63±3.5***
90	5.57±3.15***	5.08±2.7***
180	5.05±3.11***	4.39±2.1****
360	4.8±3.07***	3.77±1.8****

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (as compared to initial values); tp<0.05, ttp<0.01, tttp<0.001 (as compared to similar indices of the other group)
 *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (по сравнению с исходными значениями); tp<0.05, ttp<0.01, tttp<0.001 (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

NIHHS estimates consciousness level, elementary cognitive functions (memory, attention) and basic neurological abnormalities (paresis, visual impairments and sensibility). The less points a stroke patient has by NIHHS, the better his neurological status; as against two

Динамика неврологического статуса больных, оцененная с помощью шкал скандинавской, MMSE и NIHHS, представлена в табл. 7. По каждой из них исходный неврологический статус пациентов не имел достоверных различий между группами.

Шкала NIHHS оценивает уровень сознания и элементарные когнитивные функции (память, внимание), а также основные неврологические нарушения (парезы, нарушения зрения, чувствительность). В отличие от двух других шкал, в которых положительную динамику в состоянии больных с нарушением мозгового кровообращения отражает максимальное число баллов, позитивная оценка по NIHHS подразумевает их минимизацию.

В нашем исследовании улучшение показателей по шкале NIHHS было зафиксировано также в каждой из групп, но у пациентов группы 2 это улучшение было более отчетливым. При этом межгрупповое различие показателей (табл. 7) было высокозначимым (p<0,001).

Шкала MMSE (Folstein M. et al., адаптированная в 1985 г) в баллах оценивает основные показатели когнитивных функций (ориентация, восприятие, внимание и счет, память, речь, чтение и письмо), затем подсчитывается суммарный балл (может составлять от 0 до 30). Более высокий суммарный балл свидетельствует о более высокой сохранности когнитивных функций.

При оценке ментальных функций включенных в исследование пациентов также отмечалось более раннее восстановление когнитивных способностей у больных, принимающих 40 мг симвастатина (табл. 8).

При оценке неврологического статуса по Скандинавской шкале (Scandinavian Stroke Study Group, 1985 г) учитываются уровень сознания, ориентированность, речь, движение глаз, паралич лицевого нерва, походка; сила в баллах в руке, кисти, ноге, стопе. Оценка этих показателей в исследуемых группах продемонстрировала позитивное влияние как стандартного, так и дополненного назначением статина лечения. В каждой из групп отмечалось

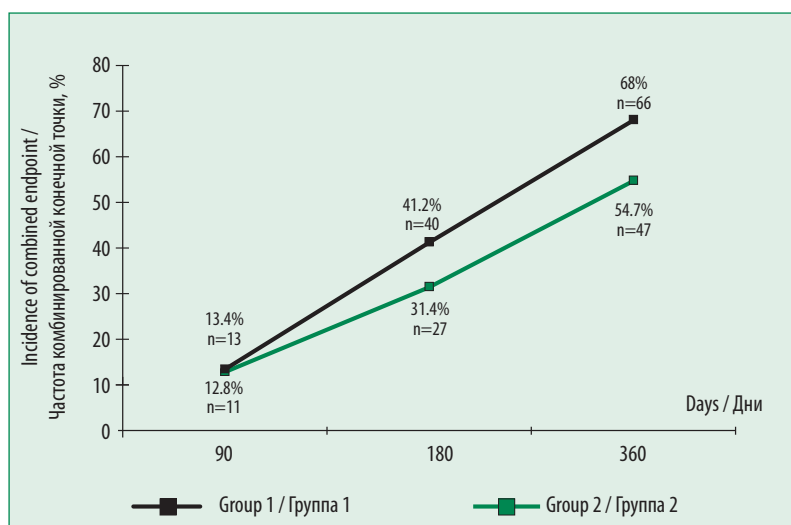


Figure 1. The incidence of the combined endpoint

Рисунок 1. Частота комбинированной конечной точки

Table 8. Neurological status by MMSE scale (points)

Таблица 8. Оценка неврологического статуса по шкале MMSE (баллы)

Day of the study / День исследования	Group 1 / Группа 1	Group 2 / Группа 2
1	17.24±3.35	17.41±3.8
7	18.02±3.36*	19.12±3.6**††
21	20.86±3.5***	21.6±3.1***††
90	22.9±3.38***	24.0±2.8***†††
180	23.91±3.26***	24.89±2.02***†††
360	24.62±2.58***	26.21±1.58***†††

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (as compared to initial values); †p<0.05, ††p<0.01, †††p<0.001 (as compared to similar indices of the other group)
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 (по сравнению с исходными значениями); †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

Table 9. Neurological status by Scandinavian scale (points)

Таблица 9. Оценка неврологического статуса по Скандинавской шкале (баллы)

Day of the study / День исследования	Group 1 / Группа 1	Group 2 / Группа 2
1	9.19±3.74	8.86±4.02
7	8.57±3.95***	8.1±3.8***
21	6.9±3.79***	6.63±3.5***
90	5.57±3.15***	5.08±2.7***
180	5.05±3.11***	4.39±2.1***†††
360	4.8±3.07***	3.77±1.8***†††

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (as compared to initial values); †p<0.05, ††p<0.01, †††p<0.001 (as compared to similar indices of the other group)
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 (по сравнению с исходными значениями); †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

Table 10. Dynamics of desquamated endotheliocytes number in DM type 2 patients

Таблица 10. Динамика количества слущенных клеток эндотелия у пациентов с СД II типа

Day of the study / День исследования	Group 1 / Группа 1	Group 2 / Группа 2
1	20.1±5.2	20.38±2.5
7	15.8±3.2**	15.38±3.3**
21	13.3±3.3**	14.13±3.8**
90	17.22±2.3*	12.13±3.4***††
180	18.0±1.6**	10.28±2.5***†††
360	15.89±3.5*	9.57±1.5***†††

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 (as compared to initial values); †p<0.05, ††p<0.01, †††p<0.001 (as compared to similar indices of the other group)
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 (по сравнению с исходными значениями); †p<0,05, ††p<0,01, †††p<0,001 (по сравнению с аналогичными показателями противоположной группы)

Table 11. Studied indices at postponed and short-term statins intake

Таблица 11. Изучаемые показатели при отсроченном непродолжительном приеме статинов

Index / Показатель	Group 1. With statins intake/ Группа 1 С приемом статинов (n=17)	Group 1. Without statins intake / Группа 1 Без приема статинов (n=64)	p
TC, mmol/l / OX, ммоль/л	4.23±1.52	5.53±1.41	0.087
LDL cholesterol, mmol/l / Х-ЛПНП, ммоль/л	2.07±0.32	2.43±0.36	0.12
TG, mmol/l / ТГ, ммоль/л	1.01±0.27	1.12±0.42	0.062
NIHSS, points / баллы	4.62±2.97	4.93±1.92	0.14
MMSE, points / баллы	24.83±1.58	24.22±2.87	0.55
Scandinavian scale, points / Скандинавская шкала, баллы	4.68±3.27	4.93±1.65	0.62
Count of desquamated endotheliocytes / Количество эндотелиоцитов, n	15.22±3.79	16.28±3.55	0.095

TC – total cholesterol, LDL – low density lipoproteins, TG – triglycerides
OX – общий холестерин, Х-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ – триглицериды
MMSE – Mini-Mental State Examination, NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

значимое нарастание баллов к 90-му и далее к 180-му и 360-му дню наблюдения. Однако это нарастание было более быстрым и выраженным у пациентов группы 2. Абсолютные показатели оценки в этой группе были значимо выше, чем в группе 1, как при промежуточной оценке, так и в конце исследования (табл. 9).

Число клеток десквамированного эндотелия подсчитывалось в динамике с использованием методики Hladovec J. [30]. Из рис. 2 следует, что на фоне стандартного лечения в группе 1, хотя и наблюдалось значимое уменьшение количества эндотелиоцитов через 1 и 3 нед лечения, в дальнейшем число их даже возросло, хотя и оставалось значимо ниже по отношению к исходному уровню. Напротив, в группе 2 значимая разница по сравнению с исходным значением постоянно увеличивалась на протяжении исследования, достигнув в конце периода наблюдения 9,8±3,7 против 15,48±3,45 клеток исходно (p<0,001).

Динамика количества эндотелиоцитов в поле зрения представлена на рис. 2, который демонстрирует финальное снижение этого показателя на 44,3% в группе больных, лечившихся симвастатином, и только на 13,8% у пациентов на фоне стандартной терапии.

Наиболее выраженное снижение числа клеток десквамированного эндотелия отмечено у пациентов 2 группы имеющих сахарный диабет 2-го типа (табл. 10).

За время нашего исследования 17 пациентов из группы 1 начали принимать различные статины в связи с перене-

other scales, which reflect positive dynamics when the score is maximal.

The patients of the both groups demonstrated improvement by NIHHS, but the second group patients progressed more distinctly. At that, indices differed significantly between the groups ($p < 0.001$) (Table 7).

MMSE scale (adapted by Folstein M. et al, 1985) appraises by points basic cognitive functions (orientation, perception, attention and calculating, memory, speech, reading and writing), then summary score is calculated which varies from 0 to 30 points. The higher summary score indicates more preserved cognitive functions. Simvastatin treated patients revealed earlier recovering of mental functions (Table 8).

Scandinavian scale (Scandinavian Stroke Study Group, 1985) to assess neurological status takes into account the following: consciousness level, orientation, speech, eyes movement, facial palsy, gait, arm, hand, leg and foot motor power expressed in points. Both standard and supplemented by statin therapies improved these indices in the both examined groups. Patients of each group demonstrated significant increase in a number of points to 90th and then – to 180th and 360th days of the follow-up. However this increase was faster and more significant in the second group. Absolute values of score in this group were significantly higher than these in the first one during the interim evaluation and in the end of the study (Table 9).

Desquamated endotheliocytes were counted by the J. Hladovec's method [30]. Fig. 2 demonstrates significant decrease in the count of desquamated endotheliocytes in the first group after 1 and 3 weeks of the standard treatment, however in the following their content increased being at that significantly lower as compared to the initial level. On the contrary, the second group revealed significant distinction in the count of desquamated endotheliocytes as compared to the initial level with permanent increasing of this distinction through the study, which achieved 9.8 ± 3.7 by the end of the follow-up vs 15.48 ± 34.5 cells initially ($p < 0.001$).

Figure 2 presents final decrease in endotheliocytes number by 44.3% in the simvastatin treated patients and by 13.8% only in those who received standard therapy.

Most significant decrease in desquamated endotheliocytes amount was noted in the second group patients with diabetes mellitus of type 2 (Table 10).

During our study 17 patients of the first group started to intake different statins because of repeated cardiovascular events, second stroke or comorbidity. Statins were represented by

сенными повторными сердечно-сосудистыми событиями, перенесенным инсультом или сопутствующей патологией. Из статинов присутствовали дженерики симвастатина ($n=12$) в суточной дозе 10-20 мг/сут или аторвастатин ($n=7$) в аналогичной дозе. В среднем прием статинов был начат через $205,3 \pm 34,6$ дней от перенесенного инсульта. В связи с тем, что большинство пациентов начали принимать статины более чем через полгода от момента инсульта, было проведено сравнение ряда показателей (уровень ОХ, Х-ЛПНП, ТГ, неврологический статус, циркулирующие эндотелиоциты) между пациентами 1 группы, принимавшими и не принимавшими статины к 360-м суткам наблюдения (табл. 11).

Как видно из приведенных данных, непродолжительный и отсроченный прием статинов в низких дозах не оказал существенного влияния на исследуемые параметры.

Обсуждение

В последние годы все более активно используются статины как в первичной, так и во вторичной профилактике ишемического инсульта различной этиологии. В России статины принимают лишь 5% больных ишемической болезнью сердца (ИБС), и то непостоянно. Возможно, именно поэтому смертность от сердечно-сосудистых заболеваний за последние 10 лет в нашей стране постоянно превышает 1 млн чел, а это более половины всех случаев смертности [32].

По данным Шальной С.А. и соавт. [33], статины в РФ в течение 3 лет принимают менее 6% больных (из числа тех,

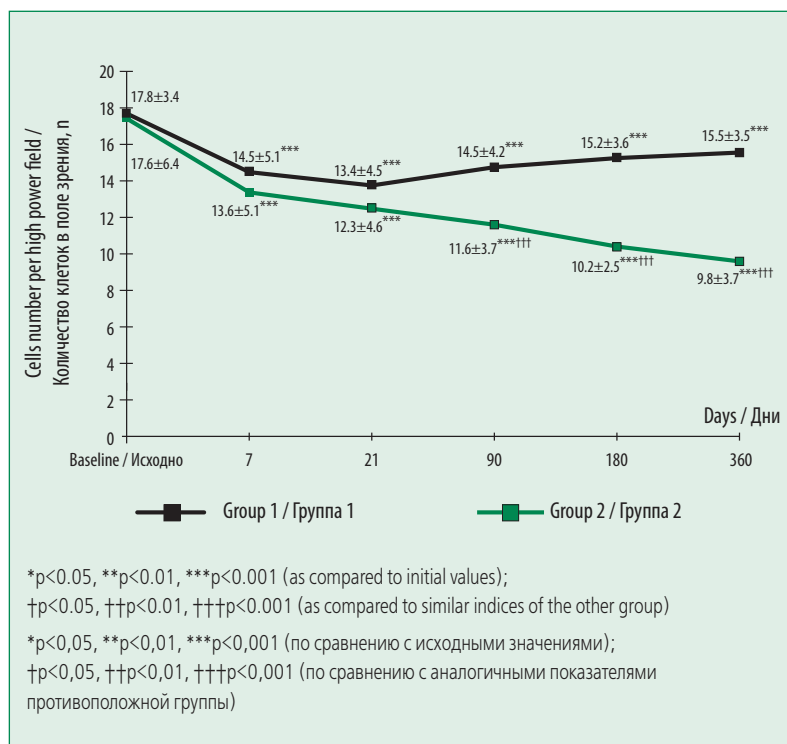


Figure 2. Dynamics of desquamated endotheliocytes count through the follow-up

Рисунок 2. Динамика числа клеток десквамированного эндотелия за время наблюдения

simvastatin generics ($n=12$) in the daily dose of 10-20 mg or by atorvastatin ($n=7$) in the same doses. At average these patients started to take statins 205.3 ± 34.6 days after the stroke. Because of the fact that majority of the patients started statin therapy more than half-year after the stroke, we compared a number of indices (TC, LDL cholesterol, TG, neurological status, desquamated endotheliocytes) between patients of the first group who were or weren't receiving statins by the 360th day of the follow-up (Table 11).

As it can be seen postponed and short-term intake of statins in low doses did not significantly impact on examined parameters.

Discussion

In recent years, statins have been more and more actively used in primary and secondary prevention of IS. Only 5% of ischemic heart disease (IHD) patients in Russia receive statins, besides irregularly. This is a possible reason for high cardiovascular mortality rate in our country in the last ten years which exceeds 1 million people per year, and that is more than a half of all cases of death [32].

In accordance to Shalnova S.A. et al. data [33] less than 6% of those who were prescribed statins really intake them. Consequently, it is supposed that the stroke patients are prescribed these drugs even more seldom and take them irregularly as well. However inhibitors of HMG-CoA-reductase decrease IS risk in IHD patients more significantly than in patients without IHD [34].

While role of high TC level as a risk factor for IHD is doubtless, association of TC with stroke risk is questionable and depends on its type. For example, no distinct correlation between TC level and stroke incidence was revealed by meta-analysis of 45 prospective studies with a total number of strokes 13000 in 450000 enrolled patients [35]. But pattern is changed if stroke type is taken into account (ischemic or hemorrhagic). Some researchers demonstrated increase in hemorrhagic strokes incidence in statins usage [36, 37]. At that, meta-analysis of 26 studies including 100560 statin treated patients revealed significant decrease in IS incidence [odds ratio (OR) 0.79; 95% confidence interval (CI) 0.63-0.99] at slight increase in hemorrhagic stroke risk (OR 1.11; 95% CI 0.77-1.60) [38]. In accordance to some data [39] preceding statins intake decreases hemorrhagic stroke risk during thrombolytic therapy [39].

In majority of authors' opinion stroke prevention due to statins administration is primarily associated with slowdown of cerebral atherosclerosis and mainly correlates with LDL cholesterol level decrease [39-42]. Statins anti-inflammatory effect has also some importance since inflammation is a significant factor of

кому статины назначались). Соответственно, можно считать, что данные препараты после перенесенного ишемического инсульта назначаются еще реже, а пациенты принимают их так же нерегулярно. Тем не менее, ингибиторы ГМК-редуктазы уменьшают риск развития ишемического инсульта в большей степени у пациентов с ИБС, чем при ее отсутствии [34].

Если роль повышения ОХ как фактора риска ИБС не вызывает сомнений, то ассоциация ОХ с риском мозгового инсульта неоднозначна и зависит от характера последнего. Например, мета-анализ 45 проспективных исследований с общим количеством инсультов 13000 у 450000 включенных больных не выявил четкой взаимосвязи между уровнем ОХ крови и частотой возникновения мозговых инсультов [35]. Но, когда учитывается характер инсульта (ишемический или геморрагический), картина меняется. Существует мнение, что применение данной группы препаратов ведет к увеличению числа геморрагических инсультов [36,37]. В то же время, проведенный в 2007 г. мета-анализ 26 исследований, включавших 100560 пациентов, показал, что применение статинов ведет к значительному уменьшению числа ишемических инсультов [относительный риск (ОР) 0,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,63-0,99] при незначительном увеличении риска кровоизлияний в головной мозг (ОР 1,11; 95% ДИ 0,77-1,60) [38]. В настоящее время существуют данные, что предшествующее применение статинов уменьшает риск развития внутримозгового кровоизлияния при проведении тромболитической терапии [39].

По мнению большинства авторов, ведущее значение в предупреждении развития инсульта при лечении статинами связано с замедлением прогрессирования атеросклероза церебральных сосудов и коррелирует, прежде всего, со снижением уровня Х-ЛПНП [39-42]. Определенную роль может играть и противовоспалительный эффект статинов, поскольку в патогенезе развития и прогрессирования атеросклероза важная роль отводится процессам воспаления [34,41].

В предупреждении частоты развития инсульта при лечении статинами может играть роль и положительное влияние препаратов данной группы на эндотелий сосудов, реологические свойства крови, агрегацию тромбоцитов [43].

Большое значение имеет использование статинов в комбинированной терапии с целью профилактики инсульта. Пациенты с ишемическим инсультом, получавшие до его развития статины [44] в сочетании с антитромбоцитарными средствами [45] и ингибиторы АПФ, имели меньшую степень неврологического дефицита и меньший объем поражения головного мозга, по данным магнитно-резонансной томографии [46,47].

Ранняя и быстрая диагностика эндотелиальной дисфункции, которой отводится большая роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в целом и инсультов в

atherosclerosis onset and progression [34, 41].

Positive statins influence on vascular endothelium, blood rheology, platelet aggregation is also of concern for stroke prevention [43].

Administration of statins as a part of combined therapy aimed at stroke prevention is very important. Patients, who received statins [44] in combination with antiplatelet agents [45] and ACE inhibitors before stroke, revealed less neurological deficit and less extent of brain damage in accordance to magnetic resonance tomography data [46, 47].

Endothelial dysfunction plays an important role in cardiovascular diseases development including strokes, so, it should be diagnosed early and promptly. The count of desquamated endotheliocytes is one of such quick and reliable methods. The procedure is successfully used in majority of cardiovascular diseases: HT [48], acute and severe CHF [48, 39], myocardial infarction and unstable [49, 50] and stable angina [33], pulmonary hypertension [45]. At that the disease severity directly correlates with the number of endotheliocytes.

At the present day there are many studies in which neurological status was estimated in statins administration. The common international scales are implemented for this aim: Rankin, MMSE, NIHSS [49].

The main purposes of statins administration in IS patient are the following:

- decrease in recurrent IS risk;
- decrease in transient ischemic attack risk;
- decrease in coronary complications risk at concomitant IHD, diabetes mellitus.

Conclusion

Our study testifies that simvastatin (Zocor forte) 40 mg/day being prescribed along with neuroprotective and antihypertensive treatment in acute stage of IS promotes lowering of recurrent cardiovascular events rate, distinct positive dynamics of neurological status, regression of endothelial dysfunction in terms of decrease in circulating desquamated endotheliocytes number.

частности, может послужить важным подспорьем в дальнейшем лечении. Одним из таких быстрых и достоверных методов является определение десквамированных эндотелиоцитов в плазме. Данный метод зарекомендовал себя при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний: гипертонической болезни [48], острой и тяжелой ХСН [48, 39], ИМ и нестабильной стенокардии [49, 50], стабильной стенокардии [33], легочной гипертензии [45], причем тяжесть заболевания напрямую связана с количеством эндотелиоцитов.

В настоящее время все больше появляется исследований, связанных с изучением неврологического статуса при применении статинов. Для этого используются наиболее распространенные в международной практике шкалы: Rankin, MMSE, NIHSS [49].

Основными целями применения статинов у больного с ишемическим инсультом являются:

- снижение риска развития повторного ишемического инсульта;
- снижение риска развития преходящих нарушений мозгового кровообращения;
- снижение риска коронарных осложнений при сопутствующей ИБС, сахарном диабете.

Заключение

Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о том, что назначение 40 мг симвастатина (Зокор форте) начиная с острой фазы ишемического инсульта наряду с сопутствующей нейропротекторной и антигипертензивной терапией способствует:

1. уменьшению количества повторных кардиоваскулярных катастроф;
2. отчетливой положительной динамике неврологического статуса;
3. регрессу проявлений эндотелиальной дисфункции в виде значительного уменьшения количества циркулирующих в крови клеток десквамированного эндотелия.

References / Литература

1. Bonita R. Stroke prevention: a global perspective. In: Norris JW, Hachinsky V, eds. Stroke Prevention. New York, NY: Oxford University Press; 2001:259-74.
2. World Health Organization (WHO). The World Health Report. Geneva: WHO; 1999.
3. American Heart Association. 2001 Heart and stroke statistical update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2001.
4. Bonita R. Epidemiology of stroke. Lancet 1992;339:342-4
5. Kalashnikova L.A., Kononov R.N., Dobrynina L.A. Ischemic stroke in spontaneous dissection of the isolated posterior cerebral arteries at a young age. Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova 2009; 109 (5) suppl 2: 3–10. Russian (Калашникова Л.А., Коновалов Р.Н., Добрынина Л.А. Ишемический инсульт при спонтанной изолированной диссекции задней мозговой артерии в молодом возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2009; 109 (5) приложение 2: 3–10).
6. Damulin I.V., Parfenov V.A., Skoromets A.A., Yakhno N.N. Circulatory disorders in the brain and spinal cord. In: Yakhno N.N., editor. Diseases of the nervous system. Guide for physicians. Vol 1. Moscow: Meditsina; 2005: 231–302. Russian (Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В: Яхно Н.Н., редактор. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Том 1. М.: Медицина; 2005: 231–302).
7. Suslina Z.A. Vascular disease of the brain in Russia: reality and prospects of solving the problem. Materials XIII International Conference on "Modern trends in neurology," April 27-29, 2001, Sudak (Ukraine); 2011. Russian (Суслина З.А. Сосудистые заболевания головного мозга в России: реальность и перспективы решения проблемы. Материалы XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии», 27-29 апреля 2001 г., Судак (Украина). Судак; 2011).
8. Vibers D., Feigin V., Brown R. Stroke: Clinical Manual. Moscow: Binom; 2005. Russian (Виберс Д., Фейгин В., Браун Р. Инсульт: Клиническое руководство. М.: Бином; 2005).
9. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: Co-Sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke 2006; 37: 577 – 617.
10. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M. et al., for the REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA 2006; 295:180–189.
11. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Lagoda O.V. Atherosclerosis and ischemic cerebrovascular accidents. Aterotromboz 2009; (2): 60-67. Russian (Суслина З.А., Танашян М.М., Лагода О.В. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения. Атеротромбоз 2009; (2): 60-67).
12. Cooke J.P., Tsao P.S. Is NO an endogenous antiathero-genic molecule? Arterioscler Thromb 1994; 14: 653-655.
13. Golovchenko, Y., Treschinskaya M.A. Pathogenetic features of the local regulation of cerebral blood flow in endothelial dysfunction. Materials XIII International Conference on "Modern trends in neurology," April 27-29, 2001, Sudak (Ukraine); 2011. (Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Патогенетические особенности локальной регуляции мозгового кровообращения при эндотелиальной дисфункции. Материалы XIII Международной конференции «Актуальные направления в неврологии», 27-29 апреля 2001 г., Судак (Украина). Судак; 2011).
14. Hirase T., Node K. Endothelial Dysfunction as a Cellular Mechanism for Vascular Failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2011 [Epub ahead of print]
15. Sakurai K., Isahaya K., Takashi S. et al. Effects of early statin treatment on inflammatory biomarkers and clinical deterioration in patients with acute ischemic stroke. Rinsho Shinkeigaku 2011;51(1):6-13.
16. Vane J.R., Anggard E.E., Bunting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium. N Engl J Med 1990; 323: 27-36.
17. Vanhoutte P.M. How to assess endothelial function in human blood vessels. J Hypertens 1999; 17(8): 1047-1058.
18. Davies M.J., Thomas A.C. Plaque fissuring – the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. Brit Heart J 1985; 53 (4): 363-373.
19. Falk E., Shah P.K., Fasten V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995; 92: 657-671.
20. Fuster V., Lewis A. Mechanisms leading to myocardial infarction: Insights from studies of vascular biology. Circulation 1994; 90: 2126-2146.
21. Calabrt P., Golia E., Yeh E.T. Role of C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction and Stroke: Possible Therapeutic Approaches. Curr Pharm Biotechnol 2011 [Epub ahead of print]
22. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011;42:227-276.
23. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006; 335:549-559
24. Bianco M., Nombela F., Castellanos M. et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: A controlled randomized study. Neurology 2007; 69: 904-910.
25. Amarenco P., Labreuche J., Lavallee P., Touboul P.-J. Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis. Stroke 2004; 35: 2902-9.
26. Plenge J.K., Hernandez T.L., Weil K.M. et al. Simvastatin Lowers C-Reactive Protein Within 14 Days An Effect Independent of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction. Circulation 2002;106:1447-52.
27. Fisher M. Injuries to the vascular endothelium: vascular wall and endothelial dysfunction. Rev Neurol Dis 2008; 5 Suppl 1:54-11.
28. Dovgalevskiy P.Ya., Furman N.V. Stabilization of atherosclerotic plaques – the mainstay of treatment of acute coronary syndrome. Atmosfera. Kardiologiya 2004; (3): 6-10. Russian (Довгалецкий П.Я., Фурман Н.В. Стабилизация атеросклеротической бляшки – основа лечения острого коронарного синдрома. Атмосфера. Кардиология 2004; (3): 6-10).
29. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. Physiol Bohemoslov 1978; 27: 140-144.
30. Berkovich O.A., Belyaeva O.D., Bazhenova E.A. et al. Effect of statins on the functional state of the vascular endothelium in patients with coronary heart disease. Russkij Meditsinskiy Zhurnal 2002; 10(19): 874-877. Russian (Беркович О.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А. и др. Влияние статинов на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца. Русский Медицинский Журнал 2002; 10(19): 874-877.
31. Bory M., Sampol J., Viorra S. et al. Detection des cellules endotheliales circulantes: un nouveau test diagnostique de l'angor de repos. Arch Mal Coeur Vaiss 1995;88(12):1827-1831.
32. Kukharchuk V.V. Lipid infiltration theory. Does changing the script? Kardiologicheskiy vestnik 2009; Volume I (XVI) (1): 63–66. Russian (Кухарчук В.В. Липидно-инфильтрационная теория. Действительно ли меняется сценарий? Кардиологический вестник 2009; том I (XVI) (1): 63–66).
33. Shal'nova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Factors influencing the mortality from cardiovascular disease. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2005; 4 (1): 4–9. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4 (1): 4–9).
34. Nassief A., Marsh J.D. Statin therapy for stroke prevention. Stroke 2008;39(3):1042-8.
35. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Lancet 1995;346:1647-53.
36. Blauw G.J., Lagaay A.M., Smelt A.H.M., Westendorp R.G.J. Stroke, statins, and cholesterol: a meta-analysis of randomized, placebocontrolled, doubleblind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. Stroke 1997;28:946-50.
37. Martinez-Ramirez S., Delgado-Mederos R., Marin R. et al. Statin pretreatment may increase the risk of symptomatic intracranial haemorrhage in thrombolysis for ischemic stroke: results from a case-control study and a meta-analysis. J Neurol 2011; 259(1): 111-8.
38. Henyan N.N., Riche D.M., East H.E., Gann P.N. Impact of Statins on Risk of Stroke: A Meta-Analysis. The Annals of Pharmacotherapy 2007;41(12):1937-1945.
39. Manktelow B.N., Potter J.F. Interventions in the Management of Serum Lipids for Preventing Stroke Recurrence Stroke 2009; 40: e622-e623.
40. Stoll G., Bendtszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. Stroke 2006; 37: 1923-32.
41. Switzer J.A., Hess D.C. Statin therapy for coronary heart disease and its effect on stroke. Curr Atheroscler Rep 2006; 8: 337-42.
42. Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q. et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. Am. Heart J 2008; 155: e581-e588.
43. Fuentes B., Martínez-Sánchez P., Díez-Tejedor E. Lipid-lowering drugs in ischemic stroke prevention and their influence on acute stroke outcome. Cerebrovasc Dis 2009;27 Suppl 1:126-33.
44. Tsai N.W., Lin T.K., Chang W.N. et al. Statin pre-treatment is associated with lower platelet activity and favorable outcome in patients with acute non-cardio-embolic ischemic stroke. Crit Care 2011;15(4):R163.
45. Bull T.M., Golpon H. et al. Circulating endothelial cells in pulmonary hypertension. Thromb Haemost 2003;90(4):698-703.
46. Berkovich O.A., Ryabova T.S., Bazhenova E.A. i dr. Effect of angiotensin-converting enzyme Kvadropri-la on the functional state of vascular endothelium in patients with coronary heart disease with different genotypes of angiotensin-converting enzyme gene. Mezhdunarodnyy Meditsinskiy Zhurnal 2003; 6(2): 152-154. Russian (Беркович О.А., Рябова Т.С., Баженова Е.А. и др. Влияние ингибитора ангиотензин-превращающего фермента Квадроприла на функциональное состояние эндотелия сосудов у больных ишемической болезнью сердца с различными генотипами гена ангиотензин-превращающего фермента. Международный Медицинский Журнал 2003; 6(2): 152-154).
47. Kumar S., Savitz S., Schlaug G. et al. Antiplatelets, ACE inhibitors, and statins combination reduces stroke severity and tissue at risk. Neurology 2006; 66: 1153-8. (13)
48. Almazov V.A., Sitnikov M.Yu., Ivanov S.G. et al. Carvedilol in the treatment of patients with chronic heart failure: clinical and metabolic effects. Serdechnaya Nedostatochnost' 2001; 2(2): 68-70. Russian (Алмазов В.А., Ситников М.Ю., Иванов С.Г. и др. Карведилол в лечении больных хронической сердечной недостаточностью: клинические и метаболические эффекты. Сердечная недостаточность 2001; 2(2): 68-70).
49. Boos C.J., Soor S.K., Kang D., Lip G.Y.N. Relationship between circulating endothelial cells and the predicted risk of cardiovascular events in acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28(9): 1092-1101.
50. Hladovec J., Perovsky I., Stanek V., Fabian J. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris. Klin Wochenschr 1978; 56: 1033-6.

Received/Поступила 29.11.2011

Accepted/Принята в печать 05.12.2011



Забота о главном



- ЗОКОР – мощная защита



- РЕНИТЕК – оригинальный эналаприл



- КО-РЕНИТЕК – две силы в одной таблетке



000 "МСД Фармасыютикалс" Россия, 115093, ул. Павловская, дом 7, стр. 1, тел.: +7 (495) 916-71-00, Факс: +7 (495) 916-70-94, www.merck.com
Перед применением любых препаратов, упомянутых в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полными инструкциями по применению, предоставляемыми компаниями-производителями.
Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.
05-2013-ZCR-05-2011-RUS-004-JA

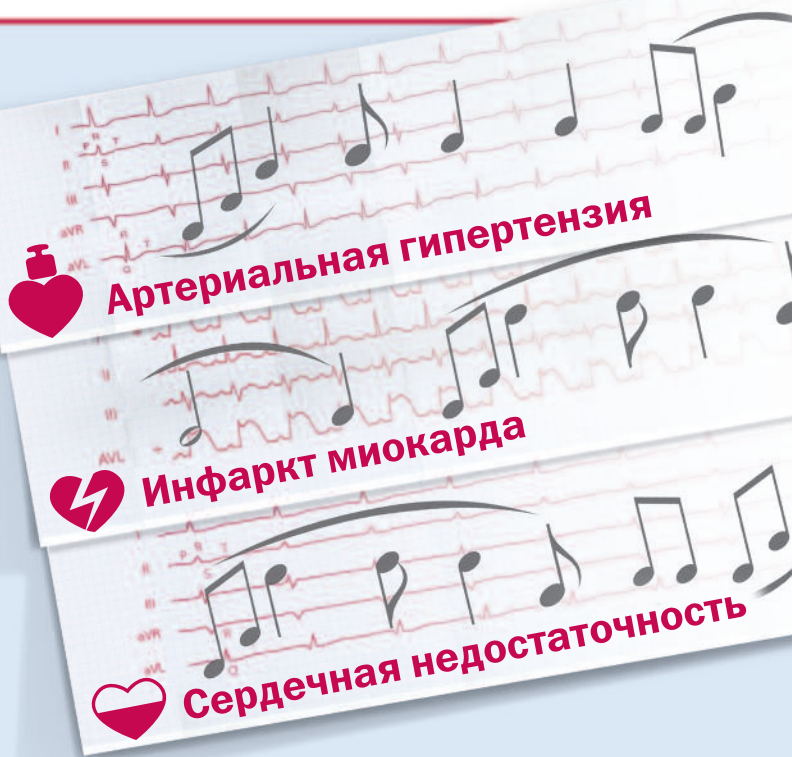


Забота о главном

Валз
валсартан

Валз Н
валсартан/гидрохлоротиазид

Три такта
одного
Валза



actavis
think smart medicine

ООО «АКТАВИС» 127018, Москва
Сущевский вал, д. 18, тел.: (495) 644-4414
e-mail: info@actavis.ru, www.actavis.ru

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ДЖЕНЕРИЧЕСКОГО И ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТОВ ВАЛСАРТАНА В ВИДЕ МОНОТЕРАПИИ ИЛИ В КОМБИНАЦИИ С ГИДРОХЛОРОТИАЗИДОМ И БИСОПРОЛОЛОМ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ 1–2 СТЕПЕНИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

С.Ю. Марцевич^{1,2}, Ю.В. Лукина^{1*}, Н.А. Дмитриева¹, О.В. Лерман¹, С.Н. Толпыгина¹, В.П. Воронина¹, Л.Ю. Дроздова¹

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

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

Сравнительное изучение эффективности и переносимости дженерического и оригинального препаратов валсартана в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлоротиазидом и бисопрололом у больных артериальной гипертензией 1–2 степени и метаболическим синдромом

С.Ю. Марцевич^{1,2}, Ю.В. Лукина^{1*}, Н.А. Дмитриева¹, О.В. Лерман¹, С.Н. Толпыгина¹, В.П. Воронина¹, Л.Ю. Дроздова¹

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

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

Цель. Изучить эффективность и безопасность дженерического препарата валсартана Валз (Actavis Group, Исландия) в сравнении с оригинальным препаратом Диован® (Novartis, Швейцария) у больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) 1–2 степени с метаболическим синдромом.

Материал и методы. В рандомизированное открытое перекрестное исследование включены 30 больных АГ: 12 мужчин и 18 женщин. Каждый из пациентов последовательно проходил 8-недельное лечение дженерическим и оригинальным препаратом валсартана (80 мг/сут). При недостижении целевого уровня артериального давления (АД) <130/80 мм рт.ст. назначали фиксированную комбинацию валсартана с гидрохлоротиазидом (80/12,5 мг, затем 160/12,5 мг) и, при необходимости, бисопролол 5 мг. Эффективность и безопасность терапии оценивали во время визитов к врачу каждые 2 нед на протяжении всего исследования. Последовательность назначения препарата определяли рандомизацией.

Результаты. При лечении дженерическим валсартаном систолическое АД снизилось на 27,5 мм рт.ст. по сравнению с исходным, а после 8-нед терапии оригинальным валсартаном — на 27,4 мм рт.ст. Диастолическое АД снизилось на 12,8 и 12,9 мм рт.ст., соответственно ($p>0,05$). Целевое АД достигнуто у 23 больных (77%) в обеих группах рандомизации. Серьезных побочных эффектов при лечении препаратами валсартана не отмечено.

Заключение. Показана терапевтическая эквивалентность дженерического и оригинального препаратов валсартана. Терапия, основанная на применении валсартана, была безопасной и эффективной (в составе комбинированной терапии) у 77% больных АГ 1–2 степени с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: валсартан, артериальная гипертензия, метаболический синдром, комбинированная антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации.

РФК 2012;8(1):17–22

The comparative study of efficacy and tolerability of generic and original valsartan as a monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide and bisoprolol in patients with arterial hypertension of 1–2 degree and metabolic syndrome

S.Yu. Martsevich^{1,2}, Yu.V. Lukina^{1*}, N.A. Dmitrieva¹, O.V. Lerman¹, S.N. Tolpygina¹, V.P. Voronina¹, L.Yu. Drozdova¹

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991, Russia

Aim. To study the efficacy and safety of generic valsartan Valz (Actavis Group, Iceland) in comparison with the original valsartan Diovan® (Novartis, Switzerland) in patients with arterial hypertension (HT) of 1–2 degrees and metabolic syndrome.

Material and Methods. 30 hypertensive patients (12 men and 18 women) were enrolled in a randomized open-label crossover study. Each patient received generic and original valsartan (80 mg QD) sequentially during 8 weeks. When target blood pressure (BP) level (<130/80 mm Hg) was not reached, a fixed combination of valsartan with hydrochlorothiazide (80/12.5 mg, and then 160/12.5 mg), and bisoprolol 5 mg/daily, if necessary, were used. Treatment efficacy and safety was assessed at visit to doctor every 2 weeks throughout the study. The sequence of drug use was determined by randomization.

Results. Systolic BP (SBP) decreased by 27.5 and 27.4 mm Hg from baseline due to generic and original valsartan 8 week treatment, respectively. Diastolic BP (DBP) decreased by 12.8 and 12.9 mm Hg, respectively ($p>0.05$). Target BP was achieved in 23 patients (77%) in both randomized groups. Serious adverse reaction were not observed during the treatment with both valsartan drugs.

Conclusion. The therapeutic equivalence of generic and original valsartan drugs is shown. Therapy based on valsartan (in combination) was safe and effective in 77% of patients with HT of 1–2 degrees and metabolic syndrome.

Key words: valsartan, arterial hypertension, metabolic syndrome, combined antihypertensive therapy, fixed combinations.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(1):17–22

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

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

Лукина Юлия Владимировна — к.м.н., с.н.с. лаборатории клинических испытаний профилактических лекарственных препаратов отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Дмитриева Надежда Анатольевна — к.м.н., н.с.

отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Лерман Ольга Викторовна — к.м.н., с.н.с. того же отдела

Толпыгина Светлана Николаевна — к.м.н., в.н.с. того же отдела

Воронина Виктория Петровна — к.м.н., с.н.с. того же отдела

Дроздова Любовь Юрьевна — н.с. того же отдела

Группа блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) — современный класс сердечно-сосудистых препаратов, созданных примерно на десять лет позже ингибиторов АПФ (иАПФ), которые были рекомендованы ВОЗ/МОГ для длительного лечения артериальной гипертонии (АГ) еще в 1999 г. [1]. Многочисленные исследования подтвердили высокую антигипертензивную эффективность БРА, не уступающую таковой у иАПФ [2-6]. Но при этом БРА отличаются более высоким уровнем безопасности по сравнению с иАПФ, т.к. особенности механизма действия этих препаратов лишают их самого распространенного побочного эффекта иАПФ — сухого кашля, в остальном по уровню безопасности эти группы сравнимы [7].

Для лечения пациентов с АГ и метаболическим синдромом (МС) БРА и иАПФ, обладающие доказанными метаболической нейтральностью и органопротективным эффектом, являются препаратами первого выбора [8-10].

Все современные препараты подразделяются на две группы — оригинальные и дженерические (копированные). Использование дженериков позволяет значительно снизить затраты на лечение, что особенно актуально при применении препаратов класса БРА. Для регистрации дженериков в России обязательна оценка соответствия количественного и качественного состава, физико-химических свойств и фармакокинетической эквивалентности дженерических и оригинальных препаратов. Допускаемые российским законодательством отклонения по этим параметрам приводят к регистрации лекарственных препаратов, имеющих одинаковое международное непатентованное название с оригиналом. Однако по показателям терапевтической эффективности дженерический и оригинальный препараты могут отличаться. Вот почему так важны ограниченные, правильно спланированные клинические исследования, посвященные сравнительному изучению эффективности и безопасности новых дженериков и оригинальных препаратов [11, 12].

Оригинальным препаратом валсартана на российском рынке является препарат Диован (Novartis, Швейцария). Дженерический препарат Валз производится компанией Actavis Group, Исландия. В связи с расширением использования дженериков в клинической практике выполнение сравнительного исследования оригинального и аналогового препаратов валсартана представляется весьма актуальным.

Цель исследования — изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов валсартана: Валз (Actavis Group, Исландия) и препарата Диован® (Novartis, Швейцария) у больных АГ 1-2 степени и метаболическим синдромом.

Материал и методы

Дизайн исследования: открытое рандомизированное перекрестное сравнительное исследование. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Пациенты. В исследование включались пациенты с АГ 1-2 степени: $140 < \text{систолическое АД (сАД)} < 180$ мм рт.ст. и/или $90 < \text{диастолическое АД (дАД)} < 110$ мм рт.ст. с диагностированным метаболическим синдромом, обусловленным сочетанием у больных АГ абдоминального ожирения [объем талии (ОТ) ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин] одним или несколькими дополнительными метаболическими факторами: повышенным уровнем триглицеридов ($> 1,7$ ммоль/л) или проведением специфического лечения, направленного на это липидное нарушение; сниженным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин) или проведением специфического лечения, направленного на это липидное нарушение; повышенным уровнем глюкозы в плазме натощак ($> 5,6$ ммоль/л).

Критерии не включения:

- симптоматическая АГ; застойная сердечная недостаточность (NYHA III-IV функциональный класс); пороки сердца; острый инфаркт миокарда; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная блокада II-III степени; синоаурикулярная блокада; брадикардия (ЧСС < 50 в мин);
- выраженное нарушение периферического кровообращения;
- бронхиальная астма;
- тяжелое поражение печени, почек;
- серьезные сопутствующие заболевания, требующие постоянного приема препаратов, оказывающих влияние на АД, за исключением короткодействующих форм нитратов для купирования приступов стенокардии;
- беременность и грудное вскармливание;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов применяемых препаратов.

Протокол исследования. Схема исследования представлена на рис. 1.

Пациенты были рандомизированы на 2 группы. Всем больным, принимавшим участие в исследовании, поочередно назначалась терапия оригинальным и дженерическим препаратами валсартана. Последовательность назначения препаратов для каждого больного определялась путем рандомизации. Лечение каждым препаратом предшествовал контрольный период продолжительностью 7-14 дн (в зависимости от предшествующей терапии), в течение которого больные не принимали антигипертензивные препараты. При предше-

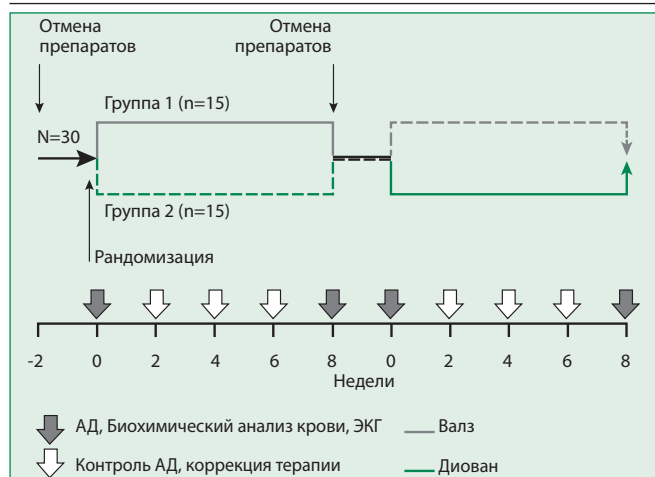


Рис. 1. Схема исследования

ствующей терапии бета-адреноблокаторами (БАБ) препарат отменялся по схеме, а далее назначался 7-дн период без антигипертензивной терапии (допускалось использование препаратов группы нитратов (у больных ИБС), сосудистой терапии (у больных, перенесших инсульт), гиполипидемической, антиагрегантной терапии в стабильных дозах на протяжении всего времени участия пациента в исследовании, при этом дозы препаратов не менялись на протяжении всего времени участия пациента в исследовании.

Длительность лечения каждым препаратом составляла 8 нед. Таким образом, группа 1 получала сначала дженерический, а затем оригинальный препарат валсартана. В группе 2 последовательность назначения препаратов валсартана была противоположной: сначала оригинальный, затем дженерический. Контроль эффективности и корректировка дозы осуществлялись каждые 2 нед. Начальная доза валсартана составляла 80 мг/сут. При недостаточной эффективности препарата в течение первых двух нед лечения назначался комбинированный препарат, содержащий 80 мг валсартана и 12,5 мг гидрохлортиазида (Валз Н или Ко-диован). При недостижении целевого уровня АД ($\leq 130/80$ мм рт.ст.) при приеме исследуемых препаратов в течение 4 нед, доза валсартана в составе комбинированного препарата удваивалась — 160/12,5 мг (Валз Н или Ко-диован). При недостижении целевого уровня АД через 6 нед терапии к лечению добавлялся бисопролол 5 мг/сут (Кординорм, Actavis Group, Исландия).

Контроль АД (в положении пациента сидя, трижды с интервалом в 2 мин) и ЧСС проводили исходно, а также через 2, 4, 6 и 8 нед терапии каждым препаратом. На фоне лечения каждым препаратом во время визитов к врачу проводилась регистрация побочных эффектов проводимой терапии, если таковые отмечались, определялась приверженность лечению.

После 8 нед лечения первым рандомизационным препаратом проводилась отмена антигипертензивной

терапии на 7-14 дн (в зависимости от назначения БАБ).

Исходно и в конце лечения каждым из препаратов валсартана больным измерялись вес, ОТ, регистрировалась ЭКГ в 12 отведениях, выполнялся биохимический анализ крови с контролем уровня калия, натрия, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, анализом липидного спектра.

Обработка результатов

При обработке результатов исследования использовался пакет статистических программ Statistica 6.0. Оценка результатов исследования проводилась с использованием параметрических и непараметрических статистических критериев. Применялись как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, средних квадратичных отклонений), так и известные критерии значимости (парный t-критерий Стьюдента, χ^2 , критерий Фишера и др.). Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$ (M — среднее, σ — среднее квадратичное отклонение). Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Индивидуальный анализ

Антигипертензивный эффект препаратов оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня после 8-нед терапии). Препарат считали эффективным, если регистрировалось снижение АД $\leq 130/80$ мм рт.ст (достижение целевого уровня АД у больных АГ с метаболическим синдромом).

Результаты

Всего в исследование были включены и рандомизированы 30 больных. Полностью завершили исследование 29 пациентов: 1 больной отозвал согласие после 4 нед терапии вторым (согласно рандомизации) препаратом, не явившись на визит 6 нед, однако целевой уровень АД у этого пациента был достигнут к визиту на 4 нед. В анализ были включены данные всех 30 рандомизированных пациентов: 12 мужчин и 18 женщин. Средний возраст пациентов составил $63,1 \pm 12,3$ лет, длительность диагностированной АГ колебалась от 2 до 45 лет, составив в среднем $17 \pm 11,5$ лет; АГ 1 степени была диагностирована у 24 пациентов, АГ 2 степени — у 6 больных.

Сформированные в ходе рандомизации группы по 15 пациентов были сравнимы по основным клинико-демографическим показателям (табл. 1).

Оба исследуемых препарата оказывали выраженный антигипертензивный эффект. Статистически значимых различий между препаратами по влиянию на уровень АД и ЧСС выявлено не было. На рис. 2 и 3 показано, как в среднем изменились САД и дАД на фоне лечения каждым из препаратов с подбором дозы согласно протоколу исследования.

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных в рандомизационных группах (до лечения).
Результаты рандомизации

Параметр	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=15)	p
Возраст, лет	61,3 ± 11,8	64,9 ± 12,9	0,75
Рост, см	165,6 ± 7,0	167,9 ± 11,1	0,10
Вес, кг	85,1 ± 11,2	84,1 ± 15,5	0,24
ОТ, см	101,2 ± 8,0	101,6 ± 9,9	0,43
Длительность АГ, лет	17, ± 12,6	16,5 ± 10,8	0,59
сАД, мм рт. ст.	153,9 ± 8,5	154,7 ± 9,9	0,58
дАД, мм рт. ст.	92,5 ± 8,5	92,3 ± 8,3	0,92
ЧСС, мин ⁻¹	67,5 ± 7,5	65,1 ± 8,0	0,79
Курение (да/нет), n	2/13	2/13	1,00

сАД=систолическое АД, дАД=диастолическое АД, ЧСС=частота сердечных сокращений, ОТ=окружность талии, АГ=артериальная гипертония; данные представлены в виде М (средняя) ± σ (среднеквадратичное отклонение)

Оба исследуемых препарата не оказывали влияния на оцениваемые биохимические показатели углеводного, липидного обмена, уровни мочевой кислоты, электролитов (табл. 3). Статистически значимых различий между препаратами по влиянию на биохимические показатели крови не было.

По данным индивидуального анализа (несмотря на выбытие одного пациента из исследования на этапе 6 нед лечения вторым рандомизационным препаратом, у него удалось достичь целевого уровня АД через 4 нед терапии) монотерапия валсартаном была эффективна лишь у 21 % пациентов с АГ I-II степени в сочетании с метаболическим синдромом. Комбинированная антигипертензивная терапия двумя-тремя препаратами (БРА, тиазидный диуретик, селективный БАБ) позволила достичь целевого уровня АД ≤ 130/80 мм рт.ст. у 77 % больных (табл. 4).

Отмечено редкое возникновение побочных эффектов при лечении препаратами валсартана. Во время исследования было зарегистрировано 3 и 4 побочных эффекта при приеме дженерического и оригинально-

го препаратов валсартана, соответственно. Связь с приемом валсартана установлена лишь в 2 случаях (боль в коленных суставах и отек лодыжек), встречавшихся в обеих группах, в остальных случаях (1 случай экстрасистолии в обеих группах и 1 случай боли в межфаланговых суставах в группе 2) связи с лечением выявлено не было. Также были зарегистрированы 3 побочных эффекта (головная боль, сонливость и сухость во рту) при добавлении к терапии бисопролола, в 2 первых случаях из них была установлена связь с приемом этого препарата. Все побочные эффекты не носили характера серьезных и не требовали коррекции основного лечения (в том числе отмены исследуемого препарата) или назначения дополнительной терапии.

При анализе согласованности побочных реакций на исследуемые антигипертензивные препараты критерий Фишера не превышал критическое значение, соответствующее уровню значимости ($p < 0,05$), что свидетельствует о статистически незначимом отличии между исследуемыми препаратами валсартана.

Обсуждение

Валсартан обладает отчетливым дозозависимым антигипертензивным эффектом, подтвержденным в многочисленных клинических исследованиях. При однократном приеме препарат контролирует АД в течение 24 ч, не нарушая циркадный профиль АД. При этом возможен прием препарата как утром, так и вечером [7]. Антигипертензивная эффективность валсартана по меньшей мере сопоставима с другими классами препаратов — иАПФ, антагонистами кальция, диуретиками, БАБ, а также другими представителями класса БРА [13-15]. Выявлено благоприятное влияние валсартана на прогноз: в исследовании VALIANT у пациентов с инфарктом миокарда была доказана эквивалентность валсартана и иАПФ каптоприла в снижении риска сердечно-сосудистых событий [16]. По результатам исследования VALUE, валсартан и амлодипин оказались одинаково эффективными в сни-

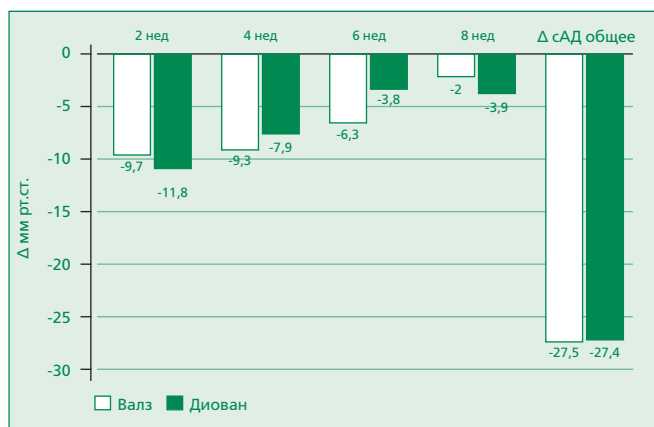


Рис. 2. Изменение показателей сАД на фоне проводимой терапии

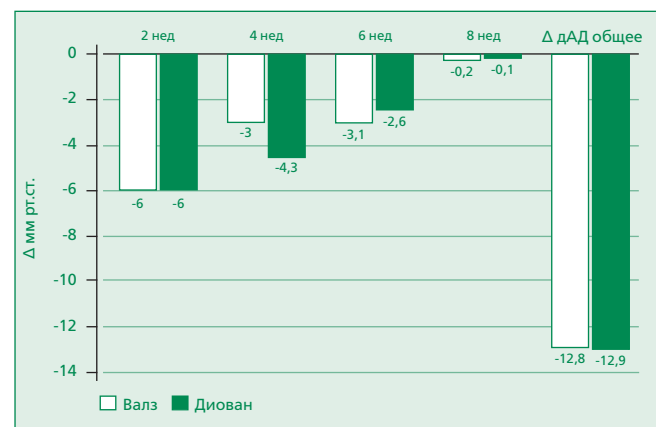


Рис. 3. Изменение показателей дАД на фоне проводимой терапии

Таблица 2. Динамика АД и ЧСС за время исследования в изучаемых группах

Параметр	Валз (n=30)				
	Исходно	Через 2 нед	Через 4 нед	Через 6 нед	Через 8 нед
САД, мм рт.ст.	152,8±8,5	143,1±13,5***	133,7±11,5***	127,7±9,2***	125,7±9,8
ДАД, мм рт.ст.	90,8±8,2	84,8±6,5***	81,8±6,8*	78,8±5,2*	78,6±6,1
ЧСС, мин ⁻¹	65,3±11,1	67,1±8,1	69,0±10,2	66,4±8,2	63,8±7,6*
	Диован (n=30)				
	Исходно	Через 2 нед	Через 4 нед	Через 6 нед	Через 8 нед
САД, мм рт.ст.	152,0±7,1	137,8±11,3***	133,9±7,0	129,3±6,5*	124,1±4,5**
ДАД, мм рт.ст.	89,7±8,6	84,7±7,1*	81,9±6,1*	78,4±3,1*	75,7±5,5*
ЧСС, мин ⁻¹	65,5±6,0	68,9±7,1	66,0±6,7*	66,4±7,6	65,1±8,3

САД=систолическое АД, ДАД=диастолическое АД, ЧСС=частота сердечных сокращений; * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001 по сравнению с исходными значениями; данные представлены в виде М (средняя)±σ (среднеквадратичное отклонение)

Таблица 3. Динамика биохимических показателей за время исследования в изучаемых группах

Параметр	Валз (n=30)		Диован (n=30)	
	Исходно	Через 8 нед	Исходно	Через 8 нед
Глюкоза, ммоль/л	5,7 ± 0,9	5,8 ± 0,7	5,6 ± 0,6	5,6 ± 0,8
Мочевая кислота, мг/дл	5,4 ± 1,4	5,5 ± 1,5	5,3 ± 1,3	5,7 ± 1,7
ОХС, ммоль/л	5,1 ± 1,3	5,2 ± 1,1	5,1 ± 1,3	5,0 ± 1,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 ± 1,2	3,2 ± 0,9	3,2 ± 1,1	3,1 ± 0,9
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,2
ТГ, ммоль/л	1,6 ± 0,9	1,7 ± 1,2	1,7 ± 1,0	1,7 ± 1,1
Калий, ммоль/л	4,3 ± 0,4	4,3 ± 0,4	4,3 ± 0,5	4,4 ± 0,4

Данные представлены в виде М (средняя)±σ (среднеквадратичное отклонение). По всем показателям p>0,05. ОХС=общий холестерин, ХС ЛПНП=холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП=холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ=триглицериды

Таблица 4. Распределение пациентов, достигших целевого АД, в зависимости от эффективной дозы валсартана (или комбинации препаратов)

Состав антигипертензивной терапии	Валз (n=30)	Диован (n=30)
Валсартан (80 мг), n (%)	6 (20%)	7 (23,3%)
Валсартан (80 мг)+гидрохлоротиазид (12,5 мг), n (%)	6 (20%)	6 (20%)
Валсартан (160 мг)+гидрохлоротиазид (12,5 мг), n (%)	7 (23,3%)	6 (20%)
Валсартан (160 мг)+гидрохлоротиазид (12,5 мг)+бисопролол (5 мг), n (%)	4 (13,4%)	4 (13,4%)
Не достигли целевого АД, n (%)	7 (23,3%)	7 (23,3%)

жении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ [14].

Данное исследование еще раз продемонстрировало высокую безопасность препаратов класса БРА: препараты валсартана не оказывали значимого влияния на биохимические показатели углеводного, липидного обмена, уровни мочевой кислоты, креатинина, электролитов, не вызывали патологических изменений пара-

метров ЭКГ; побочные эффекты, связанные с приемом этих препаратов, были редки, не носили характера серьезных и не требовали коррекции основного лечения или назначения дополнительной терапии.

В связи с тем, что пациенты с метаболическим синдромом входят в группу высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, целевой уровень АД для них определен ниже 130/80 мм рт.ст. Для достижения целевого уровня АД у таких больных, как правило, требуется назначение комбинации нескольких антигипертензивных препаратов [8,10]. Результаты выполненного исследования продемонстрировали одинаковую антигипертензивную эффективность оригинального и дженерического валсартанов: монотерапия исследуемыми препаратами класса БРА позволяет достичь целевого уровня АД в среднем у каждого пятого пациента.

Следует отметить, что в качестве лекарств выбора для пациентов с АГ высокого и очень высокого риска, в том числе с наличием метаболического синдрома, на ведущие позиции выходят средства с фиксированными комбинациями как правило двух препаратов синергичного действия [8-11]. Это повышает эффективность и безопасность антигипертензивной терапии (за счет потенцирования антигипертензивного действия и нивелирования побочных реакций

препаратов, входящих в комбинацию), обеспечивая удобство приема и улучшает приверженность лечению у пациентов высокого риска. Комбинация БРА и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида признана рациональной и наряду с комбинацией иАПФ с диуретиком — одной из самых распространенных [8,10,11]. В линейке как оригинального, так и дженерического препаратов исследования есть такие фиксированные комбинации с различной дозой валсартана: препараты Валз Н (80/12,5 мг и 160/12,5 мг) и Ко-диован в аналогичных дозировках. Результаты данного исследования подтверждают более высокую эффективность фиксированной комбинации по сравнению с монотерапией валсартаном: при приеме указанных фиксированных комбинаций в подобранной дозировке удалось достичь целевого АД у 63% больных, включенных в исследование, а добавление к терапии бисопролола позволило снизить АД до целевого уровня у 77% пациентов.

Заключение

Проведенное сравнительное исследование оригинального и дженерического (Валз) препаратов валсартана у пациентов с АГ 1-2 степени и метаболическим синдромом не выявило статистически значимых отличий между параметрами эффективности и безопасности оригинального и дженерического валсартанов и продемонстрировало полную терапевтическую эквивалентность исследуемых препаратов у таких больных. Хорошая сочетаемость препаратов класса БРА с любыми другими антигипертензивными препаратами особенно ценна при лечении пациентов с АГ высокого риска, т.к. достичь целевого уровня АД у таких больных, как правило, позволяет только комбинированная антигипертензивная терапия. Метаболическая нейтральность и высокая безопасность, а также наличие фиксированных комбинаций обеспечивает высокую приверженность лечению БРА и определяет их как препараты выбора для лечения АГ у пациентов с метаболическим синдромом.

Литература

- 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999;17:151-183
- Reboldi G., Angeli F., Cavallini C. et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. J Hypertens 2008;26(7):1282-9
- Volpe M., Tocci G., Sciarretta S. et al. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: an updated analysis of randomized clinical trials. J Hypertens 2009;27(5):941-6.
- Coca A., Calvo C., García-Puig J. et al. A multicenter, randomized, double-blind comparison of the efficacy and safety of irbesartan and enalapril in adults with mild to moderate essential hypertension, as assessed by ambulatory blood pressure monitoring: the MAPAVEL study. Clin Ther 2002;24:126-38
- Pitt B., Poole-Wilson P., Segal R., Martinez F.A. et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial — the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 2000;355:1582-7
- McMurray J.J.V., Östergren J., Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003;362:767-71
- Metelitsa V.I. Guide to Clinical Pharmacology of cardiovascular drugs. Moscow: OOO Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2005. Russian (Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: ООО Медицинское информационное агентство; 2005).
- ESH-ESC Guidelines committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
- Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task force document. J Hypertens 2009; 27: 2121-58.
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2008; 7(6) suppl 2: 1-36. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2008; 7(6), Приложение 2: 1-36).
- National guidelines for a rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. Available at: <http://scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc>. Date of access: 02/19/2012 Russian (Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доступно на: <http://scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc>. Дата доступа: 19.02.2012).
- Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Deev A.D. The original and generic drugs in cardiology. Can you solve the problem of interchangeability. Vestnik Roszdraznadzora 2009; 4: 48-51. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости. Вестник Росздравнадзора 2009; 4: 48-51).
- Ruilope L.M., Malacco E., Khder Y. et al. Efficacy and tolerability of combination therapy with valsartan plus hydrochlorothiazide compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients with other cardiovascular risk factors: the VAST study. Clin Ther 2005;27:578-87
- Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004;363:2022-31.
- Mancia G. et al. An ambulatory blood pressure monitoring study of the comparative antihypertensive efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and valsartan. Blood Press Monit 2002; 7: 135-42.
- Pfeiffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003;349:1893-906.

Поступила 30.01.2012

Принята в печать 31.01.2012

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИТРОМБОЦИТАРНЫМ ПРЕПАРАТАМ (АСПИРИНУ, КЛОПИДОГРЕЛУ) У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ЭЛЕКТИВНОМУ СТЕНТИРОВАНИЮ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

В.А. Сулимов, Е.В. Мороз*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся elective стентированию коронарных артерий

В.А. Сулимов, Е.В. Мороз*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

Цель. Изучить распространенность резистентности к ацетилсалициловой кислоте, клопидогрелу и двойную резистентность при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ), выявить клинические факторы риска развития резистентности, изучить влияние сопутствующей терапии на развитие резистентности, выявить зависимость риска сердечно-сосудистых осложнений от уровня агрегации тромбоцитов, оценить безопасность двойной антитромбоцитарной терапии, предложить возможные пути преодоления резистентности к клопидогрелу.

Материал и методы. В исследование включены 100 пациентов со стабильной стенокардией II-IV функционального класса, которым планировали ЧКВ. Пациенты, рандомизированные в группу А (n=53), получали клопидогрел 75 мг/сут в течение 7 дн перед ЧКВ, а в дальнейшем в зависимости от агрегации тромбоцитов пациентов распределяли на чувствительных и резистентных. У последних дозу клопидогрела увеличивали до 150 мг/сут на весь период наблюдения. Больные группы Б (n=47) получали нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг/сут до ЧКВ, по результатам оценки реактивности тромбоцитов пациенты также были распределены на чувствительных и резистентных. При сохранении у последних резистентности после повторной нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в дальнейшем пациенты получали клопидогрел в дозе 150 мг/сут. Комбинированная конечная точка (через 6 и 12 мес) включала сердечно-сосудистую смерть, повторный нефатальный инфаркт миокарда, рецидив стенокардии, острое нарушение мозгового кровообращения, острое нарушение периферического кровообращения.

Результаты. Повышенная реактивность тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте выявлена у 21% больных. Резистентными к клопидогрелу в обеих группах оказались 56%. Двойная резистентность зарегистрирована в 8% случаев. На развитие резистентности к клопидогрелу достоверное влияние оказывали ожирение (p=0,014) и гипергликемия (p=0,017). Через 6 мес зарегистрировано развитие 4 сердечно-сосудистых событий, а через 12 мес – 11 конечных точек.

Заключение. Пациентам перед проведением ЧКВ и в ближайшее время после процедуры целесообразно исследование агрегационной активности тромбоцитов для оценки эффективности антиагрегантной терапии, особенно при ожирении и нарушении углеводного обмена. Знание изменения агрегационной функции тромбоцитов на фоне терапии клопидогрелом позволит провести своевременную коррекцию антиагрегантной терапии. Одним из возможных путей преодоления резистентности к клопидогрелу нами предложено увеличение его дозы до 150 мг/сут.

Ключевые слова: резистентность, аспирин, клопидогрел, коронарное стентирование.

РФК 2012;8(1):23-30

Resistance to antiplatelet drugs (aspirin, clopidogrel) in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention

V.A. Sulimov, E.V. Moroz*

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991, Russia

Aim. To study prevalence of resistance to acetylsalicylic acid, clopidogrel and dual resistance in percutaneous coronary intervention (PCI), to identify clinical risk factors of resistance development, to study effects of concomitant therapy on resistance development, to identify relationship between risk of cardiovascular complications and activity of platelet aggregation, to assess safety of dual antiplatelet therapy, and to suggest possible ways to overcome clopidogrel resistance.

Material and Methods. Patients (n=100) with stable angina class II-IV, that were planned for PCI, were included in the study. Patients randomized to group A (n=53) received clopidogrel 75 mg daily for 7 days before PCI, and later were allocated to subgroups of clopidogrel sensitive or resistant depending on platelet aggregation. In resistant subgroup clopidogrel daily dose was increased to 150 mg for the whole next period of observation. Patients randomized to group B (n=47) received a loading dose of clopidogrel 300 mg one day before PCI. Depending on the results of platelet reactivity assessment, patients were split into sensitive or resistant subgroups. Patients of resistant subgroup received the second loading dose of clopidogrel 300 mg before PCI and started to take clopidogrel 150 mg daily after PCI. Patients of sensitive subgroup did not receive the second clopidogrel loading dose and started to take clopidogrel in usual daily dose of 75 mg. The combined endpoint (after 6 and 12 months) included cardiovascular death, recurrent nonfatal myocardial infarction, recurrent angina, acute ischemic stroke, acute impairment of peripheral circulation.

Results. Increased reactivity of platelets to acetylsalicylic acid was detected in 21% of patients. Resistance to clopidogrel in both groups was 56%. Double resistance was registered in 8% of patients. The development of resistance to clopidogrel was related with obesity (p=0.014) and hyperglycemia (p=0.017). 4 and 11 cardiovascular events were registered in 6 and 12 months, respectively.

Conclusion. To assess efficacy of antiplatelet therapy it is advisable to study platelet aggregation before and shortly after PCI, especially in patients with obesity and glucose metabolism disturbances. Knowledge of changes in platelet aggregation during clopidogrel therapy can be useful for timely correction of antiplatelet therapy. Increase in clopidogrel dose up to 150 mg a day is one of the possible way to overcome resistance to clopidogrel.

Key words: resistance, aspirin, clopidogrel, percutaneous coronary intervention.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(1):23-30

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): moros@list.ru

В настоящее время инвазивные методы реваскуляризации миокарда заняли лидирующие позиции в лечении ишемической болезни сердца. По сравнению с консервативной медикаментозной терапией они позволяют улучшить качество жизни больного, эффективнее

восстановить трудоспособность пациента, увеличить толерантность к нагрузкам.

Согласно современным рекомендациям, пациенты, направляемые на стентирование коронарных артерий, получают двойную антиагрегантную терапию – сочетание аспирина и клопидогрела, что является стандартом современного антитромботического лечения (Российские рекомендации 2008 г., ACC/AHA Guidelines 2007 г.). Специфика выполнения эндоваскулярных вмешательств обуславливает выраженную активацию тромбоцитов в ответ на проведение процедуры, что диктует необходимость более агрессивного антиагрегант-

Сведения об авторах:

Сулимов Виталий Андреевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Мороз Евгения Викторовна – врач-терапевт отделения терапии университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ного воздействия для профилактики тромботических осложнений. Однако, несмотря на адекватно проводимую стандартную антиагрегантную терапию, нередко возникают тромботические осложнения. Эти данные были суммированы в мета-анализе, выполненном J.D. Snøer и соавт. [1]. В настоящее время достоверно известно, что одной из главных причин тромбозов коронарных стентов является наличие индивидуальной резистентности к антитромбоцитарным препаратам. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте колеблется от 5% до 45% [2], к клопидогрелу — от 20% до 45% [3] в зависимости от применяемого метода и категории больных, а резистентность к обоим препаратам встречается в 6% случаях [4].

Существует корреляционная зависимость между резистентностью к антиагрегантам и клиническими исходами. В настоящее время в современных отечественных и зарубежных руководствах отсутствуют рекомендации по рутинному мониторингованию агрегационной способности тромбоцитов. Однако выявление данной группы больных «потенциально высокого риска» представляется важным, т.к. позволяет своевременно скорректировать антиагрегантную терапию и снизить вероятность тромбоза стентированного сегмента и возможного развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события [5]. Выявление резистентности к антиагрегантным препаратам хорошо изучено у больных с острыми коронарными синдромами [6-8]. В настоящее время появляется все больше информации о резистентности к клопидогрелу у больных стабильными формами ИБС. Подготавливая таких пациентов к электрофизиологическому стентированию коронарных артерий, необходимо в том числе изучать функциональную активность тромбоцитов для определения эффективности антиагрегантной терапии. Наиболее распространенным методом достижения этой цели является оценка их агрегационной способности. В одних исследованиях (GRAVITAS) указывается на отсутствие прямой корреляции между высокой агрегационной активностью тромбоцитов и тромбозом стента, в других (RECLOSE 2 ACS) высокая остаточная реактивность тромбоцитов напрямую коррелировала с развитием сердечно-сосудистых событий [9,10]. В исследовании ADAPT-DES результаты степени выраженности снижения агрегации тромбоцитов после нагрузочной дозы антагонистов рецепторов АДФ имели значение для оценки риска развития раннего тромбоза стента у больных сахарным диабетом и ОКС; этот показатель не имел практического значения для пациентов со стабильными формами ИБС [11]. Продолжается изучение и возможных способов преодоления резистентности к клопидогрелу. Новые препараты, такие как прасугрел и тикагрелор, зарекомендовали себя как более эффективные в подавлении агрегационной активности тромбоцитов

(TRITON-TIMI 38 и PRINCIPLE-TIMI 44 показали большую эффективность прасугрела, а в исследовании PLATO доказано преимущество тикагрелора) [12,13]. Однако возможным вариантом преодоления резистентности к клопидогрелу можно рассматривать удвоение его дозы, как в исследовании CURRENT-OASIS-7 [12].

Таким образом, данные о целесообразности изучения агрегационной способности тромбоцитов до конца не изучены, однако большинство исследований склоняются в пользу необходимости этого показателя, продолжается также изучение возможностей более эффективного подавления агрегации тромбоцитов с учетом высокого риска развития тромбоза стента.

Целями нашего исследования являлись изучение распространенности резистентности к ацетилсалициловой кислоте, клопидогрелу, а также двойной резистентности к антиагрегантным препаратам при электрофизиологическом стентировании коронарных артерий; выявление клинических факторов риска развития резистентности к этим препаратам и изучение влияния сопутствующей терапии и тяжести стенокардии на развитие резистентности; изучение зависимости риска сердечно-сосудистых осложнений, развившихся в течение одного года наблюдения от уровня агрегации тромбоцитов; оценка безопасности двойной антитромбоцитарной терапии; поиск возможных путей преодоления резистентности к клопидогрелу.

Материал и методы

В исследование были включены 100 больных (76 мужчин и 24 женщин) в возрасте от 40 до 79 лет.

Критериями включения в исследование были следующие: стабильная стенокардия напряжения II-IV функционального класса (ФК); наличие гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, по данным коронароангиографии, требующих реваскуляризации; техническая возможность выполнения ангиопластики и стентирования коронарных артерий.

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

Всем пациентам проводилось стандартное клинико-лабораторное исследование с определением уровня фибриногена, С-реактивного белка (СРБ).

Агрегацию тромбоцитов исследовали турбидиметрическим методом Борна, основанным на регистрации изменений светопропускания богатой тромбоцитами плазмы [14]. В работе использовался анализатор агрегации тромбоцитов (AP 2110, SOLAR). В качестве индуктора агрегации тромбоцитов использовались раствор арахидоновой кислоты в конечной концентрации 0,5 мг/мл и раствор АДФ в конечной концентрации 5 мкмоль/л (использование нами в качестве агониста ди-

натриевой соли АДФ в конечной концентрации 5,0 мкмоль/л было основано на рекомендациях Британской рабочей группы по гемостазу и тромбозам). Агрегация тромбоцитов измерялась как максимальное изменение (увеличение) светопропускания богатой тромбоцитами плазмы в % после добавления индукторов.

Критерием резистентности к ацетилсалициловой кислоте являлся уровень агрегации тромбоцитов $\geq 20\%$ после индукции арахидоновой кислотой в дозе 0,5 мг/мл.

Для оценки резистентности больных к клопидогрелу в качестве индуктора использовали АДФ в дозе 5,0 мкмоль/л, поскольку этот препарат блокирует АДФ-зависимые рецепторы тромбоцитов P2Y₁₂. В обычных условиях до назначения клопидогрела интенсивность агрегации тромбоцитов на фоне индукции АДФ составляет от 70% до 100%, а прием клопидогрела приводит к ее снижению. Для оценки степени снижения агрегации тромбоцитов в ответ на прием клопидогрела рассчитывают степень уменьшения максимальной интенсивности агрегации тромбоцитов под действием аденозиндифосфата (АДФ) в концентрации 5 мкмоль/л по отношению к исходному (до начала терапии клопидогрелом) значению в процентах по формуле:

$$СУИА = (А_{Тисх} - А_{Леч} / А_{Тисх}) \times 100\%, \text{ где}$$

СУИА — степень уменьшения интенсивности АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов; АТисх — исходная интенсивность АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов; АТлеч — интенсивность АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в запланированный день от начала лечения клопидогрелом.

При СУИА <10%, =10-29% и ≥30% пациентов рассматривали как резистентных, «частично резистентных» и чувствительных к терапии клопидогрелом, соответственно.

В нашем исследовании в группу резистентных к клопидогрелу пациентов были объединены как относящиеся к частично резистентным, так и к полностью резистентным.

В зависимости от способа дозирования клопидогрела пациенты в нашем исследовании были распределены на 2 группы.

Схема проведения исследования представлена на рис. 1.

Все больные находились на постоянном длительном приеме аспирина в дозе 100 мг/сут.

У всех больных перед переходом на двойную антитромбоцитарную терапию (т.е. добавление клопидогрела к уже принимаемому больными аспирином) определялась выраженность агрегации тромбоцитов, индуцированной как арахидоновой кислотой (в концентрации 0,5 мг/дл), так и АДФ (в концентрации 5

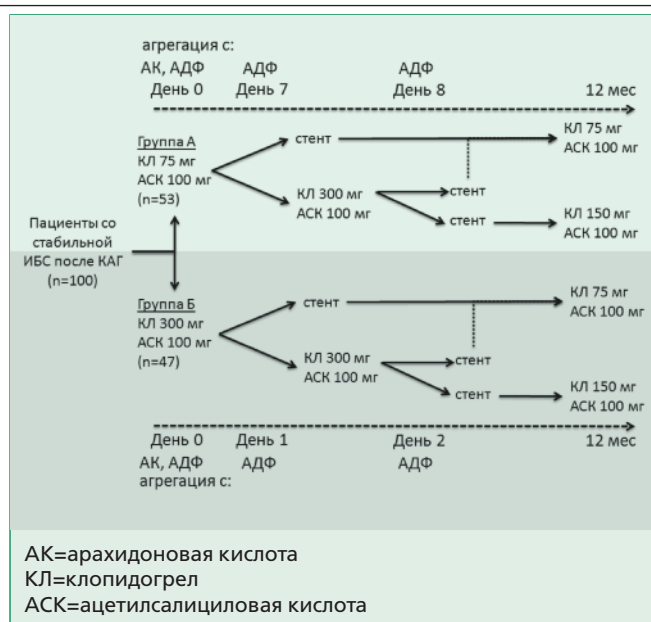


Рисунок 1. Схема проведения исследования

ммоль/л). (День 0). Затем проводилась рандомизация пациентов на 2 группы с использованием таблицы случайных чисел.

Первую группу (группа А) составили 53 человека, которые получали клопидогрел в дозе 75 мг/сут в течение 7 дн перед процедурой баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий. У этих больных до начала приема клопидогрела (День 0) определялась агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой и АДФ. Повторное определение агрегации тромбоцитов с АДФ проводили на 7 день (День 7).

В зависимости от полученных результатов в День 7 пациенты были разделены на чувствительных и резистентных к клопидогрелу. У чувствительных к клопидогрелу пациентов стентирование коронарных артерий выполнялось на фоне продолжающегося приема клопидогрела в дозе 75 мг/сут как в день операции, так и на протяжении всего дальнейшего периода наблюдения. Резистентным к клопидогрелу пациентам за сут до проведения стентирования коронарных артерий (День 7) дополнительно назначалась нагрузочная доза клопидогрелом 300 мг. На следующий день (День 8) повторно определялась агрегация тромбоцитов с АДФ и выполнялось стентирование коронарных артерий, после чего пациенты продолжали принимать клопидогрел в дозе 75 мг/сут. У пациентов, не достигших адекватного снижения агрегации тромбоцитов на нагрузочной дозе, операция стентирования коронарных артерий выполнялась на фоне повышенной реактивности тромбоцитов, а в дальнейшем на протяжении всего периода наблюдения пациенты принимали клопидогрел в удвоенной дозе 150 мг/день.

Вторую группу (группа Б) составили 47 пациентов, у которых за 1 сут до выполнения операции стентирования коронарных артерий клопидогрел назначался в

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов исследуемых групп

Параметр	Группа А (n=53)	Группа Б (n=47)	Все (n=100)	p
Возраст, лет	62 [55,5; 68]	60 [52; 67]	61 [54; 67,7]	0,198
Мужчины, %	73,6	78,7	76	0,55
Женщины, %	26,4	21,3	24	0,55
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	62,3	46,8	55	0,159
Сахарный диабет или НТГ, %	13	29,8	27	0,653
Гиперлипидемия, %	66	55,3	61	0,309
Ожирение, %	24	46	46	0,879
АГ, %	30	66	61	0,413
Атеросклероз, %	2	10,6	7	0,249

виде нагрузочной дозы 300 мг (День 0). После определения агрегации тромбоцитов на следующий день (День 1) после получения нагрузочной дозы эта группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от реактивности тромбоцитов. В случае выявления нормальной чувствительности к клопидогрелу операция баллонной ангиопластики и стентирование коронарных артерий выполнялись в этот же день (День 1) на фоне продолжающегося приема клопидогрела в дозе 75 мг/сут как в день операции, так и на протяжении всего периода наблюдения. При резистентности к клопидогрелу дополнительно в этот же день назначалась еще одна нагрузочная доза клопидогрела 300 мг. У этих пациентов на следующий день (День 2) вновь определялась агрегация тромбоцитов с АДФ и выполнялось стентирование коронарных артерий вне зависимости от степени подавления агрегации тромбоцитов на фоне продолжающегося приема клопидогрела. При нормальной чувствительности к клопидогрелу рекомендовался прием клопидогрела в дозе 75 мг/сут в течение всего периода наблюдения. При отсутствии адекватного снижения степени агрегации тромбоцитов на фоне нагрузочной дозы операция стентирования коронарных артерий выполнялась на фоне повышенной реактивности тромбоцитов. В связи с этими данными во время операции и в течение последующего периода наблюдения они принимали удвоенную суточную дозу клопидогрела 150 мг.

Период наблюдения составлял 12 мес. Контрольные исследования агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ в концентрации 5 ммоль/л, проводились через 1, 6 и 12 мес после выполнения ангиопластики и стентирования коронарных артерий.

Оценка клинических исходов проводилась через 6 и 12 мес. Комбинированную конечную точку составляли сердечно-сосудистая смерть, повторный нефатальный инфаркт миокарда, рецидив стенокардии, острое нарушение мозгового кровообращения, острое нарушение периферического кровообращения.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS 17. Непрерывные величины пред-

ставлены как средние значения (М)±стандартное отклонение (SD) или медиана и 95% доверительный интервал [ДИ]. Сравнение между двумя зависимыми выборками проводилось с помощью теста Уилкоксона, для сравнения двух независимых выборок использовался тест Манна-Уитни. Сравнение дискретных величин осуществлялось с использованием точного теста Фишера и теста хи-квадрат по МакНемару. Для оценки степени взаимосвязи показателей использовался корреляционный анализ.

Результаты исследования

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 61 [54; 67,7] лет. Некоторые характеристики пациентов изучаемых групп, а также факторы риска развития резистентности к антитромбоцитарным препаратам и последующих сердечно-сосудистых осложнений, выявленные у пациентов, представлены в табл. 1.

Частота приема препаратов различных групп как до, так и после процедуры представлена в табл. 2.

Среди исследуемых пациентов повышенная реактивность тромбоцитов на ацетилсалициловую кислоту выявлена у 21 (21%) пациента, а 79 (79%) имели нормальную чувствительность к этому препарату.

В группе А на основании данных агрегационной способности тромбоцитов и изменении антиагрегантной терапии чувствительными к клопидогрелу оказались 35 человек, резистентными — 18. В группе Б в результате коррекции дозы клопидогрела по данным относительного показателя агрегации тромбоцитов с АДФ чувствительными к препарату оказались 29 человек, резистентными 18 — человек.

Динамика агрегации тромбоцитов с АДФ в ходе исследования представлена на рис. 2.

В группе А через 7 дн приема 75 мг клопидогрела снижение среднего значения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов составило 19%. После назначения нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг на 8 день отмечено достоверное снижение среднего значения агрегации тромбоцитов на 32,7% ($p < 0,0001$) по

Таблица 2. Сопутствующая терапия в группах

Группы препаратов	Группа А (n=53)	Группа Б (n=47)	Все (n=100)	p
Бета-адреноблокаторы, %	86,8	86,8	91	0,167
Статины, %	94,3	95,7	95	0,908
Ингибиторы АПФ, %	88,6	91,5	90	0,674
Антагонисты кальция, %	17	8,5	13	0,246
Ингибиторы протонной помпы, %	37,3	37,7	40	0,685
Нитраты, %	67,9	67,9	66	1,000

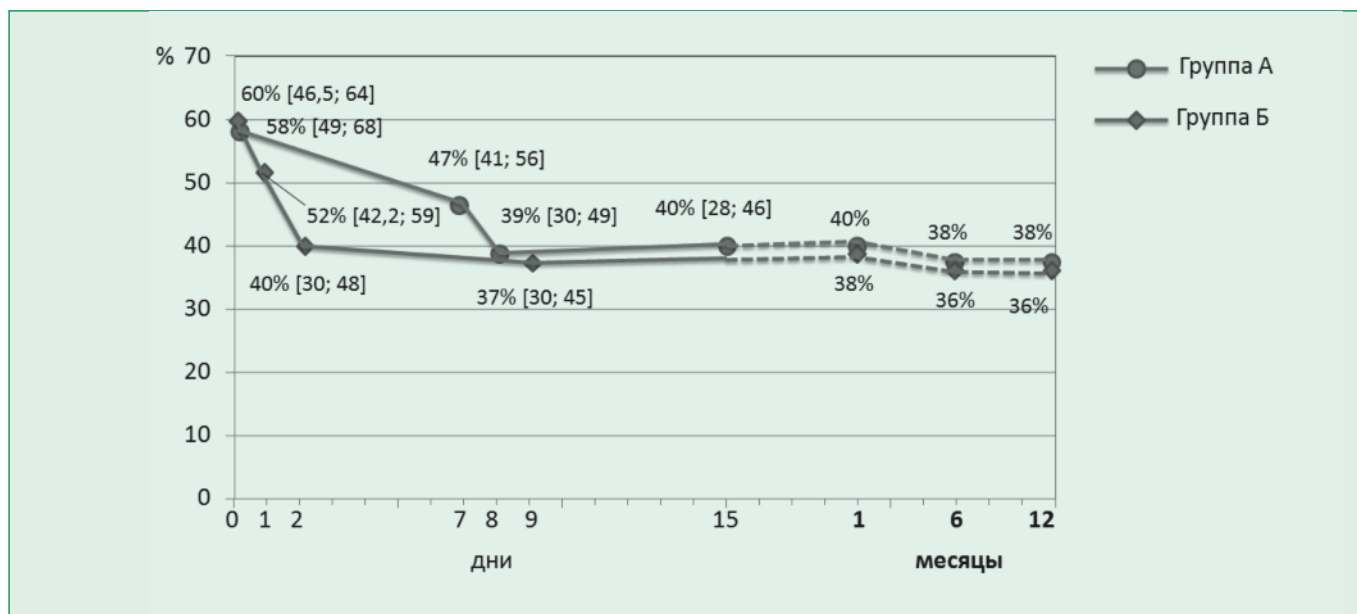


Рисунок 2. Динамика АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов

сравнению с исходным значением. В дальнейшем значимого изменения агрегации тромбоцитов по сравнению с каждым предыдущим значением не происходило.

В группе Б через день после нагрузочной дозы клопидогрелом 300 мг снижение среднего значения агрегации тромбоцитов составило 13,3%. В День 2 отмечено достоверное снижение среднего значения агрегации тромбоцитов по сравнению с исходными данными на 33,3% ($p < 0,0001$). Через 9 дн (через 7 дн после стентирования коронарных артерий) агрегация снизилась на 38,3% от исходного уровня ($p < 0,0001$). В дальнейшем через 1, 6 и 12 мес среднее значение агрегации достоверно не изменялось.

Распределение чувствительных и резистентных к клопидогрелу пациентов представлено на рис. 3.

Резистентность к клопидогрелу в обеих группах в День 0 выявлена в 56% случаев (9% составляли пациенты с частичной резистентностью и 47% — пациенты с полной резистентностью), что потребовало

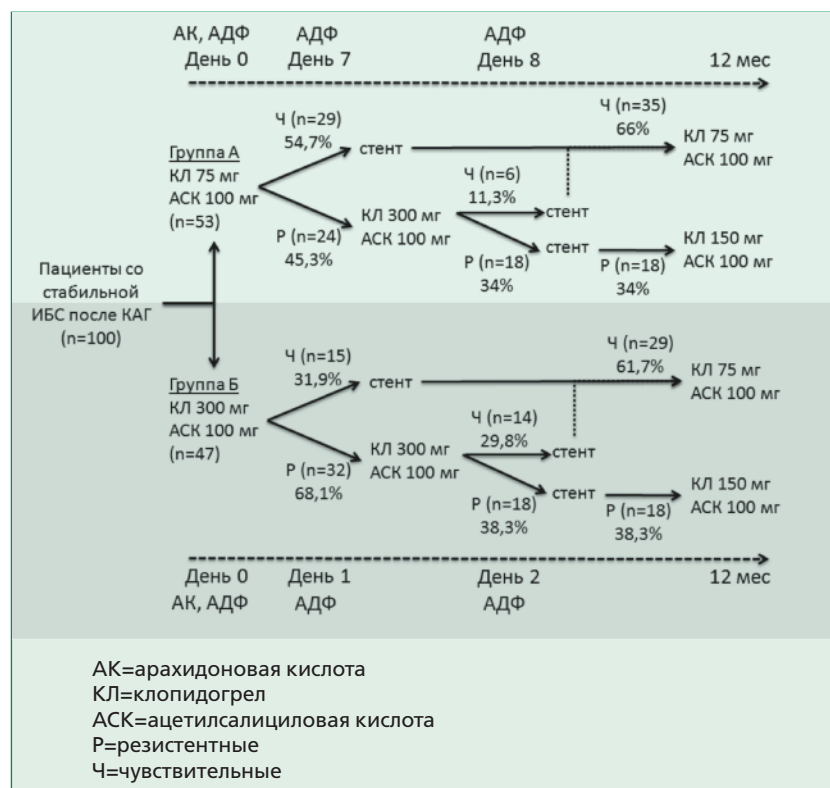


Рисунок 3. Распределение чувствительных и резистентных к клопидогрелу пациентов

Таблица 3. Частота развития сердечно-сосудистых событий в группах

Сердечно-сосудистые события	Группа А (n=53)	Группа Б (n=47)
За 6 месяцев		
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (1,9%)	0
Рецидив стенокардии, n (%)	1 (1,9%)	2 (4,3%)
Резистентные/чувствительные, n	1/1	2/0
За 12 месяцев		
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (1,9%)	1 (2,1%)
Рецидив стенокардии, n (%)	5 (9,4%)	4 (8,5%)
Резистентные/чувствительные, n	5/1	4/1

назначения дополнительной нагрузочной дозы препарата 300 мг однократно. На втором этапе после коррекции дозы клопидогрела на основании данных агрегационной способности тромбоцитов резистентными оставались еще 36% пациентов.

Изучение выявления частоты резистентности к обоим антитромбоцитарным препаратам (ацетилсалициловой кислоте и клопидогрелу) также проводилось на двух этапах. На первом этапе (День 7 в группе А и День 1 в группе Б) выявлено резистентных — 8 (8%) чел. На втором этапе (День 8 в группе А и День 2 в группе Б) резистентными к обоим препаратам оказались 4 (4%) пациента.

Что касается влияния различных факторов на развитие резистентности к клопидогрелу, то в нашем исследовании получены следующие результаты. Так, частота резистентности к клопидогрелу у пациентов с ожирением была значительно выше (60,8%), чем у пациентов, не страдающих ожирением (35%; $p=0,014$). Резистентность к клопидогрелу у больных, страдающих сахарным диабетом, выявлялась достоверно выше: у 18 (66,7%) чел в сравнении с 29 (39,7%; $p=0,017$). При исследовании резистентных к клопидогрелу пациентов получены достоверные различия в уровне гликемии: у резистентных к препарату пациентов значимо выше была гликемия ($p=0,024$). Рассматривая зависимость развития резистентности от сопутствующей терапии, мы получили данные о влиянии омега-3 на развитие резистентности к клопидогрелу ($p=0,038$). Кроме того, выявлено, что чем выше класс стенокардии, тем чаще встречается резистентность ($p=0,002$), что нашло подтверждение в аналогичном исследовании [10].

За 6 мес зарегистрировано 4 случая неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а за 12 мес — 11. При этом развитие сердечно-сосудистых событий среди резистентных к клопидогрелу пациентов наблюдалась значительно чаще ($p<0,001$). Частота сердечно-сосудистых событий представлена в табл. 3.

Двойная антитромбоцитарная терапия переносилась удовлетворительно. За время наблюдения 12 мес у 15 пациентов отмечалось развитие таких побочных яв-

ний, как тромбоцитопения ($n=1$), диспепсия ($n=5$), малые кровотечения в виде незначительной кровоточивости десен ($n=3$), редких носовых кровотечений, не требовавших медицинского вмешательства ($n=2$). Обращало внимание развитие синяков у 2 больных. Эрозивный гастродуоденит (по результатам гастроскопии) был зафиксирован у 2 больных. Эти несерьезные нежелательные явления не потребовали отмены терапии.

Обсуждение

Преобладающее внимание было уделено исследованию резистентности к клопидогрелу. Что касается аспирина, то резистентными к нему был 21% пациентов, принимавших препарат в дозе 100 мг/сут. Эти данные соответствовали известной в литературе информации о развитии резистентности к ацетилсалициловой кислоте в 5-48% случаев [15]. Резистентными к клопидогрелу по нашим результатам оказались 56% пациентов.

В обеих группах на фоне терапии клопидогрелом отмечалось достоверное снижение среднего значения агрегации тромбоцитов перед стентированием коронарных артерий по сравнению с исходным значением агрегации (на 32,7% в группе А и на 33,3% в группе Б; $p<0,0001$). В дальнейшем достоверных изменений агрегации тромбоцитов при ее исследовании после процедуры стентирования коронарных артерий не происходило. Такие данные имеют следующее объяснение: целью исследования являлось не только выявление факта и частоты выявления повышенной реактивности тромбоцитов в ответ на индукцию АДФ, но и коррекция этого результата посредством увеличения суточной дозы клопидогрела до 150 мг. Необходимость влияния на факт резистентности была связана с достоверно значимым увеличением числа сердечно-сосудистых событий у резистентных к антитромбоцитарным препаратам пациентов. Эти данные были получены в том числе в исследованиях CLEAR PLATELETS и CLEAR PLATELETS Ib, которые показали, что пациенты с высокой агрегационной способностью имеют повышенный риск кардиоваскулярных событий [16]. Наши данные основывались на возможности преодоления резистентности к клопидогрелу посредством увеличения вдвое суточной дозы клопидогрела по результатам известных исследований. Так, в исследовании CURRENT-OASIS-7 [17] краткосрочное увеличение дозы клопидогрела до 150 мг/сут привело к достоверному уменьшению на 15% событий первичного исхода, на 22% — риска развития инфаркта миокарда и на 42% — риска тромбоза стента при отсутствии увеличения частоты кровотечений. Даже в рекомендательных документах по чрескожному вмешательству допускается увеличение поддерживающей дозы клопидогрела до 150 мг/сут в определен-

ных ситуациях с уровнем доказательности IIb-C. Поэтому в случае выявления резистентности к клопидогрелу проводилась коррекция терапии в виде увеличения суточной дозы клопидогрела до 150 мг. При этом более тщательно проводилось наблюдение за возможными побочными эффектами.

Однако наши данные не совпадают с результатами недавно завершеного исследования GRAVITAS, согласно которым удвоение дозы клопидогрела у пациентов с покрытыми стентами и высокой остаточной активностью тромбоцитов не дает преимуществ в отношении кардиоваскулярных осложнений и тромбозов стентов [9]. В исследовании принимали участие 5 429 пациентов, которым определялась агрегационная способность тромбоцитов через 12 и 24 ч после стентирования. 2 214 пациента (41 %) с высокой остаточной агрегационной активностью тромбоцитов ($\text{PRU} > 230$) были рандомизированы для получения клопидогрела в дозе 75 и 150 мг/сут. Комбинированными конечными точками являлись смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, тромбоз стента. Частота комбинированных конечных точек через 6 мес наблюдения была одинакова в обеих группах (по 2,3 %). Тромбозы стентов отмечались у 0,5 % пациентов, принимавших клопидогрел в дозе 150 мг/сут, и у 0,7 % пациентов, принимавших обычную дозу клопидогрела. Достоверных отличий по частоте кровотечений в группах отмечено не было. Однако в нашем исследовании первоначальная агрегационная активность тромбоцитов изучалась до стентирования коронарных артерий, т.е. до возможной повышенной активации тромбоцитов после оперативного вмешательства.

При сравнении двух путей подготовки клопидогрелом к процедуре стентирования коронарных артерий (группа А и группа Б) следует отметить достоверно значимые различия в выявлении резистентных к этому препарату пациентов: после однократной нагрузочной дозы клопидогрелом 300 мг резистентных в группе Б было 68 % (57,4 % имели полную резистентность, 10,6 % имели частичную резистентность), в случае приема ежедневно 75 мг клопидогрела в течение 7 дн резистентными к клопидогрелу в группе А оказались 45,2 % (37,7 % составляли пациенты с полной резистентностью и 7,5 % пациентов были частично резистентными).

Определено, что факторами риска развития резистентности к клопидогрелу являются ожирение и нарушение углеводного обмена. Эти состояния сопровождаются повышенной частотой резистентности к клопидогрелу: в случае ожирения резистентность отмечалась в 60,8 % случаев (против 35 % резистентных к клопидогрелу без ожирения), в случае нарушенного углеводного обмена отмечено развитие резистентности в 66,7 % случаев (в сравнении с 39,7 % встречаемости в группе пациентов с нормальными цифрами гликемии). Наши данные соответствовали другим исследованиям, выявлявшим достоверно более высокую резистентность к клопидогрелу у пациентов с сахарным диабетом [18]. Достоверных различий в определении резистентности к ацетилсалициловой кислоте у этой категории пациентов не получено. При более тяжелом течении стенокардии резистентность к клопидогрелу развивается чаще: чем выше класс стенокардии, тем чаще встречается резистентность.

Однако следует указать на ограничения нашего исследования, что выражается в маленьких по численности группах, небольшом числе конечных точек.

С целью преодоления резистентности к клопидогрелу возможно назначение дополнительной нагрузочной дозы препарата в 300 мг перед стентированием коронарных артерий, в дальнейшем в случае сохранения резистентности предлагаем длительный (в течение года) прием клопидогрела в суточной дозе 150 мг. В других исследованиях длительность приема удвоенной дозы клопидогрела меньше: в исследовании GRAVITAS — 6 мес, в другом исследовании [19] — в течение более 30 дн после коронарной ангиопластики. Вероятно, что накопится информация и о возможности индивидуального подбора доз клопидогрела на основании определения индивидуальной чувствительности к нему с помощью быстрой оценки реакции тромбоцитов. Если метод такой оценки будет выбран, стандартизован и окажется экономически приемлемым, его внедрение потенциально способно существенно продлить «жизнь» клопидогрелу.

Кроме удвоения дозы клопидогрела в качестве преодоления резистентности к препарату у пациентов, подвергающихся стентированию коронарных артерий, необходимо рассматривать новые препараты, к которым можно отнести прасугрел, тикагрелор. Так, в исследовании TRIGGER-PCI проводилось исследование агрегации тромбоцитов у пациентов после проведения elective стентирования коронарных артерий [20]. В случае выявления повышенной реактивности тромбоцитов с АДФ с помощью аппарата VerifyNow assay назначалась терапия прасугрелом. Период наблюдения составил 6 мес, в качестве конечных точек оценивались инфаркт миокарда и сердечно-сосудистая смерть. Исследование завершено досрочно в связи с получением менее 2,3 % конечных точек (результат меньше, чем в исследовании GRAVITAS). Кроме того, в настоящее время проводится активное изучение антитромбоцитарных препаратов с новым механизмом действия — блокаторов рецепторов к тромбину [21].

Важное значение приобретает изучение генетических механизмов резистентности в связи с необходимостью

индивидуального подхода к выбору антитромбоцитарного препарата: так, по результатам исследования GRAVITAS, пациенты с одним или двумя аллелями CYP2C19 не реагируют на двойную дозу клопидогрела, обнаружено также 11-кратное увеличение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у гомозиготных пациентов в течение 30 дн после стентирования по сравнению с пациентами, имеющими дикий тип гена [9].

Ограничения исследования

Данные нашего исследования должны интерпретироваться с осторожностью, так как:

- 1) в исследование включено незначительное число пациентов, при этом не проводился предварительный расчет необходимого числа пациентов;
- 2) число конечных точек было небольшим;
- 3) сложный дизайн исследования: рандомизация на группы (А и В) с последующим дроблением на группы в зависимости от наличия резистентности (обсервационное наблюдение);
- 4) исследование было одноцентровым.

Литература

1. Snoep J.D., Hovens M.M., Eikenboom J.C. et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patient undergoing percutaneous intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007; 154: 221-231.
2. Lee P., Chen W., Ng W. et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2005; 118: 723-7.
3. Gurbel P.A., Bliden K.P., Hayes K.M., Tantry U.S. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1392-6.
4. Gori A.M., Marcucci R., Migliorini A. et al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(9):734-9.
5. Sibbing D., Braun S., Morath T. et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(10):849-56.
6. Collet J.P., Silvain J., Landivier A. et al. Dose effect of clopidogrel reloading in patients already on 75-mg maintenance dose: the Reload with clopidogrel before coronary Angioplasty in subjects treated long term with Dual antiplatelet therapy (RELOAD) study. *Circulation* 2008; 118: 1225-33.
7. Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E. et al. for the TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723-31.
8. Cannon C.P., Harrington R.A., James S. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375: 283-93.
9. Price M.J., Angiolillo D.J., Teirstein P.S. et al. Platelet reactivity and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention: a time-dependent analysis of the Gauging Responsiveness with a VerifyNow P2Y12 assay: Impact on Thrombosis and Safety (GRAVITAS) trial. *Circulation* 2011; 124(10): 1132-7.
10. Marcucci R., Gori A.M., Panizza R. et al. High on-treatment platelet reactivity by more than one agonist predicts 12-month follow-up cardiovascular death and non-fatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting. *Thromb Haemost* 2010; 104:279-286.
11. Brar S.S., ten Berg J., Marcucci R. et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention. A collaborative meta-analysis of individual participant data. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(19):1945-54.

Заключение

У пациентов стабильными формами ИБС, перенесших стентирование коронарных артерий, отмечается резистентность к ацетилсалициловой кислоте в 21% случаев, резистентность к клопидогрелу — в 56% случаев, а 8% пациентов были резистентны к обоим антитромбоцитарным препаратам. Факторами риска развития резистентности к клопидогрелу явились ожирение и нарушение углеводного обмена. Установлено значимое влияние блокаторов протонной помпы (омепразол) на развитие резистентности к клопидогрелу. При более тяжелом течении стенокардии резистентность к клопидогрелу развивалась чаще: чем выше класс стенокардии, тем чаще встречается резистентность. Резистентность к клопидогрелу ассоциируется с более высокой (в 4 раза) частотой развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на протяжении периода наблюдения в 12 мес. За 12 мес наблюдения отмечена хорошая переносимость клопидогрела — не отмечено ни одного серьезного нежелательного явления, потребовавшего отмены препарата. С целью преодоления резистентности к клопидогрелу нами предложено увеличение его суточной дозы до 150 мг.

12. Nijjer S.S., Davies J.E., Francis D.P. Quantitative comparison of clopidogrel 600mg, prasugrel and ticagrelor, against clopidogrel 300mg on major adverse cardiovascular events and bleeding in coronary stenting: Synthesis of CURRENT-OASIS-7, TRITON-TIMI-38 and PLATO. *Int J Cardiol* 2012. [Epub ahead of print]
13. Frelinger A.L. 3rd, Michelson A.D., Wiviott S.D. et al. Intrinsic platelet reactivity before P2Y12 blockade contributes to residual platelet reactivity despite high-level P2Y12 blockade by prasugrel or high-dose clopidogrel. Results from PRINCIPLE-TIMI 44. *Thromb Haemost* 2011; 106(2):219-26.
14. Men'shikov V.V., editor. Methodology of clinical trials. A Reference Guide. Moscow: Labora; 2008. Russian (Меньшиков В.В., редактор. Методики клинических исследований. Справочное пособие. М.: Лабор; 2008).
15. Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(6):961-5.
16. Gurbel P.A., Bliden K.P., Zaman K.A. et al. Clopidogrel loading with eptifibatide to arrest the reactivity of platelets: results of the Clopidogrel Loading With Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets (CLEAR PLATELETS) study. *Circulation* 2005; 111(9):1153-9.
17. The CURRENT-OASIS 7 Investigators Dose Comparisons of Clopidogrel and Aspirin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363:930-42.
18. Ferguson A.D., Dokainish H., Lakkis N. Aspirin and clopidogrel response variability: review of the published literature. *Tex Heart Inst J* 2008; 35(3):313-20.
19. von Beckerath N., Kastrati A., Wiecek A. et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *Eur Heart J* 2007; 28(15):1814-9.
20. Curzen N., Sambu N. Antiplatelet therapy in percutaneous coronary intervention: is variability of response clinically relevant? *Heart* 2011; 97:1433-1440.
21. Angiolillo D.J., Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J* 2010; 31: 17-28.

Поступила 26.10.2011
Принята в печать 30.01.2012

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ И ЕЁ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВНУТРИПОЧЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И УРОВНЕМ ЛЕПТИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.И. Подзолков, А.Е. Брагина*, Ю.Н. Родионова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

Гендерные особенности микроальбуминурии и её взаимосвязь с показателями внутрипочечной гемодинамики и уровнем лептина у больных артериальной гипертензией

В.И. Подзолков, А.Е. Брагина*, Ю.Н. Родионова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

Цель. Изучить частоту микроальбуминурии (МАУ) в зависимости от пола и её связь с показателями внутрипочечной гемодинамики, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и уровнем лептина в сыворотке крови у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Обследованы 149 пациентов с АГ 2-3 степени (61 мужчина и 88 женщин). Средний возраст составил $49,4 \pm 7,1$ лет, индекс массы тела — $32,2 \pm 3,8$ кг/м². Клинические характеристики мужчин и женщин были сопоставимы. Пациентам проведено ультразвуковое доплеровское исследование внутрипочечных артерий. СКФ оценена методом радиоизотопной нефроангиосцинтиграфии, концентрация лептина в сыворотке крови — методом радиоиммунного анализа. МАУ определяли полуколичественным методом. Результаты анализировали с использованием программного пакета SPSS 11.0.

Результаты. Частота МАУ среди женщин с АГ была выше, чем у мужчин: 40 и 26%, соответственно ($p=0,056$). У пациентов с АГ и МАУ обоих полов выявлены более высокие индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ). У пациентов с МАУ на всех уровнях визуализации артерий (почечные, сегментарные и междольевые) выявлены высокодостоверные ($p<0,001$) половые различия как ИР, так и ПИ. Уровень СКФ у женщин с АГ и МАУ был ниже ($79,1 \pm 13,2$ мл/мин/1,73м²), чем у пациенток без МАУ ($89,3 \pm 17,2$ мл/мин/1,73м²). Напротив, у мужчин с АГ и МАУ СКФ была выше, чем у пациентов без МАУ: $126 \pm 32,5$ и $105,4 \pm 16,7$ мл/мин/1,73м², соответственно. Уровень лептина у женщин с МАУ был выше, чем у пациенток без МАУ: $103,5 \pm 38,7$ и $76,7 \pm 46,4$ нг/мл, соответственно ($p=0,04$). У мужчин концентрация лептина не отличалась. У мужчин уровень МАУ находился в положительной связи со СКФ ($r=0,372$; $p=0,003$), в то время как у женщин — в отрицательной ($r=-0,34$; $p=0,02$). Помимо этого, у женщин выявлена связь МАУ с концентрацией лептина в сыворотке ($r=0,48$; $p=0,01$).

Заключение. У женщин с АГ и МАУ выявлено более стабильное повышение ИР и ПИ по сравнению с мужчинами. Наличие МАУ находится в связи со СКФ: у мужчин в положительной, а у женщин в отрицательной.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пол, внутрипочечная гемодинамика, микроальбуминурия, лептин.

РФК 2012;8(1):31-36

Gender distinctions of microalbuminuria and its relation to intrarenal hemodynamic and leptin level in arterial hypertension

V.I. Podzolkov, A.E. Bragina*, J.N. Rodionova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991, Russia

Aim. To assess an incidence of microalbuminuria (MAU) depending on gender and its relation to intrarenal hemodynamic, glomerular filtration rate (GFR), and leptin serum level in essential hypertension (HT).

Material and methods. 149 patients (61 men and 88 women, aged 49.4 ± 7.1 years, body mass index 32.2 ± 3.8 kg/m²) with HT degree 2-3 were examined. Clinical characteristics in men and women were comparable. Ultrasonography of intrarenal vessels was performed in all patients. GFR was calculated by isotope nephroangiography. Leptin serum level was determined by radioimmunoassay. MAU was detected by semiquantitative test. Results were processed with SPSS-11.0 software package.

Results. MAU incidence was higher among female hypertensives in contrast to males: 40% vs 26% ($p=0.056$). Hypertensives with MAU of both genders demonstrated higher both resistance index (RI) and pulsatility index (PI). Gender differences of both RI and PI in patients with MAU were highly significant ($p<0.001$) at all levels of arterial visualization (renal, segmental and interlobar). Female hypertensives with MAU had lower GFR (79.1 ± 13.2 ml/min/1.73m²) than those without MAU (89.3 ± 17.2 ml/min/1.73m²). Male hypertensives with MAU had higher GFR than those without MAU: 126 ± 32.5 vs 105.4 ± 16.7 ml/min/1.73m², respectively. Serum leptin level in females with MAU was higher than this in female patients without MAU: 103.5 ± 38.7 vs 76.7 ± 46.4 ng/ml ($p=0.04$), respectively. Leptin levels did not differ in males with or without MAU. In males MAU positively correlated with GFR ($r=0.372$, $p=0.003$), whereas in females — correlation was negative ($r=-0.34$, $p=0.02$). Besides, in females MAU correlated with serum leptin level ($r=0.48$, $p=0.01$).

Conclusion. Female hypertensives with MAU demonstrate more stable elevation of RI and PI in contrast to hypertensive males with MAU. MAU level correlates with GFR in opposite ways: in males positively whereas in females — negatively.

Key words: arterial hypertension, gender, intrarenal hemodynamic, microalbuminuria, leptin.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(1):31-36

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

Выявление маркеров почечной дисфункции — снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), увеличения концентрации креатинина, а также микроальбуминурии (МАУ) — крайне важно для определения долгосрочного прогноза больных артериальной гипертензией (АГ). В исследовании ARIC (The Atherosclerosis risk in Communities), проведенном с участием больных в возрасте 45-64 лет, показано, что наличие хронической болезни почек сопровождается увеличе-

нием распространенности ишемической болезни сердца с 4,4% до 11%, цереброваскулярной болезни с 4,4% до 10% и сахарного диабета с 13% до 24% [1]. В исследовании Hoorn Study было показано, что у лиц в возрасте от 50 до 75 лет риск сердечно-сосудистой смертности увеличивался на 26% по мере снижения СКФ на каждые 5 мл/мин [2]. Это соответствует двукратному увеличению смертности от сердечно-сосудистой патологии при снижении базальной СКФ на 20 мл/мин [2]. Наиболее ранним («субклиническим») проявлением поражения почек является микроальбуминурия (МАУ), которая может быть выявлена у 5–30% больных АГ [3]. Так, в исследовании HUNT (The Nord-Trondelag Health Study), в котором на протяжении 4,3 лет принимали участие 2 037 мужчин и 3 062 женщины, было показано, что наличие МАУ сопровождается достоверным увеличением риска смерти от различных причин в 1,6 раза

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович — профессор, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Брагина Анна Евгеньевна — доцент, к.м.н., доцент той же кафедры

Родионова Юлия Нуриспаевна — к.м.н., ассистент той же кафедры

у мужчин и в 1,5 раза у женщин [4]. Вместе с тем, гендерные особенности распространенности МАУ в различных возрастных группах больных с АГ изучены мало.

Известно, что как для женщин, так и для мужчин переходного возраста характерны изменения гормонального статуса, проявляющиеся дефицитом половых гормонов и избытком кортизола, минералокортикоидов и катехоламинов, что способствует выраженным нейрогуморальным и метаболическим изменениям, участвующим в сердечно-сосудистом [5,6] и почечном [7,8] континууме. Эти же сдвиги приводят к формированию метаболического синдрома (МС) у женщин в постменопаузе, а у мужчин в рамках возрастного гипогонадизма (Late Onset Hypogonadism).

В исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic criteria in Europe) установлена высокая частота выявления МС у женщин в постменопаузе, которая достигает 38-49% [9]. У мужчин низкий уровень общего тестостерона является независимым предрасполагающим фактором к развитию МС и сахарного диабета, а гипотестостеронемия — ранним маркером нарушений метаболизма глюкозы и инсулина [10].

Нарастание количества компонентов МС от одного до пяти сопровождается увеличением распространенности хронической болезни почек от 0,9% до 9,2%, соответственно [11]. В настоящее время широко изучаются механизмы повреждения почек при абдоминальном ожирении, которое является независимым от пола компонентом МС. Так, в ряде исследований показана особая роль лептина, который способствует развитию гиперfiltrации, вызывая в последующем стойкое снижение почечного кровотока, гломерулосклероз, протеинурию и хроническую почечную недостаточность [12-14].

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение половых особенностей распространенности МАУ и её связи с показателями внутрипочечной гемодинамики, СКФ и уровнем лептина у пациентов с эссенциальной АГ.

Материал и методы

В исследование были включены 149 человек (61 мужчина и 88 женщин) с эссенциальной АГ 2-3 степени.

Критериями не включения в исследование были симптоматическая АГ; клинические проявления атеросклероза, в том числе ишемической болезни сердца, цереброваскулярной болезни; сахарный диабет; клинико-лабораторные проявления хронических заболеваний печени и почек; воспалительные заболевания любой локализации.

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

Всем пациентам проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование. Концентрацию лептина в сыворотке крови оценивали с помощью иммуноферментного анализа на приборе АИФР-01 (Униплан, Россия). Концентрацию эстрадиола и тестостерона определяли методом радиоиммунного анализа на приборе «Immunotech» (Bechman Colter Company, США).

Для оценки внутрипочечной гемодинамики использовали метод ультразвуковой доплерографии на приборе GE Medical Systems VIVID-3. Количественная оценка почечного кровотока проводилась на уровне магистральной, сегментарной, междолевой артерий. Определяли резистивные характеристики артериального кровотока: индекс резистентности (ИР) (Pourcelot index — индекс Пурсело), пульсационный индекс (ПИ) (Goesling index — индекс Геслинга). Исследование проводили в положении пациента лежа на животе, транслюмбальным доступом, при задержке дыхания.

Функциональное состояние почек включало определение СКФ методом динамической ангиосцинтиграфии почек с Tc99m. Показатель СКФ рассчитывали с учетом площади поверхности тела.

Для полуколичественного определения содержания альбумина в моче использовали диагностические полоски «УРИСКАН» (YD Diagnostics, Корея).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного пакета SPSS 11.0. Данные

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованной группы

Параметр	Мужчины (n=61)	Женщины (n=88)	p
Возраст, лет	49,3±7,8	49,5±6,9	>0,05
Длительность АГ, лет	5,4±2,1	5,3±1,6	>0,05
Систолическое АД, мм рт.ст.	176,3±23,3	178,2±22,5	>0,05
Диастолическое АД, мм рт.ст.	98,4±10,2	100,5±11,3	>0,05
Степень АГ 1/2/3, %	0/60/40	0/65/35	>0,05
ИМТ, кг/м ²	31,8±4,1	32,4±3,7	>0,05
Нормальная/избыточная масса тела/ожирение, %	14/48/38	15/40/45	>0,05
Степень ожирения 1/2/3, %	74/21/5	71/21/8	>0,05
Курение, %	60,7	12,5	<0,05
ИМТ=индекс массы тела			

Таблица 2. Уровень лептина, тестостерона и эстрадиола у мужчин и женщин с АГ

	Мужчины	Женщины
Лептин, нг/мл	38,9±9,6	88,5±44,1*
Тестостерон, нг/мл	4,5±2,9	0,5±0,8
Эстрадиол, пг/мл	50,8±23,9	71,5±71,9

* $p=0,006$ по сравнению с мужчинами

представлены в виде средних величин (М)±стандартное отклонение (SD). Для сравнения средних показателей между двумя независимыми выборками применяли тест Манна-Уитни. Достоверность различий между качественными показателями оценивали с помощью критерия хи-квадрат. Корреляционные взаимосвязи оценивали при помощи коэффициента корреляции Пирсона. Различия и корреляционные взаимосвязи считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных мужчин и женщин представлена в табл. 1. Больные были сопоставимы по возрасту, длительности и степени АГ, индексу массы тела (ИМТ), за исключением курения, которое было более распространено среди мужчин.

У женщин выявлена более высокая концентрация лептина по сравнению с мужчинами: $88,5\pm44,1$ нг/мл и $38,9\pm9,6$ нг/мл, соответственно (табл. 2).

При изучении распространенности МАУ у женщин выявлена более высокая распространенность МАУ ($n=35$; 40%), чем у мужчин ($n=16$; 26%; $p=0,049$).

Выявлено, что МАУ достоверно чаще встречается среди курящих, чем некурящих, причем как мужчин (35% и 13%, соответственно), так и женщин (70% и 35%, соответственно; χ^2 , $p<0,05$). При этом распространенность МАУ среди курящих женщин (70%) достоверно выше, чем среди курящих мужчин (35%; χ^2 , $p=0,001$).

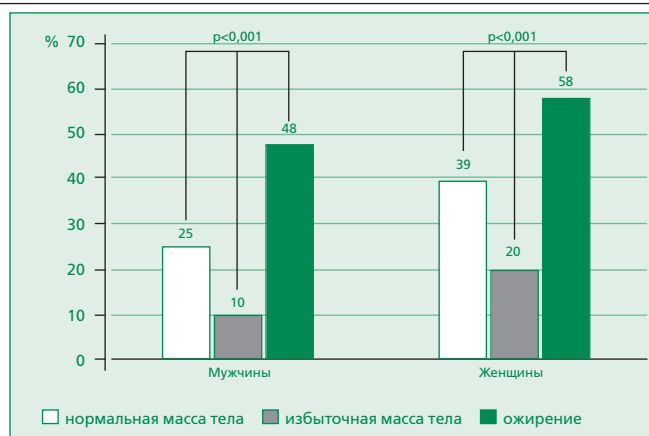


Рисунок 1. Частота МАУ у больных АГ в зависимости от ИМТ

Установлено, что при ожирении как у мужчин, так и у женщин с АГ выявляется достоверно более высокая распространенность МАУ, чем при нормальной и избыточной массе тела (рис. 1).

Независимо от пола у пациентов с МАУ выявлялись более высокие показатели сопротивления почечных артерий по сравнению с пациентами без МАУ (табл. 3). При этом межполовые различия показателей ИР и ПИ, о которых мы сообщали ранее [15], сохраняются независимо от наличия или отсутствия МАУ и заключаются в достоверно более высоких значениях ИР и ПИ у женщин (табл. 3).

При изучении функционального состояния почек у женщин с МАУ установлены более низкие показатели СКФ по сравнению с пациентками без МАУ: $79,1\pm13,2$ мл/мин/1,73 м² и $89,3\pm17,2$ мл/мин/1,73 м², соответственно ($p=0,004$). У мужчин более высокие показатели СКФ наблюдались в группе с МАУ по сравнению с больными без МАУ: $126\pm32,5$ мл/мин/1,73 м² и $105,4\pm16,7$ мл/мин/1,73 м², соответственно ($p=0,002$). Обращает на себя внимание более высо-

Таблица 3. Показатели внутрипочечной гемодинамики у больных эссенциальной АГ

Показатели		Женщины		p1	Мужчины		p2
		с МАУ	без МАУ		с МАУ	без МАУ	
ИР почечных артерий	Левая	0,73±0,03	0,65±0,09	0,008	0,65±0,02*	0,58±0,07	0,02
	Правая	0,73±0,04	0,68±0,03	0,002	0,67±0,02*	0,59±0,05†	0,005
ПИ почечных артерий	Левая	1,5±0,15	1,2±0,3	0,001	1,0±0,3*	1,01±0,4	0,7
	Правая	1,4±0,17	1,2±0,1	0,004	1,0±0,2*	0,9±0,3†	0,5
ИР сегментарных артерий	Левая	0,7±0,04	0,65±0,06	0,004	0,63±0,04*	0,59±0,06††	0,04
	Правая	0,7±0,04	0,65±0,07	0,009	0,65±0,03*	0,57±0,04†	0,005
ПИ сегментарных артерий	Левая	1,3±0,2	1,2±0,1	0,053	0,92±0,05*	0,9±0,2†	0,7
	Правая	1,3±0,2	1,2±0,1	0,053	1,0±0,19*	0,9±0,2†	0,4
ИР междолевых артерий	Левая	0,7±0,03	0,69±0,01	0,2	0,67±0,01*	0,59±0,1†	0,03
	Правая	0,7±0,03	0,69±0,02	0,2	0,66±0,02*	0,6±0,03†	0,003
ПИ междолевых артерий	Левая	1,3±0,2	1,2±0,1	0,053	0,99±0,001*	0,84±0,19†	0,005
	Правая	1,2±0,2	1,1±0,2	0,1	0,95±0,001*	0,85±0,14†	0,01

p1 — достоверность различий между женщинами с МАУ и без МАУ, p2 — достоверность различий между мужчинами с МАУ и без МАУ,

* $p<0,001$ при сравнении женщин и мужчин с МАУ, † $p<0,005$ при сравнении женщин и мужчин без МАУ, †† $p<0,001$ при сравнении женщин и мужчин без МАУ

кая концентрация лептина у женщин с МАУ ($103,5 \pm 38,7$ нг/мл) по сравнению с пациентками без МАУ ($76,7 \pm 46,4$ нг/мл; $p=0,006$). У мужчин подобной закономерности выявлено не было.

При изучении взаимосвязи между МАУ и СКФ у мужчин коэффициент корреляции составил $r=0,372$ ($p=0,003$). У женщин также обнаружена взаимосвязь между МАУ и СКФ ($r=-0,34$; $p=0,02$). Помимо этого, у женщин была зарегистрирована положительная корреляционная связь между МАУ и концентрациями лептина ($r=0,48$; $p=0,01$) и тестостерона ($r=0,32$; $p=0,04$), у мужчин – между МАУ и уровнем тестостерона ($r=-0,42$; $p=0,01$).

Обсуждение результатов

Системная АГ приводит к ремоделированию сосудов почечных клубочков, повышению внутривисочечкового давления [16], увеличению клубочковой фильтрации и размеров гломерулярных пор, проникновению молекул белка через базальную мембрану и развитию МАУ [8]. В соответствии с этой концепцией МАУ тесно связана с нарушениями почечной гемодинамики и изменениями СКФ [17, 18].

В нашем исследовании выявлена достоверно более высокая распространенность МАУ у женщин по сравнению с мужчинами. При проведении ультразвуковой доплерографии почечных артерий у пациентов с МАУ независимо от пола были выявлены достоверно более высокие показатели сопротивления почечных артерий (ИР и ПИ), что согласуется с представлениями о патогенезе МАУ. Помимо этого, выявлены и достоверные различия СКФ у этих пациентов. Однако если у мужчин с МАУ СКФ была достоверно выше, чем у мужчин без МАУ, то у женщин, наоборот, этот показатель при МАУ был достоверно ниже. Наряду с этим у мужчин и женщин отмечена корреляционная связь между МАУ и уровнем СКФ, которая также имела разнонаправленный характер: положительный у мужчин и отрицательный у женщин. Таким образом, выявленные у мужчин изменения почечного кровотока, клубочковой фильтрации и частоты МАУ полностью соответствуют, в отличие от женщин, патогенетическим представлениям о формировании МАУ. Обследованные группы мужчин и женщин были полностью сопоставимы по всем параметрам за исключением курения, которое было более распространено среди мужчин, что соответствовало среднепопуляционным показателям [19]. Курение является одним из патогенетических факторов, определяющих развитие почечной дисфункции и, в том числе, МАУ. Имеются данные [20–22] о нефротоксическом действии табакокурения, вызывающего снижение почечного кровотока вследствие генерализованной вазоконстрикции. В нашей выборке пациентов МАУ достоверно чаще встречается у курящих больных АГ, что согла-

суется с данными литературы [8, 23]. Тем не менее, частота МАУ у курящих женщин все равно была достоверно выше, чем у курящих мужчин.

В нашем исследовании у женщин отмечалась более высокая концентрация лептина по сравнению с мужчинами: $88,5 \pm 44,1$ нг/мл и $38,9 \pm 9,6$ нг/мл ($p=0,006$), соответственно, что согласуется с данными литературы [24]. Участие лептина в формировании почечной патологии у женщин подтверждается тем фактом, что у пациенток с МАУ его концентрация достоверно выше, чем у лиц без МАУ. Поскольку лептин является одним из активизирующих гормонов жировой ткани, его роль в почечной патологии может быть опосредована через развитие ожирения. В исследовании GUBBIO выявлена взаимосвязь между МАУ и ожирением. Показано, что при увеличении ИМТ на каждые 4 кг/м^2 вероятность повышения экскреции альбумина с мочой увеличивается в 1,83 раза у мужчин и в 1,33 раза у женщин [25]. Наши данные также свидетельствуют о достоверно более высокой распространенности МАУ у пациентов с ожирением. Наряду с этим у представителей обоих полов выявлены и достоверные корреляционные связи между МАУ и уровнем тестостерона: положительные у женщин и отрицательные у мужчин. Эти результаты согласуются с современными представлениями о ведущей роли повышения уровня тестостерона в развитии постменопаузального МС [26] и о гипогонадизме как об одном из компонентов МС у мужчин [27, 28]. Однако в обследованной нами группе пациентов распространенность и степень ожирения у мужчин и женщин статистически не отличалась, в связи с чем наличие межполовых различий распространенности МАУ не может быть объяснено влиянием ожирения.

Высказываются предположения и о других механизмах МАУ при эссенциальной АГ [29]: неселективных изменениях клубочкового фильтра и/или недостаточности канальцевой реабсорбции, а также структурных повреждениях клубочка и артериол. В связи с этим МАУ рассматривается как маркер генерализованной эндотелиальной дисфункции и ранних структурных изменений в почках [30–32].

Одним из гуморальных факторов, участвующих в инициации фиброза, является лептин. В ряде исследований показана его способность стимулировать пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, экспрессию трансформирующего ростового фактора β , активность локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, развитие гиперфильтрации, последующего стойкого снижения почечного кровотока, гломерулосклероза, протеинурии и хронической почечной недостаточности [23, 33–35]. Имеются данные об активации симпатoadренальной системы и синтеза эндотелина-1 на фоне гиперлептинемии [36–38].

Гиперлептинемия у женщин может быть компо-

нентом гуморального дисбаланса, формирующегося в перименопаузе. Известно, что синтез лептина находится под влиянием эстрогенов, в связи с чем его уровень у женщин выше, чем у мужчин [39]. Однако в отношении концентрации лептина у женщин в постменопаузе данные литературы противоречивы. С одной стороны, возникновение у женщин в этот период абдоминального ожирения вследствие повышения концентрации кортизола [40] сопровождается повышением концентрации лептина, с другой — дефицит эстрогенов способствует снижению его уровня [41]. По данным Luukka V. и соавт., у мужчин концентрация лептина обратно пропорциональна уровню тестостерона [42].

Выявленная достоверно более высокая концентрация лептина у женщин с МАУ, по сравнению с пациентками без МАУ, указывает на особую интимную взаимосвязь этого гормона с почечной дисфункцией. На это указывает наличие корреляции между уровнем лептина и МАУ, которые отсутствуют у мужчин. Вероятно, у женщин лептин способствует развитию МАУ не только посредством формирования ожирения, но и за счет собственной профибротической активности, вызывающей структурную перестройку сосудов почек у женщин, приводящую к гипофильтрации и МАУ.

Заключение

Таким образом, МАУ у женщин с АГ выявляется достоверно чаще, чем у мужчин, больных АГ. У пациентов с МАУ независимо от пола регистрируются достоверно более высокие показатели сопротивления по-

чечных артерий. Наряду с этим наличие МАУ находится в достоверной корреляционной связи с СКФ, однако эта связь имеет разнонаправленный характер: положительный у мужчин и отрицательный у женщин. Это позволяет предположить особенности патогенеза почечной дисфункции у представителей разных полов. К факторам, влияющим на наличие МАУ, относятся табакокурение, наличие ожирения и гормональный статус. Уровень тестостерона, имеющий, по современным представлениям, существенное значение для развития ожирения и МС, находится в корреляционной связи с МАУ. Эта связь имеет также разнонаправленный характер: положительный у женщин и отрицательный у мужчин. Это согласуется с представлениями о гормональном дисбалансе, формирующемся у обоих полов в переходном периоде. Одним из вероятных объяснений различий распространенности МАУ и разнонаправленности ее связи с СКФ может быть достоверно высокий уровень лептина как у женщин в целом, так и у женщин с МАУ в отдельности, а также их достоверная положительная корреляционная связь. Подобные результаты отсутствовали у мужчин, хотя распространенность ожирения в обследованных группах была сопоставима. Учитывая то, что лептин является активатором фиброгенеза, нельзя исключить его непосредственную роль в формировании более выраженных структурных изменений почечных сосудов у женщин, проявляющихся повышением их сопротивления, снижением клубочковой фильтрации и МАУ.

Литература

1. Majunath G., Tighiouart H., Ibrahim H., et al. Level of kidney function as a risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47-55.
2. Henry R.M., Kostense P.J., Bos G. et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-7.
3. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold *J Hypertens* 2002; 20: 353-355.
4. Romundstad S., Holmen J., Hallan H. et al. Microalbuminuria and all-cause mortality in treated hypertensive individuals: does sex matter? The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Circulation* 2003; 108(22): 2783-9.
5. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114:2850-70.
6. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation* 2006; 114: 2871-91.
7. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Rodionova J.N., Panferova E.K. The gender features of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients. *Rational Pharmacother Card* 2010; 6(3): 306-310. Russian (Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Панферова Е.К. Гендерные особенности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с гипертонической болезнью. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6(3): 306-10.)
8. Podzolkov V.I., Bulatov V.A. Myocardium. *Nephron. A view through the prism of arterial hypertension evolution. Russkii Meditsinskii Zhurnal* 2008; 16(11):1517-23. Russian (Подзолков В.И., Булатов В.А. Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии. Русский медицинский журнал 2008; 16(11): 1517-23.)
9. The DECODE study group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Archives of Internal Medicine* 2004;164: 1066-76.
10. Laaksonen D.E. et al. Testosterone and sex hormone binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle aged men. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1036-1041.
11. Chen J., Munter P., Hamm L. Z. et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-74.
12. Ballermann B.J. A role for leptin in glomerulosclerosis? *Kidney Int* 1999;56: 1154-5.
13. Sharma K., Considine R.V. The Ob protein (leptin) and the kidney. *Kidney Int* 1998;53: 148-7.
14. Wolf G., Hamann A., Han D.C. et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999;56(3):860-72.
15. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Rodionova J.N. Gender characteristics of leptin concentration and intrarenal hemodynamics in patients with essential hypertension and obesity. *Systemnye gipertenzii* 2011; 8(2): 42-6. Russian (Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Гендерные особенности концентрации лептина и внутрипочечной гемодинамики у больных эссенциальной артериальной гипертензией и ожирением. Системные гипертензии 2011; 8(2): 42-6)
16. Izzo J.L., Sico D., and Black H.R. Hypertension Primer: The Essentials of High Blood Pressure: Basic Science, Population Science, and Clinical Management. 4-th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
17. Nanchikееva M.L., Konechnay E.J., Bulanov M.N., Gladkay A.A., Kozlovskay L.V. The opportunities in the early diagnostic of renal injury in patients with hypertensive disease. *Terapevticheskii arkhiv* 2004; 9: 29-34. Russian (Нанчикеева М.Л., Конечная Е.Я., Буланов М.Н., Гладкая А.А., Козловская Л.В. Возможности ранней диагностики поражения почек у больных гипертонической болезнью. Тер архив 2004; 9: 29-34.)
18. Mattei P., Arzilli F., Giovannetti R., Penno G., Arrighi P., Taddei S., Salvetti A. Microalbuminuria and renal haemodynamics in essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 1997; 21(9): 755-760.
19. Evdokimova A.A., Mamedov M.N., Shal'nova S.A., et al. Assessment of the prevalence of risk factors in a random male and female urban sample. *Profilakticheskaya meditsina* 2010; 2:4-10. Russian (Евдокимова А.А., Мамедов М.Н., Шальнова С.А. и др. Оценка распространенности факторов риска в случайной городской выборке мужчин и женщин. Профилактическая медицина 2010 2:4-10)
20. Orth S.R. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1663-72.
21. Ritz E., Benck U., Franek E., et al. Effects of smoking on renal hemodynamics in healthy volunteers and in patients with glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1798-1804.
22. Benck U., Clorius J.H., Zuna I, et al. Renal hemodynamic changes during smoking: Effects of adrenoreceptor blockade. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 1010-18.
23. Wolf G., Hamann A., Han D.C. et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56(3): 860-72.
24. Leonova M.V., Demidova M.A., Tarasov A.V., Belousov J.B. Comparative effectiveness and tolerability of modern angiotensin-converting enzyme inhibitors moexipril and spirapril in women with postmenopausal metabolic syndrome. *Kardiologiya* 2006; 1:43-9. Russian (Леонова М.В., Демидова М.А., Тарасов А.В., Белоусов Ю.Б. Сравнительная эффективность и безопасность современных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента моэксиприла и спираприла у женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом. Кардиология. 2006; 1: 43-9.)
25. Cirillo M., Senigalliesi L., Laurenzi M. et al. Microalbuminuria in nondiabetic adults; relations of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels and smoking. The GUBBIO Population Study. *Arch Intern Med* 1998; 158(17): 1933-9.
26. Janssen I., Powell L.H., Crawford S., et al. Menopause and the Metabolic Syndrome. The Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008; 168(14): 1568-75.
27. Kupelian V., Page S.T., Araujo A.B. et al. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 843-50.
28. Svartberg J. Epidemiology: testosterone and the metabolic syndrome. *Int J Impot Res* 2007; 19: 124-8.
29. Shulutko B.I. Arterial hypertension. Saint Petersburg: Renkor; 2001. Russian (Шулутко Б.И. Артериальная гипертензия. СПб.: Ренкор; 2001.)
30. Litvin A.J. Hypertensive disease and microalbuminuria. *Kardiologiya* 1996; 9:74-81. Russian (Литвин А.Ю. Гипертоническая болезнь и микроальбуминурия. Кардиология 1996; 9: 74 - 81).
31. Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D., Campese V.M. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16(9): 1325-1333.
32. Campese V.M., Bianchi S., Bigazzi R. Is microalbuminuria a predictor of cardiovascular and renal disease in patients with essential hypertension? *Curr opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 143-7.
33. Ballermann B.J. A role for leptin in glomerulosclerosis? *Kidney Int* 1999; 56: 1154 -1155.
34. Sharma K., Considine R.V.: The Ob protein (leptin) and the kidney. *Kidney Int* 1998; 53: 1483 -1487.
35. Wolf G., Chen Sh., Han D.C. et al. Leptin and Renal Disease. *Am J of Kid Dis* 2002; 39(1): 1-11.
36. Quehenberger P., Exner M., Sunder-Plassmann R. et al. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circul Res* 2002; 90: 711-8.
37. Narkiewicz K., Somers V.K., Mos L. et al. An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. *J Hypertension* 1999; 17: 245 - 249.
38. Eikelis N., Schlaich M., Aggarwal A., et al. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 2003; 41: 1072-1079.
39. Di Carlo C., Tommaselli G.A., Nappi C. Effects of sex steroid hormones and menopause on serum leptin concentrations. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16(6): 479-491.
40. Lindheim S.R., Legro R.S., Bernstein L. et al. Behavioral stress responses in premenopausal and postmenopausal women and effect of estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1831-36.
41. Sabogal J.C., Munoz L. Leptin in obstetrics and gynecology: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56(4): 225-230.
42. Luukkaa V., Pesonen U., Huhtaniemi I. et al. Inverse Correlation between Serum Testosterone and Leptin in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3243-46.

Поступила 06.02. 2012

Принята в печать 07.02.2012

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА В СРАВНЕНИИ С ВАРФАРИНОМ В АСПЕКТЕ ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Ю.Б. Белоусов¹, В.Ю. Мареев², И.С. Явелов¹, Д.Ю. Белоусов^{3*}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27Б

³ Центр фармакоэкономических исследований. Москва; <http://healtheconomics.ru>

Клинико-экономический анализ эффективности дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Ю.Б. Белоусов¹, В.Ю. Мареев², И.С. Явелов¹, Д.Ю. Белоусов^{3*}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. 119192, Москва, Ломоносовский проспект, 27Б

³ Центр фармакоэкономических исследований. Москва; <http://healtheconomics.ru>

В соответствии с современными рекомендациями, дабигатрана этексилат может назначаться с целью профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП).

Цель. Оценить фармакоэкономическую эффективность применения дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ФП в условиях системы обязательного медицинского страхования (ОМС) в России.

Материал и методы. В ходе исследования была построена модель Маркова, в рамках которой моделировали когорту пациентов с ФП со средним и высоким риском развития инсульта, при этом принимали во внимание сердечно-сосудистые осложнения и инвалидизацию. Затраты на лечение осложнений и ведение пациентов с последовавшей после инсульта инвалидностью были подсчитаны с использованием тарифов системы ОМС и с учетом официальных данных статистики. Были рассчитаны сердечно-сосудистые осложнения, ожидаемая продолжительность жизни, общие затраты и показатели клинико-экономической эффективности в расчете на 100 пациенто-лет.

Результаты. В периоде наблюдения, соответствующего продолжительности жизни моделируемых пациентов, среди когорты, «получавшей» дабигатрана этексилат, количество ишемических и геморрагических инсультов было меньшим. Рассчитанные затраты на 1 дополнительный год жизни при применении дабигатрана составили 461 602 руб.

Заключение. Показано, что дабигатрана этексилат может служить эффективной в фармакоэкономическом аспекте альтернативой варфарину у российских пациентов с ФП.

Ключевые слова: дабигатрана этексилат, варфарин, антагонисты витамина К, фибрилляция предсердий, фармакоэкономика, клинико-экономический анализ, стоимость-эффективность, Марковское моделирование.

РФК 2012;8(1):37–44

Pharmacoeconomic evaluation of dabigatran vs warfarin in cardiovascular events prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation

Yu.B. Belousov¹, V.Yu. Mareev², I.S. Yavelov¹, D.Yu. Belousov^{3*}

¹ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

² Moscow State University named after M.V. Lomonosov. Lomonosovskii prosp. 27B, Moscow, 119192 Russia

³ Center of pharmacoeconomic studies. <http://healtheconomics.ru>, Moscow, Russia

According to recent guidelines, oral dabigatran etexilate is indicated for stroke and systemic embolism prevention in patients with atrial fibrillation (AF).

Aim. Based on the RE-LY study to evaluate the cost-effectiveness of dabigatran etexilate versus warfarin prescribed in “real-world” settings from a Russian payer perspective.

Material and methods. Markov model simulated AF patients at moderate to high risk of stroke while tracking clinical events and resulting functional disability. Acute event costs and resulting long-term follow-up costs incurred by disabled stroke survivors were calculated using general tariff agreement of Russian obligatory health insurance system and official national statistics. Clinical events, summarized as events per 100 patient-years, expected life years, total costs, and incremental cost effectiveness ratios (ICER) were calculated.

Results. Over a lifetime, dabigatran etexilate treated patients experienced fewer intracranial haemorrhages and fewer ischaemic strokes. ICER of dabigatran etexilate was 461,602 roubles per one additional life year versus “real-world” warfarin.

Conclusion. This study demonstrates that dabigatran etexilate is a cost-effective alternative to current care for the prevention of stroke and systemic embolism among Russian patients with AF.

Key words: dabigatran etexilate, warfarin, vitamin K antagonists, atrial fibrillation, pharmacoeconomics, clinic-economic evaluation, cost-effectiveness, Markov modeling.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(1):37–44

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

Сведения об авторах:

Белоусов Юрий Борисович — д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, зав. кафедрой клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Мареев Вячеслав Юрьевич — д.м.н., профессор, зам. проректора МГУ им. М.В. Ломоносова; исполнительный директор Общества специалистов по сердечной недостаточности

Явелов Игорь Семёнович — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор Центра фармакоэкономических исследований

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) известна как широко распространённая в популяции аритмия [1], в несколько раз повышающая риск развития инсульта, характеризующегося тяжелым течением и высокой частотой инвалидизации [2].

Несмотря на то, что антитромботическая терапия служит основой лечения больных с ФП, частота применения оптимальных режимов антикоагуляции в реальной клинической практике по-прежнему остаётся низкой [3], что объясняется следующими аспектами. До недавнего времени основным антикоагулянтом, назначаемым больным с фибрилляцией предсердий с целью про-

филактики инсульта, служил варфарин. Его применение было сопряжено со значительными практически сложностями, связанными с необходимостью частого лабораторного мониторинга, подбором дозировок и многочисленными взаимодействиями с другими лекарствами и компонентами пищи. Вопрос контроля антикоагулянтного действия варфарина стоял особо остро в связи с низкой приверженностью лечению российских пациентов и зачастую с малой доступностью коагулологических лабораторий. Многие практикующие специалисты, понимая, что их пациенты не смогут в будущем контролировать МНО (что «автоматически» подвергало их риску развития как кровотечений, так и тромboэмболических осложнений), воздерживались от назначений антитромботической терапии либо рекомендовали прием заведомо значительно менее эффективного аспирина.

Сегодня пациенты с фибрилляцией предсердий, которым антикоагулянты показаны, но не были назначены, лица с лабильным МНО и непереносимостью варфарина получили возможность лечения новым пероральным антикоагулянтом дабигатрана этексилатом (Прадакса®, фирмы Boehringer Ingelheim), не требующим рутинного мониторинга и не взаимодействующим с системой цитохрома P450 печени. Помимо простоты использования, дабигатран в дозировке 150 мг 2 раза/сут показал свое превосходство над варфарином в отношении профилактики инсульта в прямом сравнительном исследовании RE-LY, а также имел преимущества в безопасности в аспекте развития кровотечений [4].

Несмотря на очевидное превосходство дабигатрана над варфарином в клиническом аспекте, вопросы экономики здравоохранения в настоящее время играют одну из основных ролей при выборе того или иного метода лечения. Это обстоятельство определяет необходимость сравнения дабигатрана этексилата и варфарина в рамках клинико-экономического (фармакоэкономического) анализа.

Целевой аудиторией результатов данного исследования являются кардиологи, невропатологи, терапевты, клинические фармакологи, лица, принимающие решения о лекарственном обеспечении, специалисты по фармакоэкономике и экономике здравоохранения, страховые компании.

Цель настоящей работы — оценить фармакоэкономическую эффективность применения дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях системы обязательного медицинского страхования в России.

Задачи исследования:

- разработать методологию фармакоэкономического исследования;

- построить Марковскую модель для оценки исходов лечения;
- определить целевую популяцию пациентов;
- определить критерии оценки эффективности сравниваемых стратегий лечения;
- рассчитать прямые медицинские затраты на скорую, амбулаторную и стационарную медицинскую помощь различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и осложнений в условиях обязательного медицинского страхования (ОМС);
- рассчитать не прямые затраты, связанные с развитием инсульта;
- описать сравниваемые альтернативные стратегии лечения («сценарии»);
- провести сравнительный анализ долгосрочной (на протяжении всей жизни моделируемых пациентов) экономической эффективности альтернативных стратегий лечения в расчёте на популяцию из 10 тысяч пациентов с учетом как прямых, так и не прямых затрат.

Материал и методы

В соответствии с поставленными целями и задачами в исследовании проведён клинико-экономический анализ фармакоэкономической эффективности антитромботической терапии больных с фибрилляцией предсердий (ФП) дабигатраном в сравнении с варфарином с применением метода затраты-эффективность в соответствии с Российским Отраслевым стандартом проведения «Клинико-экономических исследований» [5].

Модель Маркова. Для прогнозирования вероятности развития ССО и ассоциированных с ними прямых медицинских затрат (DC) и не прямых затрат (IC), связанных с развитием инсульта при использовании различных терапевтических стратегий, была построена Марковская модель течения заболевания ФП. В модели использовались 3-мес циклы, их продолжительность была выбрана из-за хронического характера течения ФП неклапанной этиологии и рисков развития мозгового инсульта и кровотечений, модифицируемых в зависимости от клинического состояния и назначенной терапии. Структура модели позволяла провести следующий анализ:

- изучить несколько альтернативных стратегий лечения («сценариев»);
- рассмотреть осложнения и затраты на протяжении различных периодов времени;
- оценить риски развития ССО;
- провести дисконтирование полученных результатов.

Модель Маркова включала 11 основных и 4 дополнительных состояния. Согласно условиям модели, осложнения могли приводить к различным степеням инвалидизации (от II-III до I групп, при которой утрачи-

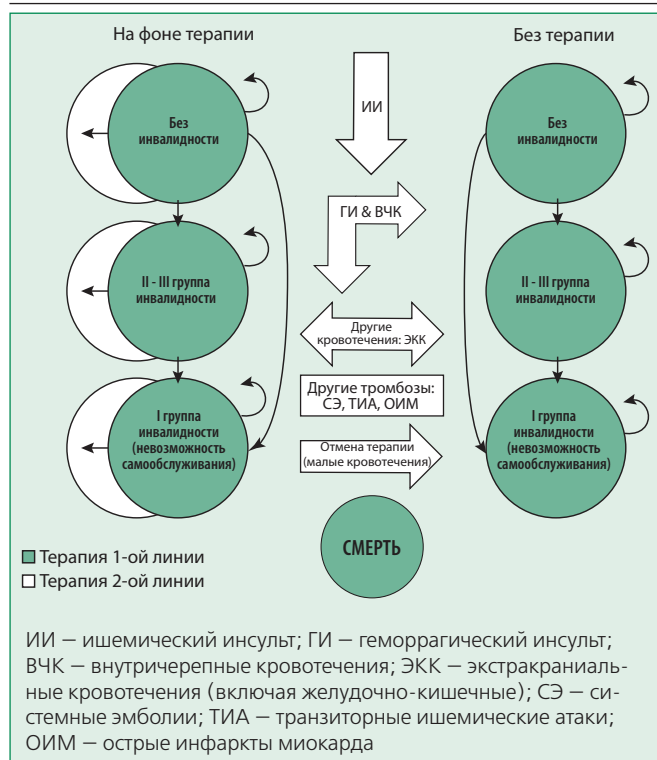


Рис. 1. Упрощенная схема Марковской модели

вается способность к самообслуживанию) либо к смерти. В течение каждого 3-мес цикла у каждого из пациентов в моделируемой популяции было возможно развитие одного из осложнений, смерти или отсутствия изменения клинического состояния. Выбор продолжительности цикла определялся тем, что:

1. в течение 3-мес периода маловероятно возникновение сразу нескольких осложнений;
2. этот период примерно соответствует срокам временной отмены терапии в связи с развитием экстракраниальных кровоизлияний.

Упрощенная схема модели представлена на рис. 1.

В модель были включены такие осложнения, как возникший впервые и повторный ишемический инсульт (ИИ), внутримозговое кровоизлияние (ВЧК), геморрагический инсульт (ГИ), экстракраниальное кровоизлияние (ЭКК), а также системные эмболии (СЭ), транзиторная ишемическая атака (ТИА), острый инфаркт миокарда (ОИМ). Определение каждого из осложнений соответствовало критериям исследования RE-LY [4].

Моделируемая когорта состояла из 10 000 пациентов.

«Временной горизонт» анализа был взят на уровне продолжительности жизни моделируемых пациентов. Установленное значение горизонта планирования позволяло провести оценку с максимальной точностью, отслеживая пациентов и структуру затрат в течение всей жизни моделируемой когорты.

Оценка затрат на оказание медицинской помощи проводилась на основе генерального тарифного соглашения программы обязательного медицинского

страхования (ОМС) одного из субъектов Российской Федерации за 2011 г — Республики Татарстан (РТ; www.fomsrt.ru). В качестве основных источников данных по эффективности использовались результаты исследований RE-LY [4] и мета-анализов [6], а также официальные статистические данные Росстата (www.gks.ru) и российских Регистров инсульта [7].

Популяция пациентов в Марковской модели соответствовала больным, включенным в исследование RE-LY [4]. Профиль пациента в модели:

- наличие ФП неклапанной этиологии в сочетании с хотя бы одним дополнительным фактором риска инсульта/тромбоэмболии (согласно системе стратификации по шкале CHADS₂). Предполагалось, что противопоказания к лечению антитромботическими препаратами отсутствуют. Риск по шкале CHADS₂ от 0 до 6 баллов, средний уровень риска составлял 2,1 балла, при этом примерно у 2/3 анализируемой популяции уровень риска был принят равным 2 и >баллам;
- было сделано предположение о том, что около 20% больных в моделируемой когорте в анамнезе имели ИИ или ТИА, что соответствовало распределению пациентов, включенных в исследование RE-LY.

Для приближения модели к российской действительности количество лиц мужского пола было установлено на уровне 35%, возраст участников на момент рандомизации равнялся 65 г. (средний возраст участников исследования RE-LY составлял 71 г.; мужчин — 63,6%). В моделируемой когорте пациентов с ранее перенесенным инсультом было сделано предположение о том, что 17,3% имеют инвалидность II-III групп, а 13,3% — I группы; данное распределение основано на данных российских Регистров инсульта [7].

Моделируемые клинические сценарии. В ходе исследования проводилось сравнение антитромботической терапии дабигатраном этексилатом и варфарином в условиях «реальной клинической практики», то есть частота отмены варфарина и степень контроля МНО бралась из исследований, изучавших повседневную медицинскую практику [8], а не из рандомизированных клинических исследований.

В ходе работы оценивалась клинико-экономическая эффективность дабигатрана этексилата в стандартном режиме 150 мг 2 раза/сут. Данная терапия сравнивалась с лечением варфарином в режиме, приближенном к реальной клинической практике. Было принято, что на фоне всего времени лечения варфарином МНО находится в пределах целевых значений 2,0-3,0 у 56% пациентов, ниже 2,0 — у 14% пациентов, выше 3,0 — у 30% больных; такое распределение соответствует данным, полученным в ходе крупных международных исследований [6], и примерно соответствует данным российских авторов [9].

Как мы указывали выше, основным источником данных по сравнительной эффективности варфарина и дабигатрана служило исследование RE-LY [4]. В модели была заложена возможность «переключения» пациентов в обеих группах с терапии первой линии на лечение аспирином в связи с развитием геморрагических осложнений. Согласно данным Гилярова М.Ю. [9], переключение на монотерапию аспирином из-за развития ЭКК было принято за 42,8%, что примерно соответствует данным, полученным в исследовании Zuo H.J. et al. [10].

Допущения Марковской модели. В течение всего времени, что пациенты получали антитромботическую терапию (и оставались приверженными лечению) эффективность дабигатрана и варфарина считалась неизменной. Отмена терапии в связи с развившимся кровотечением «возвращала» пациентов к исходному высокому уровню риска, то есть все клинические преимущества предшествующей антитромботической терапии утрачивались. Ввиду того, что инсульты у больных с ФП характеризуются большей тяжестью и более высокой частотой инвалидизации, чем в общей популяции, улучшение функционального статуса после перенесённых инсультов в данной модели не допускалось. При этом было возможно ухудшение функционального статуса с течением времени (например, инвалидность II-III групп могла «прогрессировать» в I группу). Уровень смертности от инсульта в данной модели не зависел от наличия инсультов в анамнезе.

Ввиду отсутствия детализированной российской статистики по причинам смертности в различных половозрастных группах использовалась следующая схема её расчёта:

- за основу были взяты данные Росстата РФ по уровням мужской и женской смертности в интервалах 55-59 лет, 60-64 года, 65-69 лет, 70-74 года, 75-79 лет, 80-84 года и 85-89 лет [11];
- было сделано допущение, что уровень смертности в рамках каждого из представленных четырёх-летних интервалов возрастает линейно, что позволило рассчитать уровни мужской и женской смертности для лиц каждого возраста в интервале 55-89 лет с «детализацией» в 1 г.;
- оценка уровней смертности в популяции от ИИ и ГИ, СЭ, ЭКК и ОИМ базировалась на данных великобританской национальной статистики [12].

С учётом значительно более высоких уровней смертности от указанных причин в России в эти данные были внесены поправки путём расчёта повышающих коэффициентов риска инсульта и ССЗ. Коэффициенты риска смертности от инсульта и ССЗ были определены путём деления уровней смертности от данных причин на 100 тыс. мужского и женского населения в возрасте 55-89 лет в России на таковые в Великобритании. По-

вышающие коэффициенты для инсульта составили 3,41 для женщин и 3,05 для мужчин, коэффициенты смертности от всех иных ССЗ составили 2,29 и 1,55, соответственно. Следует отметить, что наши расчётные данные примерно соответствовали сводной статистике АНА [13].

Данные, используемые в анализе эффективности и безопасности дабигатрана и варфарина. Как мы указывали выше, основным источником данных по эффективности и безопасности дабигатрана служило исследование RE-LY [4]. Сравнение двух режимов терапии в каждом из циклов Маркова было реализовано путем расчета количества конечных точек эффективности, безопасности и стоимость лечения дабигатраном в сравнении с варфарином.

В случае «переключения» больного с терапии первой линии на приём аспирина или в случае отмены терапии для расчёта эффективности и безопасности использовались данные мета-анализов, включавших 20 клинических исследований [6].

Вероятности развития впервые возникших и повторных ишемических инсультов были рассчитаны с учётом шкалы CHADS₂. Данные по эффективности и безопасности изучаемых режимов терапии, используемые в расчётах, представлены в табл. 1.

При оценке частоты и степени тяжести инвалидизации, связанной с развившимися ишемическим и геморрагическим инсультами, использовалась сходная методология. Источниками данных были мета-анализы [6], исследование RE-LY [4], а также ряд других работ [8, 14]. Применённые данные суммированы в табл. 2.

Расчёт затрат. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2011 г. (условный кросс-курс руб/\$ США=30/1).

При расчёте стоимости 1 дня лечения препаратами сравнения использовались предельные розничные

Таблица 1. Относительные риски развития осложнений на фоне исследуемых режимов терапии в сравнении с терапией варфарином

Параметр (ОР в сравнении с варфарином)	D ₁₅₀	А	Без терапии
Ишемический инсульт	0,76*	1,62*	3,35*
Системная эмболия	0,61	1,77*	4,44*
ТИА	0,86	1,56*	1,23*
Геморрагический инсульт	0,26	0,84*	0,33*
Другие внутричерепные кровотечения	0,52*	0,51*	0,33*
Экстракраниальные кровотечения	1,07	1,14*	0,61*
Незначительные кровотечения	0,91	0,63*	0,55*
Острый инфаркт миокарда	1,27	1,42*	1,57*

ОР – относительный риск (в сравнении с терапией варфарином); D₁₅₀ – дабигатран 150 мг 2 раза/сут; А – аспирин; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

* данные мета-анализов. Уровень риска не зависел от того, получали ли больные лечение в рамках терапии первой линии или в рамках терапии второй линии. Аспирин использовался в качестве терапии второй линии. Подробные объяснения в тексте

Таблица 2. Относительные риски развития осложнений на фоне исследуемых режимов терапии

Параметр (ОР)	D ₁₅₀	W	A	Без терапии
Ишемический инсульт — инвалидизация (к 90 дню)				
Без инвалидности	57,7%	55,2%	51,4%	41,3%
Умеренная степень	15,7%	19,4%	18%	18,5%
Тяжелая степень	1,6%	4,1%	6,7%	7,7%
Смертность	25,1%	21,3%	23,9%	32,5%
Геморрагический инсульт — инвалидизация (к 90 дню)				
Без инвалидности	7,8%	7,8%	15,1%	15,1%
Умеренная степень	8,8%	8,8%	16,3%	16,3%
Тяжелая степень	31,8%	31,8%	42,8%	42,8%
Смертность	51,6%	51,6%	25,9%	25,9%

ОР — относительный риск (в сравнении с терапией варфарином); D₁₅₀ — дабигатран 150 мг 2 раза/сут; W — варфарин; А — аспирин. Тяжелая степень инвалидности подразумевала утрату способности к самообслуживанию. Также ввиду отсутствия к моменту написания работы соответствующих исследований уровней инвалидизации и смертности среди больных с геморрагическим инсультом, принимающих антитромбоцитарные препараты и не получающих терапию, были взяты из объединенного мета-анализа [по 15]

цены на ЖНВЛП, установленные Минздравсоцразвития России (по состоянию на декабрь 2011 г.) [4], соответственно, стоимость 1 дня лечения варфарином составила 4,3 руб, аспирином — 5,4 руб; стоимость лечения дабигатрана этексилатом (Прадакса®, Boehringer Ingelheim) составляла 137,7 руб/сут.

Дополнительные расходы, связанные с назначением варфарина и контролем терапии в условиях ком-

мерческой лаборатории, оценивались в 18 648 руб/год, согласно результатам исследования [16]. Эти расходы включали забор крови медицинской сестрой, определение МНО и коррекцию дозировки варфарина врачом.

Для расчёта затрат при оказании помощи в рамках программы обязательного медицинского страхования (ОМС — тарифы медико-экономических стандартов/МЭС) мы воспользовались данными генерального тарифного соглашения одного из субъектов Российской Федерации за 2011 г. (РТ — www.fomsrt.ru).

При расчёте стоимости лечения инсультов, СЭ, ТИА, ЭКК (кроме незначительных) и ОИМ дополнительно учитывались затраты на вызов бригады скорой медицинской помощи (СМП). При оценке затрат на наблюдение в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) учитывались средние сроки наблюдения при соответствующих клинических состояниях [17]. В случае фатальных осложнений время пребывания в реанимации принималось за один день.

Дополнительно учитывалась стоимость услуг сиделки в палате, которая была принята за 1000 руб/сут, согласно предложениям в сети Интернет на 2011 г. (www.hh.ru). Кроме того, в расчет общей стоимости лечения больных с нефатальными инсультами, инфарктами и системными тромбоэмболиями включалась стоимость транспортировки больного из стационара домой.

Затраты, связанные с развитием осложнений, приведены в сводной табл. 3.

Таблица 3. Расчёт стоимости осложнений по медико-экономическим стандартам (цены округлены) [по 18]

Осложнения	К/д в ОРИТ	Затраты, руб							
		СМП	ОРИТ	К/д в стационаре	Стоимость 1 к/д	Стоимость пребывания в стационаре	Оплата сиделки	Перевозка СМП из стационара домой	Итого
ИИ	1,8	1 768	9232	20	1690	33800	21800	1768	68368
ИИ (фатальный)	1		5129	—	—	—	—	—	6897
СТЭ	1		5129	21	633	13293	22000	1768	43958
СТЭ (фатальная)	1		5129	—	—	—	—	—	6897
ТИА	-		0	12	1690	20280	12000	-	34048
ВЧК	9,15		46930	21	1690	35490	30150	1768	116106
ВЧК (фатальное)	1		5129	—	—	—	—	—	6897
ГИ	5,1		26157	21	1690	35490	26100	1768	91284
ГИ (фатальный)	1		5129	—	—	—	—	—	6897
ЭКК	1		5129	35	689,8	24143	36000	—	67040
ЖКК	1		5129	35	689,8	24143	36000	—	67040
ЭКК (фатальное)	1		5129	—	—	—	—	—	6897
ОИМ	4,4		22567	19	633	12027	23400	1768	61531
ОИМ (фатальный)	1		5129	—	—	—	—	—	6897
Незначительное кровотечение	—		—	—	444*	—	—	—	444*

МЭС — тарифы на медико-экономические стандарты в рамках программы ОМС; К/д — койко-день; СМП — скорая медицинская помощь; ИИ — ишемический инсульт; СТЭ — системная тромбоэмболия; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ВЧК — внутримозговые кровоизлияния; ГИ — геморрагический инсульт; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; ЭКК — экстракраниальное кровотечение; ОИМ — острый инфаркт миокарда; * приведена стоимость одного посещения круглосуточного пункта экстренной медицинской помощи Областной больницы Республики Татарстан. Стоимость 1 койко-дня наблюдения в ОРИТ составляла 5129 руб

При оценке затрат, связанных с лечением инсульта, дополнительно учитывалась стоимость наблюдения больных в постинсультном периоде. Было принято, что перенесшие инсульт пациенты проходили 2-мес курс восстановительного лечения. Согласно генеральному тарифному соглашению РТ, сутки пребывания в восстановительном центре стоят 700 руб, таким образом цена всего курса составила 42 700 руб. При расчете стоимости третьего месяца наблюдения и лечения больных после перенесенного инсульта учитывалась стоимость приобретения жизненно-важных препаратов [19] и средств по уходу за больным (2 000 руб), а также стоимость одного визита врача на дом (193 руб). Итоговая стоимость трехмесячного периода наблюдения и восстановительного лечения больных, перенесших инсульт, составила 44 893 руб.

В рамках исследования был также проведен анализ не прямых затрат, связанных с развитием инсульта. Было сделано допущение, что перенесшему инсульт пациенту потребуется уход родственника, который временно утратит трудоспособность, что будет выливаться в снижение валового регионального продукта (ВРП). Согласно официальным данным, ВРП Республики Татарстан составляет 884 233 млн руб, экономически активное население составляет 1 995,7 тыс чел, из них безработных — 169 тыс чел (www.gks.ru). Таким образом, ВРП РТ на душу работающего населения составляет 491 322 руб/год. Было принято, что не прямые затраты, связанные с развитием инсульта, будут равняться этой сумме. Следует отметить, эта цифра согласуется с исследованиями Скворцовой В.И., согласно которым не прямые расходы, связанные с инсультом, составляют 609 216 руб [15].

Прямые и не прямые затраты в рамках данного исследования оценивались отдельно.

Особенности проведения анализа. Согласно современным рекомендациям ставка дисконтирования была установлена на уровне 3,5%. Для оценки «стабильности» результатов нами был проведен односторонний анализ чувствительности. Кроме того, дополнительно был осуществлен вероятностный анализ чувствительности (PSA), в рамках которого оценивался кумулятивный эффект от изменения всех параметров модели в границах их 95% доверительных интервалов. Были сделаны такие допущения, что исходные уровни риска имеют β -распределение, относительные риски — логарифмическое нормальное распределение, а стоимость — γ -распределение. Моделирование осуществлялось с использованием программного обеспечения Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение

В моделируемой популяции у группы лиц, получавших лечение дабигатраном этексилатом, в сравне-

нии с варфарином отмечалась более низкая прогнозируемая частота развития ишемических инсультов (3,2 против 3,61), системных тромбоэмболий (0,37 против 0,45) и геморрагических инсультов (0,53 против 1,11), а также экстракраниальных кровотечений (3,27 против 3,8) в расчёте на 100 пациенто-лет. Прогнозируемая частота развития фатальных осложнений была также меньше в группе дабигатрана этексилата. Ожидаемое количество различных осложнений в моделируемых группах подробно представлено в табл. 4.

Совокупные прямые и не прямые медицинские затраты на проведение профилактики и лечение осложнений в случае их развития в моделируемой популяции из 10 000 пациентов в течение анализируемого периода (горизонт анализа соответствовал длительности жизни больных) представлены в табл. 5, а расходы в расчёте на одного больного — в табл. 6.

Таким образом, при лечении варфарином расходы на закупку препарата, контроль МНО и подбор эффективной дозы были существенно меньшими, чем в случае дабигатрана. При этом расходы на лечение и наблюдение больных после развившихся осложнений были меньшими в группе дабигатрана. Кроме того, применение дабигатрана было связано с меньшими не прямыми расходами (разница — 51 024 руб).

Таблица 4. Ожидаемая частота развития осложнений в моделируемой популяции (в расчёте на 100 пациенто-лет)

Осложнения	Дабигатран	Варфарин
ИИ (впервые возникший и повторный)	1,15	3,61
• фатальный	1,15	1,26
• без инвалидности	1,3	1,42
• инвалидизирующий (II-III группы)	0,55	0,66
• инвалидизирующий (I группа)	0,2	0,66
СТЭ	0,36	0,45
СТЭ (фатальная)	< 0,01	< 0,01
ТИА	1,19	1,3
ВЧК и ГИ	0,52	1,11
• фатальные	0,22	0,53
• без инвалидности	0,05	0,09
• инвалидизирующие (II-III группы)	0,06	0,11
• инвалидизирующие (I группа)	0,19	0,38
ЭКК	3,27	3,8
ЭКК (фатальные)	0,04	0,04
ЖКТ (нефатальные)	0,83	0,77
ОИМ (всего)	1,18	1,03
ОИМ (фатальные)	0,01	0,01
ИИ — ишемический инсульт; СТЭ — системная тромбоэмболия; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ВЧК — внутричерепные кровоизлияния; ГИ — геморрагические инсульты; ЭКК — экстракраниальное кровотечение; ЖКТ — желудочно-кишечные кровотечения; ОИМ — острый инфаркт миокарда		

Таблица 5. Совокупные затраты в расчёте на 10 000 пациентов

Затраты	Дабигатран	Варфарин
Прямые затраты		
Препараты, руб	3 773 546 684	1 499 660 616
Лечение осложнений, руб	406 801 464	466 208 329
Наблюдение после возникших осложнений, руб	5 931 442 360	6 117 930 706
Итого, руб	10 111 790 509	8 083 799 650
Приращение затрат, руб		2 027 990 859
Непрямые затраты		
Итого, руб	16 228 695 738,20	16 738 936 322,26
Приращение затрат, руб		-510 240 584

Таблица 6. Совокупные затраты в расчёте на одного пациента

Затраты	Дабигатран	Варфарин
Виды затрат	Дабигатран	Варфарин
Прямые затраты		
Препараты, руб	377 355	149 966
Лечение осложнений, руб	40 680	46 621
Наблюдение после возникших осложнений, руб	593 144	611 793
Итого, руб	1 011 179	808 380
Приращение затрат, руб		202 799
Непрямые затраты		
Итого, руб	1 622 869,57	1 673 893,63
Приращение затрат, руб		-51 024,06

Следует отметить, что за счет большей клинической эффективности в моделируемой группе дабигатрана количество «дополнительных» «сохраненных» человеко-лет составило 3 288.

Анализ чувствительности (PSA) показал достаточную стабильность результатов данного фармакоэкономического анализа. Распределение показателей дополнительных лет жизни и приращения затрат показаны на рис. 2.

Заключение

На основании проведенного фармакоэкономического анализа терапевтической стратегии применения дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином при фибрилляции предсердий можно сделать следующие выводы. Совокупные прямые медицинские затраты на проведение профилактики и лечение осложнений при фибрилляции предсердий меньше при лечении варфарином, в то время как непрямые затраты оказываются меньше в случае лечения дабигатраном. Общие затраты на 1 дополнительный год жизни больных с фибрилляцией предсердий при лечении дабигатраном составляют 461 602 руб, таким образом его применение может считаться эффективным в клинико-экономическом аспекте. Включение дабигатрана в медико-экономические стандарты, программу государственного возмещения, а также в формулярные списки стацио-

наров будет способствовать снижению социально-экономического бремени инсульта.

Конфликт интересов

Проведение фармакоэкономического исследования было профинансировано фармацевтической фирмой Boehringer Ingelheim, однако на полученные результаты исследования это не оказало влияния.



Рис. 2. Графическое представление результатов анализа чувствительности (PSA)

Литература

1. Iguchi Y., Kimura K., Shibazaki K., et al. Annual incidence of atrial fibrillation and related factors in adults. *American Journal of Cardiology* 2010; 106(8): 1129-33.
2. Jørgensen H.S., Nakayama H., Reith J., et al. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996; 27(10): 1765-9.
3. McBride D., Brüggemann B., McBride D. Anticoagulation treatment for the reduction of stroke in atrial fibrillation: a cohort study to examine the gap between guidelines and routine medical practice. *Journal of thrombosis and thrombolysis* 2007; 24: 65-72.
4. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.
5. Industry Standard "Clinical and economic studies. General Provisions" 91500.14.0001-2002. Available on: http://rsport.ru/mods/norm_doc/mz163_2002.pdf. Date of access: 02/22/2012. Russian (Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002. Доступно на: http://rsport.ru/mods/norm_doc/mz163_2002.pdf). Дата доступа: 22.02.2012.
6. Roskell N.S., Lip G.Y., Noack H. et al. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: a network meta-analysis and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1106-1115.
7. Epidemiology of stroke. Data Registers. Part one. Available at: <http://medicalarea.ru/index.php?id=207>. Date of access: 02/22/2012. Russian (Эпидемиология инсульта. Данные Регистров. Часть первая. Доступно на: <http://medicalarea.ru/index.php?id=207>. Дата доступа: 22.02.2012).
8. Hylek E.M., Go A.S., Chang Y. et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1019-1026.
9. Gilyarov M.Y. Thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation: factors influencing the risk of their development and efficiency of antithrombotic therapy. Author' abstract for the degree Doctor of Medical Science. Moscow, 2011. Russian (Гиляров М.Ю. Тромбоэмболические осложнения у больных с фибрилляцией предсердий: факторы, влияющие на риск их развития и эффективность анти тромботической терапии. Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук. М., 2011).
10. Zuo H.J., Su J.L., Lin Y. et al. Analysis on long-term compliance of anticoagulation treatment and demands of disease management in patients with atrial fibrillation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010; 90(32):2246-9.
11. Russian Statistical Yearbook 2011. Moscow: Rosstat, 2012. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2011/year/year2011.rar. Date of access: 02/22/2012. Russian (Российский статистический ежегодник 2011. М.: Росстат; 2012. Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2011/year/year2011.rar. Дата доступа: 22.02.2012).
12. Mortality statistics: Metadata 2010. London: Office for National Statistics; 2011. Available at: <http://www.ons.gov.uk/ons/guide-method/user-guidance/health-and-life-events/mortality-metadata.pdf>. Date of access: 02/22/2012.
13. Lloyd-Jones D., Adams R., Brown T., et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update. A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: e46-e215.
14. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867.
15. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V. The problem of stroke in the Russian Federation: the time of action. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova (Moscow)* 2007; 107(6): 4-10. Russian (Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных действий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2007; 107(6): 4-10.
16. Belousov Yu.B., Yavelov I.S., Belousov D.Yu., Afanas'eva E.V. Analysis of the direct costs associated with the use of warfarin in patients with atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2011; 7(5): 561-566. Russian (Белоусов Ю.Б., Явелов И.С., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Анализ прямых затрат ассоциированных с применением варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. РФК 2011; 7(5): 561-566).
17. Lee W., Christensen M., Joshi A., Pashos C. Long-Term Cost of Stroke Subtypes among Medicare Beneficiaries. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23:57-65.
18. General agreement on tariffs in 2011 the Territorial MHI programs for the city of St. Petersburg. Available at: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338. Date of access: 02/22/2012. Russian (Генеральное тарифное соглашение на 2011 год Территориальной программы ОМС по г. Санкт-Петербург. Доступно на: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338. Дата доступа: 22.02.2012).
19. Belousov Yu.B., Belousov D.Yu., Beketov A.S. Clinical and economic analysis of the use of candesartan in elderly patients with hypertension for the prevention of nonfatal stroke. *Consilium medicum* 2009; 3: 22-27. Russian (Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю., Бекетов А.С. Клинико-экономический анализ применения кандесартана у пожилых пациентов с артериальной гипертензией для предотвращения развития нефатального инсульта мозга. Consilium medicum 2009; 3: 22-27).

Поступила 15.02.2012
Принята в печать 20.02.2012

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОМУ ЛЕЧЕНИЮ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГКОЙ И УМЕРЕННОЙ ДЕПРЕССИЕЙ: НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПИРЛИНДОЛОМ В РАНДОМИЗИРОВАННОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Е.В. Строкова*, Е.А. Наумова, Ю.Г. Шварц

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского.
410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Приверженность длительному лечению кардиологических пациентов с легкой и умеренной депрессией: неэффективность антидепрессивной терапии пирлиндолом в рандомизированном исследовании

Е.В. Строкова*, Е.А. Наумова, Ю.Г. Шварц

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. 410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Цель. Определить влияние терапии препаратом пирлиндол на приверженность длительному лечению и качество жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и депрессией легкой и умеренной степени тяжести.

Материал и методы. 61 пациент с сердечно-сосудистыми заболеваниями и депрессией легкой и умеренной степени тяжести по шкале Бека были рандомизированы в две группы. Больным группы вмешательства назначен пирлиндол, а больным группы контроля препарат не назначали. Приверженность терапии сердечно-сосудистых заболеваний и депрессии оценивали через 3 и 6 мес. Также регистрировали нежелательные явления, оценку пациентом своего самочувствия и общую удовлетворенность лечением.

Результаты. Терапию пирлиндолом в течение 1, 3 и 6 мес продолжали, соответственно, 24 (75%), 2 (6%) и 0 пациентов группы вмешательства. Через 3 мес регулярно принимали кардиологические препараты несколько чаще пациенты в группе вмешательства (81% против 72%; $p<0,05$), у этих больных достоверно реже отмечали нежелательные явления (56% и 72%; $p=0,01$) и чаще — улучшение самочувствия (65% и 50%; $p=0,03$). Достоверных различий в регулярности приема больными кардиологических препаратов к концу исследования в группах вмешательства и контроля получено не было.

Заключение. Антидепрессивная терапия препаратом пирлиндол не повлияла на приверженность пациентов длительной терапии и на регулярность приема препаратов у кардиологических пациентов, очевидно, вследствие низкой приверженности пациентов в отношении антидепрессанта.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, приверженность длительному лечению, депрессия, лечение антидепрессантом.

РФК 2012;8(1):45-50

Compliance to long-term treatment of cardiologic patients with mild to moderate depression: ineffectiveness of antidepressive therapy with pirlindol in randomized study

E.V. Strokova*, E.A. Naumova, J.G. Shvarts

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachya 112, Saratov, 410012 Russia

Aim. To evaluate the influence of antidepressant therapy with pirlindol on compliance to the long-term treatment and quality of life in patients with cardiovascular diseases and mild to moderate depression.

Material and methods. 61 patients with cardiovascular diseases and mild to moderate depression (according to Beck depression scale) were randomized into two groups. Patients of intervention group received pirlindol, while patients of control group did not receive this drug. Compliance to cardiovascular and antidepressant treatment were estimated in 3 and 6 months. Adverse reactions and patients self-assessment of their well-being and global satisfaction in treatment were also registered.

Results. 24 (75%), 2 (6%) and 0 patients of intervention group continue pirlindol treatment in 1, 3 and 6 months, respectively. In 3 months of observation patients of intervention group took drugs for cardiovascular diseases more often than these in control group (81% vs 72%, respectively, $p<0,05$), they also less frequently showed adverse reactions (56% vs 72%, respectively, $p=0,01$) and more often — improvement of their well-being (65% vs 50%, respectively, $p=0,03$). Compliance to cardiovascular therapy did not differ significantly in patients of both groups by the end the study.

Conclusion. Antidepressant therapy with pirlindol did not influence compliance to long-term cardiovascular treatment in patients with cardiovascular diseases and mild to moderate depression, apparently because of low compliance to pirlindol therapy.

Key words: cardiovascular diseases, compliance to long-term treatment, depression, antidepressant treatment.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(1):45-50

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

Доказано, что депрессия является независимым фактором риска артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда и инсульта. Депрессия существенно снижает качество жизни кардиологических больных. Выявлено, что сочетание депрессии с ИБС в 2 раза ухудшает социальное функционирование пациентов по сравнению с каждым из этих заболеваний в отдельности [1]. Для пациентов с депрессией характерно снижение приверженности медикаментозной и немедикаментозной терапии. В эффективном лечении хронических заболеваний, к ко-

торым относятся большинство болезней сердечно-сосудистой системы, огромную роль играет комплаинс пациентов, а невыполнение врачебных рекомендаций достоверно снижает выживаемость больных, увеличивает количество госпитализаций и затраты на лечение. Было предложено значительное количество вмешательств, потенциально способных повысить приверженность пациентов длительному лечению, однако исключительно сложный, трудно применимый в повседневной практике характер психологических методик, наиболее эффективных из них, делает широкое внедрение подобных вмешательств малореальным. В подобной ситуации лечение легких и умеренных депрессивных расстройств у пациентов с ИБС могло бы выступить как относительно доступное вмешательство, потенциально способное повысить степень выполнения медицинских рекомендаций. Это представляется актуальным из-за преобладания этой категории аффективных расстройств среди кардиологических боль-

Сведения об авторах:

Строкова Елена Валерьевна — ординатор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Саратовский ГМУ

Наумова Елизавета Александровна — д.м.н., профессор той же кафедры

Шварц Юрий Григорьевич — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

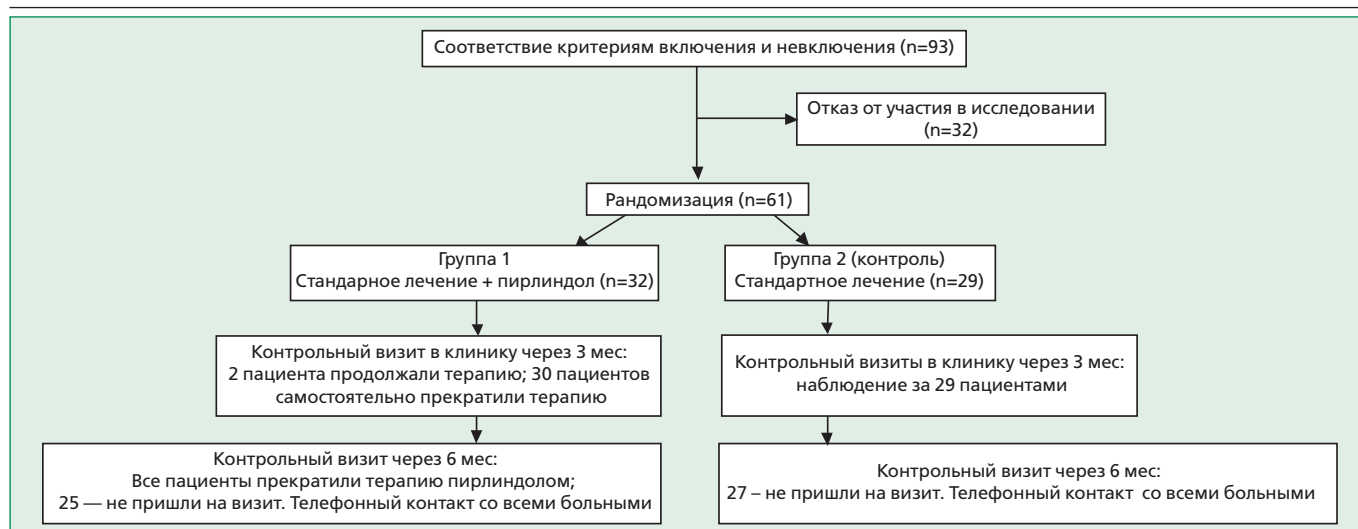


Рисунок 1. Этапы отбора и наблюдения пациентов в рандомизированном исследовании влияния антидепрессивной терапии пирлиндромом на приверженность пациентов лечению

ных. К тому же, по данным мета-анализа [2], лечение депрессии у пациентов, недавно перенесших острый коронарный синдром и страдающих депрессивным расстройством, значительно снижает риск смерти, инфаркта миокарда, повторной реваскуляризации и уменьшает количество госпитализаций.

Цель данного исследования — изучить влияние терапии пирлиндромом на приверженность длительному лечению и показатели качества жизни кардиологических пациентов, страдающих депрессией легкой и умеренной степени тяжести.

Материал и методы

Проведен скрининг среди пациентов старше 18 лет отделения кардиологии клиники медицинского университета, находившихся на стационарном лечении по поводу различных сердечно-сосудистых заболеваний с января по март 2010 г.

На этапе скрининга при помощи госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) выявлялись пациенты с наличием симптомов депрессии [3]. Если по данным этой шкалы у пациента было более 8 баллов, что соответствовало субклинически выраженным симптомам депрессии, или более 10 (клиническая депрессия), то проводилось анкетирование с использованием опросника Бека, позволяющего детальнее определить степень выраженности выявленного депрессивного расстройства [4]. В исследование включались пациенты с депрессией легкой или умеренной степени тяжести (выраженность депрессии в формализованной оценке не менее 10 баллов и не более 29 баллов по шкале депрессии Бека [4]). Критериями исключения являлись любые другие серьезные заболевания, которые могут повлиять на продолжительность жизни пациента или прием исследуемого препарата.

Все пациенты подписали информированное со-

гласие на участие в данном исследовании. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского.

В качестве антидепрессивной терапии был выбран пирлиндол (Пиразидол, Мастерлек, Россия). Этот препарат не обладает кардиотоксичностью. Улучшение когнитивных функций делает применение пирлиндром у пожилых пациентов с сопутствующей соматической патологией не только возможным, но и желательным. Пирлиндол рекомендован для применения в общепрактической сети [5]. Препарат на время исследования был предоставлен пациентам компанией-производителем.

Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы с использованием рандомизационной таблицы, генерированной в программе Statistica 6.0, на 2 группы. Рандомизацию производил врач-исследователь, а препарат на руки пациенту выдавал лечащий врач. В группе вмешательства (группа 1) дополнительно к проводимой терапии был назначен пирлиндол (Пиразидол, Мастерлек, Россия), а в группе контроля (группа 2) проводимая терапия оставалась без изменений.

Доза препарата подбиралась индивидуально, с достижением целевой дозы от 100 до 200 мг/сут [6]. В момент выписки со всеми пациентами проводилась беседа о наличии у них изменений в психо-эмоциональной сфере, необходимости консультации с психотерапевтом и соответствующей терапии, а пациентам группы лечения также выдавались 4 упаковки пирлиндром по 50 табл в дозировке 50 мг. Далее, на протяжении всего исследования, назначенный препарат предоставлялся пациентам на визитах бесплатно.

Контрольные визиты пациентов проводились через 3 и 6 мес после выписки, а также при необходимости корректировки дозы антидепрессанта. На каждом ви-

зите оценивались соблюдение пациентом рекомендаций по терапии сердечно-сосудистых заболеваний и ее регулярность, нежелательные явления, субъективная оценка пациентом своего самочувствия, общая удовлетворенность лечением.

Оценка приверженности кардиальной терапии определялась двумя способами: на основании ответа пациента на прямые вопросы о продолжении приема препаратов, назначенных ему в клинике, и на основании сопоставления терапии, назначенной в клинике на момент выписки, и того лечения, которое пациент получал к моменту опроса. Под удовлетворительной приверженностью терапии понимался прием 80% и более от препаратов, назначенных ему в клинике [7].

Регулярность терапии оценивали на основании ответов пациента на вопросы о регулярности приема препаратов и о пропуске очередных доз всех назначенных медикаментов. Помимо этого проводили учет выданного и возвращенного количества таблеток препарата.

Учитывалась **частота неблагоприятных событий**, под которыми понимались гипертонические кризы, повторные госпитализации, эпизоды нестабильной стенокардии, обострение других хронических заболеваний и т.п.

Оценивалось самочувствие больного, причем в нашем исследовании речь шла именно о **субъективной** оценке пациентом своего самочувствия.

Общая удовлетворенность пациента лечением (т.е. его субъективная оценка проводимой терапии) оценивалась на основании ответа пациента на вопрос «Довольны ли Вы своим лечением в целом?». При ответе на вопрос пациент мог выбрать один из 3 возможных вариантов: «Да, полностью», «Да, частично», «Нет». При анализе результатов первый ответ пациента, однозначно положительно оценивающий лечение, рассматривался как «правильный» (т.е. положительный), а два других варианта ответа считались «проблемными» (т.е. с негативной оценкой пациента) [7]. Подобным же образом оценивались самочувствие пациента, представление о депрессии, вера в успех лечения.

На визитах также фиксировались произошедшие изменения в личной жизни пациента, побочные эффекты от проводимой терапии, мнение пациента о принимаемых препаратах.

Регистрировались такие клинические критерии, как эффективность и безопасность проводимой терапии: частота пульса, артериальное давление, физикальные данные, электрокардиография, степень депрессии по шкале Бека.

С помощью однофакторного анализа и критерия хи-квадрат оценивалась возможная связь между терапией пирлиндолом и приверженностью пациента терапии, а также его субъективной оценкой своего состояния на настоящий момент времени. Обработка данных про-

водилась при помощи статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США).

В случае неявки пациента на визит даже после повторного приглашения пациентов опрашивали по телефону. Через 6 мес после выписки из стационара помимо прежних вопросов всем пациентам задавали вопрос о субъективной оценке эмоционального состояния, убеждении по поводу лечения депрессии, а пациентам группы вмешательства — о причинах прекращения терапии антидепрессантом.

Результаты

Критериям включения соответствовали 93 пациента. В исследовании препарата согласился принять участие 61 пациент (возраст от 29 до 87 лет). 32 пациента составили группу вмешательства, 29 — группу контроля.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту и сопутствующей патологии (табл. 1). Препараты, назначенные пациентам после выписки, приведены в табл. 2.

На контрольном визите через 3 мес после выписки из стационара выяснилось, что терапию пирлиндолом в течение первого мес продолжали 75% пациентов (24 чел) группы вмешательства (остальные после выписки из стационара прием прекратили). Только 6% пациентов (2 чел) продолжили терапию данным антидепрессантом в течение второго мес. Из группы контроля ни один пациент не обратился за специализированной психологической помощью и не начал прием антидепрессантов. По результатам анкетирования, уменьшения выраженности депрессивного расстройства в исследуемых группах через 3 мес после начала исследования отмечено не было.

Через 3 мес после выписки из стационара ни один пациент не указал на прекращение приема кардиологических препаратов, но регулярно их принимали несколько чаще пациенты в группе вмешательства (81% против 72%, соответственно; $p < 0,05$). Существенные изменения в здоровье пациентов в виде повторных госпитализаций и гипертонических кризов чаще имели место в группе контроля (72% и 56%, соответственно; $p = 0,01$). Общее самочувствие: физическое и эмоциональное состояние субъективно улучшилось у 65% пациентов группы вмешательства и только у 50% группы контроля ($p = 0,03$) (табл. 3).

На визит через 6 мес после выписки из стационара не явились 25 пациентов из группы вмешательства и 27 пациентов из группы контроля. К этому моменту все пациенты группы вмешательства самостоятельно прекратили прием пирлиндолола. Препараты, прием которых пациенты прекратили через 6 мес после выписки из стационара, представлены в табл. 4. Как видно из нее, попытка проведения терапии депрессии легкой и сред-

Таблица 1. Характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании

Параметр		Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=29)
Пол	Женский	18 (56,7%)	19 (64,5%)
	Мужской	14 (43,3%)	10 (35,5%)
Возраст	Не достигшие пенсионного возраста	11 (33,3%)	8 (25,8%)
	Достигшие пенсионного возраста	21 (66,7%)	22 (74,2%)
Госпитализация	Экстренно	8 (23,3%)	8 (29%)
	В плановом порядке	25 (76,7%)	21 (71%)
Причина госпитализации	Острый инфаркт миокарда	2 (6,7%)	1 (3,2%)
	Нестабильная стенокардия	16 (50%)	18 (61,3%)
	ХИБС: нарушения ритма	4 (13,3%)	0
	ХИБС: сердечная недостаточность	8 (23,3%)	8 (29%)
	Артериальная гипертония	2 (6,7%)	2 (6,5%)
Сопутствующая патология:	Артериальная гипертония	32 (100%)	29 (100%)
	Стабильная стенокардия	16 (50%)	18 (61,3%)
	Инфаркт миокарда в анамнезе	13 (40%)	12 (41,9%)
	Фибрилляция предсердий	8 (23,3%)	4 (12,9%)
	ОНМК в анамнезе	3 (10%)	5 (16,1%)
	Остеохондроз	24 (73,3%)	23 (80,6%)
	Сахарный диабет	14 (43,3%)	13 (45,2%)
	Заболевания почек и мочевыводящих путей	11 (33,3%)	14 (48,4%)
	Заболевания органов дыхания	9 (26,7%)	7 (22,6%)
	Заболевания ЖКТ	20 (63,3%)	19 (64,5%)
	Другие заболевания	9 (26,7%)	9 (32,3%)

Данные представлены в виде n (%); ОНМК=острое нарушение мозгового кровообращения, ЖКТ=желудочно-кишечный тракт

Таблица 2. Назначения, сделанные пациентам при выписке из стационара

Препараты	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=29)
Дезагреганты	30 (93,8%)	28 (96,6%)
Нитраты	18 (56,3%)	15 (51,7%)
Диуретики	22 (68,8%)	24 (82,8%)
Бета-адреноблокаторы	24 (75%)	24 (82,8%)
Ингибиторы АПФ	32 (100%)	27 (93,1%)
Антагонисты кальция	8 (25%)	16 (55,2%)*
Статины	32 (100%)	29 (100%)
Антиаритмики	2 (6,25%)	3 (10,4%)

* $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы; данные представлены в виде n (%)

ней степени тяжести антидепрессантом пирлиндолом не повлияла на приверженность пациентов длительному курсу лечения.

При опросе пациентов группы вмешательства через 6 мес после выписки из стационара среди причин прекращения приема антидепрессанта в 13 (44,4%) случаях называлось нежелание приобретать препарат после окончания бесплатных упаковок, в 6 (22,2%) – опрошенные самостоятельно решили не принимать препарат, поскольку, по их мнению, количество назначенных препаратов и без того было большим, также

6 (22,2%) пациентов утверждали, что никакого препарата им при выписке не выдавали, а 4 (11,1%) пациентам группы вмешательства антидепрессант был отменен врачом амбулаторного звена.

Желание продолжить антидепрессивную терапию через 6 мес выразили лишь 8 (28%) респондентов из группы вмешательства.

Поскольку различия в субъективной оценке своего эмоционального состояния и убеждениях в отношении антидепрессивной терапии у респондентов из групп вмешательства и контроля через 6 мес были недостоверны, данные двух групп объединили. При выяснении субъективной оценки своего эмоционального состояния пациентами обнаружилось, что 28 (46,4%) пациентов из всей выборки находят у себя проявления депрессии или тревоги. При этом лишь 8 (12,5%) считают депрессию чем-то неудобным для человека (смущающим), страдающего ею.

Лишь 11 (18%) опрошенных обсуждали свое эмоциональное состояние, настроение с лечащим врачом, а 22 (36%) респондентов и не хотели бы иметь больше возможностей обсуждать свои ощущения со своим врачом. 33 (54%) пациента считали, что врач может помочь пациенту справиться с депрессией, в то время как в помощь от депрессии медикаментозных препаратов верят лишь 17 (29%) опрошенных. Удовлетворены в целом получаемым лечением через 6 мес, по резуль-

Таблица 3. Результаты опроса пациентов через 3 мес после выписки из стационара

Параметр	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=29)
Продолжение приема пиразидола	24 (75%)	0
Покупки пиразидола	2 (6,3%)	0
Замена на антидепрессант	2 (6,3%)	0
Отмечали побочные эффекты	0	0
Продолжали прием других назначенных препаратов	32 (100%)	29 (100%)
Принимали другие препараты регулярно	26 (81,3%)	21 (72,4%)*
Не пропускали прием других препаратов	20 (62,5%)	20 (68,9%)
Происходили изменения в личной жизни	8 (25%)	5 (17,2%)
Происходили изменения в здоровье	18 (56,3%)	21 (72,4%)*
Улучшилось физическое состояние	16 (50%)	19 (65,5%)*
Улучшилось эмоциональное состояние	16 (50%)	19 (65,5%)*
Удовлетворены лечением в настоящее время	14 (43,8%)	12 (41,4%)

* $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы; данные представлены в виде n (%)

Таблица 4. Продолжение терапии пациентами через 6 мес после выписки из стационара

Препараты, прием которых пациенты прекратили	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=29)
Дезагреганты	2 (6,7%)	3 (10,3%)
Нитраты	0	6 (20,7%)*
Диуретики	4 (12,5%)	6 (20,7%)*
Бета-адреноблокаторы	2 (6,3%)	3 (6,9%)
Ингибиторы АПФ	0	0
Антагонисты кальция	2 (6,3%)	8 (31%)*
Статины	16 (50%)	12 (41,4%)

* $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы; данные представлены в виде n (%)

татам опроса, 37 (60,7%) пациентов, при этом отмечали улучшение самочувствия 45 (75%), а улучшение настроения — только 28 (46,4%) пациентов.

Обсуждение

Безопасность и эффективность антидепрессивной терапии пирлиндролом неоднократно подтверждалась в различных зарубежных и отечественных исследованиях, в том числе, и среди пациентов с кардиальной патологией [6,9]. Однако попытка терапии депрессий легкой и умеренной степеней тяжести у пациентов с сер-

дечно-сосудистыми заболеваниями антидепрессантом пирлиндол как вмешательства, направленного на повышение приверженности этих пациентов к лечению препаратами кардиологического профиля ранее не производилась, в связи с чем опыта применения с этой целью антидепрессантов вообще, и пирлиндола в частности, нет. Считается, что для эффективной антидепрессивной терапии требуется лечение в течение 4-6 мес (минимум) [5,6,9]. В нашем исследовании в течение 1 мес антидепрессивную терапию продолжили 24 (75%) пациента, в течение 2 мес — 2 (6%). Следует отметить, что отсутствие приверженности лечению антидепрессантом едва ли можно объяснить недостаточной квалификацией организаторов программы, поскольку та же группа сотрудников параллельно проводила другие исследования, и в этих случаях пациенты относительно регулярно являлись на визиты.

Есть основания полагать, что данное вмешательство, очевидно, было неэффективным в отношении приверженности лечению кардиологическими препаратами именно из-за невозможности повлиять на депрессию вследствие раннего прекращения приема антидепрессанта, ведь даже месяц регулярного приема пирлиндола обнаружил некоторое положительное влияние (увеличение регулярности приема, уменьшение числа серьезных нежелательных явлений, субъективное улучшение общего самочувствия).

Депрессия может приводить к ощущению безнадежности и неверия в эффективность любой терапии ИБС, поскольку при депрессии ослабляется внимание, может повышаться чувствительность к побочным эффектам препаратов [10], что, несомненно, снижает комплаентность пациента в отношении любых лекарственных препаратов. Низкая приверженность лечению антидепрессантами отмечалась и другими авторами [1,2,5], причем подчеркивалось, что в случае лечения у психиатров и психологов комплаенс пациента выше, чем в случае лечения у специалистов другого профиля [5,11]. Причина этого — именно отношение пациентов к антидепрессивной терапии: большинство пациентов считают, что прием подобных препаратов необходим только лицам, страдающим психиатрической патологией, и так как у них таких заболеваний нет, то и в приеме подобных средств необходимости нет. А ведь именно представления пациента в отношении необходимости лечения в значительной степени определяют его приверженность рекомендованной терапии согласно когнитивным моделям поведения (социально-когнитивная теория, убеждения пациента в отношении здоровья) [12-14].

Неверие в возможность медицинской помощи при депрессивном расстройстве более чем половины опрошенных и нежелание обсуждать свое эмоциональное состояние с врачом в 36% случаев, может быть отча-

сти связано с представлением о депрессии как о социально-психологическом явлении, а не медицинском.

Что касается безопасности антидепрессантов, то, несмотря на тревожные сведения эпидемиологических исследований, данные клинических испытаний свидетельствуют о положительной роли лечения депрессии, в том числе и в отношении исходов кардиального заболевания [2, 10].

Заключение

Таким образом, антидепрессивная терапия препаратом пирлиндол не повлияла на приверженность пациентов длительной терапии и на регулярность приема препаратов у кардиологических пациентов с умеренной депрессией по причине низкой комплаентно-

сти в отношении антидепрессантов и, как следствие, неэффективности данной терапии.

Распространенность тревожно-депрессивных расстройств в кардиологической практике и ее крайне отрицательное влияние не только на приверженность пациентов терапии, но и на прогноз больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, вероятно, требует более целостного подхода к лечению психо-эмоциональных нарушений у данной категории пациентов. Очевидно, необходимы вмешательства, с одной стороны объясняющие пациентам суть такого состояния, как депрессия, его особый вред в комбинации с соматической патологией наряду, а с другой — более активное продвижение антидепрессивных медикаментов для адекватной и длительной терапии аффективных нарушений у пациентов кардиологического профиля.

Литература

1. Ushkalova E.A., Ushkalova A.V. Efficacy and safety of antidepressants in cardiac patients. *Prakticheskaya Angiologiya* 2006;3:28-32. Russian (Ушкалова Е.А., Ушкалова А.В. Эффективность и безопасность антидепрессантов у кардиологических больных. *Практическая Ангиология* 2006;3:28-32).
2. Mazza M., Lotrionte M., Biondi-Zoccai G. Selective serotonin reuptake inhibitors provide significant lower re-hospitalization rates in patients recovering from acute coronary syndromes: evidence from a meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2010;24(12):85-92.
3. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *ACTA Psychiatrica Scandinavica* 1983;67:361-370.
4. Beck A.T., Ward C., Mendelson M. Beck Depression Inventory (BDI). *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-571.
5. Smulevich A.B., Syrkin A.L., Drobizhev M.Yu., Ivanov S.V. *Psycho cardiology*. M.: Meditsinskoe Informatsionnoe Aгенstvo; 2005. Russian (Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробизhev М.Ю., Иванов С.В. *Психокардиология*. М.: Медицинское информационное агентство; 2005).
6. Rayskiy V.A. Psychotropic drugs in the clinic of internal medicine. M.: Meditsina; 1988. Russian (Райский В.А. Психотропные средства в клинике внутренних болезней. М.: Медицина; 1988).
7. Nemeroff C.B. Evolutionary trends in the pharmacotherapeutic management of depression. *J Clin Psychiatry* 1994;55:3-15.
8. Naumova E.A., Shvarts Yu.G. Outpatient treatment of arterial hypertension. Physicians with a purpose and the real consumption of antihypertensive drugs. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2000;4:19-21. Russian (Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Амбулаторное лечение артериальной гипертонии. Мнения врачей, назначения и реальное потребление антигипертензивных препаратов. *Клиническая Фармакология и Терапия* 2000;4:19-21).
9. De Wilde J.E., Geerts S., Van Dorpe J. A double-blind randomized placebo-controlled study of the efficacy and safety of pirlindole, a reversible monoamine oxidase A inhibitor, in the treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:404-410.
10. Pogossova G.V. Depression in patients with coronary artery disease and new possibilities of treatment. *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya* 2000;2:23-26. Russian (Пороцова Г.В. Депрессия у больных ишемической болезнью сердца и новые возможности ее лечения. *Психиатрия и Психофармакотерапия* 2000;2:23-26).
11. Mikhaylova N.M., Siryachenko T.M. The practice of outpatient therapy with antidepressants. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2005;13(10):693-699. Russian (Михайлова Н.М., Сиряченко Т.М. Практика амбулаторной терапии антидепрессантами. *Русский Медицинский Журнал* 2005;13(10):693-699).
12. Adherence to long-term therapies. Evidence to action. Geneva: WHO; 2003. P.3-39, 65-71.
13. Aikens J.E., Nease D.E.Jr. Adherence to Maintenance-Phase Antidepressant Medication as a Function of Patient Beliefs About Medication. *Annals of Family Medicine* 2005;3:23-30.
14. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353(5): 487-497.

Поступила 10.11.2011

Принята в печать 23.12.2011

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ИЗОЛИРОВАННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Е.С. Мазур^{1*}, В.В. Мазур¹, Д.Ю. Платонов^{1,2}, Д.В. Килейников¹, Т.Ю. Тимешова¹

¹ Тверская Государственная Медицинская Академия. 170100, Тверь, ул. Советская, 4

² Областная клиническая больница, 170036, Тверь, Петербургское шоссе, 105

Клинико-функциональные особенности больных изолированной систолической артериальной гипертензией

Е.С. Мазур^{1*}, В.В. Мазур¹, Д.Ю. Платонов^{1,2}, Д.В. Килейников¹, Т.Ю. Тимешова¹

¹ Тверская Государственная Медицинская Академия. 170100, Тверь, ул. Советская, 4

² Областная клиническая больница, 170036, Тверь, Петербургское шоссе, 105

Цель. Сравнить состояние сосудодвигательной функции эндотелия, эластические свойства аорты и особенности ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) у больных изолированной систолической (ИСАГ) и систоло-диастолической (СДАГ) артериальной гипертензией.

Материал и методы. Эхокардиографическое исследование, определение эластических свойств аорты и состояния сосудодвигательной функции эндотелия проведено 24 больными ИСАГ и 52 больными СДАГ. Средний возраст больных ИСАГ составил 72,6 лет, СДАГ — 58,0 лет, а средняя длительность заболевания — соответственно, 24,8 и 12,8 лет. Возраст, в котором впервые было выявлено повышение артериального давления, между группами практически не различался.

Результаты. Коэффициент податливости аорты у больных ИСАГ был в шесть раз меньше, чем у больных СДАГ (1,00 против 6,36 мм²/мм рт.ст.), а коэффициент вазодилатации, отражающий способность сосудов к расширению в ответ на ускорение кровотока, меньше на 35% (10,9 против 16,8 усл. ед.). Больные обеих групп не различались по толщине межжелудочковой перегородки (14,8 против 14,3 мм) и состоянию глобальной систолической функции ЛЖ (фракция выброса ЛЖ 59,9 против 60,4%), однако толщина задней стенки ЛЖ у больных ИСАГ в среднем была на 3,0 мм меньше, чем у больных СДАГ, а амплитуда систолического смещения фиброзного кольца ЛЖ, отражающая состояние его продольной систолической функции, — на 0,9 см больше.

Заключение. Для больных ИСАГ характерны пожилой возраст, высокая жесткость аорты, асимметричная гипертрофия ЛЖ и нарушение его продольной систолической функции.

Ключевые слова: изолированная систолическая артериальная гипертензия, эластические свойства аорты, гипертрофия левого желудочка.

РФК 2012;8(1):51-56

Clinical and functional features of patients with isolated systolic hypertension

E.S. Mazur^{1*}, V.V. Mazur¹, D.Yu. Platonov^{1,2}, D.V. Kileynikov¹, T.Yu. Timishova¹

¹ Tver State Medical Academy. Sovetskaya ul. 4, Tver, 170100 Russia

² Tver Regional Hospital. St. Petersburg shosse 105, Tver, 170036 Russia

Aim. To compare vasomotor endothelial function, aortic elastic properties and characteristics of left ventricular (LV) remodeling in patients with isolated systolic (ISHT) and systolo-diastolic (SDHT) hypertension.

Material and methods. Echocardiography, assessment of aorta elastic properties and endothelial vasomotor function were performed in 24 ISHT patients (mean age 73.6 years, mean disease duration 24.8 years) and 52 SDHT patients (mean age 58.0 years, mean disease duration 12.8 years). The age of hypertension onset did not differ significantly in patients of both groups.

Results. Aorta elastic coefficient in ISHT patients was 6 times lower than this in SDHT patients (1.00 vs 6.36 mm²/mm Hg, respectively), and vasodilation coefficient (which reflects an ability of vessels to expanding in response to blood flow acceleration) less on 35% (10.9 vs 16.8 standard units, respectively). Patients of ISHT and SDHT groups did not differ in thickness of the interventricular septum (14.8 vs 14.3 mm, respectively), and LV ejection fraction (59.9 vs 60.4%, respectively). However, LV posterior wall thickness in ISHT patients was 3.0 mm less than this in SDHT patients, as well as amplitude of systolic displacement of LV fibrous ring (which reflects LV longitudinal systolic function) was 0.9 cm bigger, respectively.

Conclusion. Elderly age, aorta high stiffness, asymmetric LV hypertrophy and impaired LV longitudinal systolic function are typical clinical and functional features of ISHT patients.

Key words: isolated systolic hypertension, aorta elastic properties, left ventricular hypertrophy.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(1):51-56

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): esmazur@pochta.ru

В подавляющем большинстве случаев артериальная гипертензия (АГ) проявляется повышением как систолического, так и диастолического артериального давления (АД). Исключение составляет изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ), для которой характерно стойкое повышение систолического давления (САД) при нормальном уровне диастолического (ДАД).

Сведения об авторах:

Мазур Евгений Станиславович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и профессиональных болезней, Тверская ГМА

Мазур Вера Вячеславовна — д.м.н., профессор той же кафедры

Платонов Дмитрий Юрьевич — к.м.н., доцент той же кафедры; заведующий кардиологическим отделением Областной клинической больницы

Килейников Денис Васильевич — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Тверская ГМА

Тимешова Татьяна Юрьевна — аспирант кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней, Тверская ГМА

Изолированное повышение САД может быть обусловлено увеличением ударного и/или минутного объема крови при аортальной недостаточности, тиреотоксикозе, тяжелых анемиях [1]. Таков же, по всей видимости, механизм изолированного повышения САД у молодых людей с признаками гиперактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы [2]. Другой механизм изолированного повышения САД связан с уменьшением эластичности аорты, например, из-за нарушения фосфорно-кальциевого обмена у больных, получающих лечение программным гемодиализом [3].

Однако термином ИСАГ принято обозначать те случаи изолированного повышения САД, которые отмечаются преимущественно у пожилых людей и связаны, по всей видимости, с возрастными изменениями эластических свойств аорты [1]. В настоящее время ИСАГ рассматривается как своеобразный вариант эссенциальной гипертензии [4], поскольку ее этиология остается неизвестной.

Долгое время ИСАГ считалась относительно «доброкачественным» состоянием, связанным с естественными возрастными изменениями в организме. Отношение к ИСАГ коренным образом изменили результаты ряда исследований, показавшие, что изолированное повышение САД увеличивает риск осложнений в той же степени, что и «обычная» систоло-диастолическая АГ (СДАГ) [4,5]. Следствием этого стал рост числа работ, посвященных изучению ИСАГ и в частности — выявлению особенностей ее патогенеза [6,7]. Однако на сегодняшний день вопросов, связанных с ИСАГ, пожалуй, больше, чем ответов на них. Не ясно, в частности, развивается ли ИСАГ исходно, как гипертония с изолированным повышением САД, или же это результат трансформации СДАГ в изолированную систолическую [8].

С учетом вышеизложенного представляется актуальным продолжение исследований, направленных на изучение клинико-функциональных особенностей ИСАГ, в частности состояния сосудодвигательной функции эндотелия, эластических свойств аорты и ремоделирования левого желудочка, что и явилось целью настоящей работы.

Материал и методы

Обследованы 76 больных эссенциальной АГ (33 мужчины и 43 женщины), у 24 из которых в соответствии с критериями Национальных рекомендаций [4] была диагностирована ИСАГ, у остальных — СДАГ.

Всем больным проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) и эхокардиографическое исследование по протоколу ASE [9], дополненному определением амплитуды систолического смещения фиброзного кольца (АССФК) в области свободной стенки правого желудочка (ПЖ), межжелудочковой перегородки (МЖП), передней (ПСЛЖ), боковой (БСЛЖ) и задней (ЗСЛЖ) стенок левого желудочка.

Исходя из данных о величине ударного объема (УО), частоте сердечных сокращений (ЧСС), уровне САД и ДАД рассчитывались показатели центральной гемодинамики: среднее гемодинамическое давление (СГД=ДАД+ $\frac{1}{3}$ (САД-ДАД)), сердечный индекс (СИ=УО×ЧСС/ППТ, где ППТ — площадь поверхности тела, рассчитанная по формуле Дю Буа) и удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС=СГД/СИ).

Для оценки эластических свойств аорты рассчитывался коэффициент податливости аорты (КПА):

$$КПА = 100\pi D_D \frac{D_S - D_D}{САД - ДАД},$$

где D_S и D_D — систолический и диастолический диаметры аорты, измеренные в парастеральной по-

зиции по длинной оси левого желудочка на 2 см дистальнее аортального клапана.

Изучение сосудодвигательной функции эндотелия проводилось по методу D.S. Celermajer и соавт. [10]. Для этого с помощью линейного датчика лоцировалась плечевая артерия в продольном сечении на 2–15 см выше локтевого сгиба. Диаметр сосуда (D_0) измерялся в В-режиме, скорость кровотока (V_0) — в режиме импульсного доплера. Затем в наложенной на предплечье манжете сфигмоманометра давление нагнеталось до уровня, превышающего величину САД на 50 мм рт.ст., что обеспечивало прекращение кровотока в плечевой артерии. Через 5 мин воздух из манжеты выпускался, и сразу же измерялась реактивная скорость кровотока (V_1), а через минуту — изменившийся в ответ на прирост скорости кровотока диаметр плечевой артерии (D_1).

На основании полученных данных рассчитывалось напряжение сдвига на эндотелии в исходном состоянии (τ_0) и при ускорении кровотока (τ_1) в пробе с реактивной гиперемией:

$$\tau_0 = 4\mu \times \frac{V_0}{D_0}, \quad \tau_1 = 4\mu \times \frac{V_1}{D_1},$$

где μ — вязкость крови, которая принималась равной 0,05 Пз.

Состояние сосудодвигательной функции эндотелия оценивалось по величине коэффициента вазодилатации

$$КВД = \frac{D_1 - D_0}{\tau_1 - \tau_0},$$

который отражает способность плечевой артерии к дилатации в ответ на изменение напряжения сдвига на эндотелии и считается наиболее информативным показателем состояния сосудодвигательной функции эндотелия.

Для количественных признаков рассчитывалось среднее значение (М), для качественных — выборочная доля (Р); в обоих случаях определялся 95% доверительный интервал (95% ДИ). В случае нормального распределения количественного признака статистическая значимость различий выборочных средних определялась по t-критерию Стьюдента для несвязанных вариантов, в противном случае — по критерию Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязи между количественными признаками использовался линейный регрессионный и корреляционный анализ. В случае нормального распределения признаков рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона, в противном случае — коэффициент корреляции рангов Спирмена. Межгрупповые различия и корреляционные связи считались статистически значимыми при вероятности ошибочного отклонения нулевой гипотезы менее 5% ($p < 0,05$).

Таблица 1. Основные характеристики обследованных больных

Признак	Группа больных	
	СДАГ (n=52)	ИСАГ (n=24)
Доля женщин, %	44,2 (30,7–57,7)*	83,3 (64,1–93,3)*
Возраст, лет	58,0 (56,0–60,0)*	72,6 (68,9–76,3)*
Возраст выявления АГ	45,2 (40,7–49,7)	47,8 (40,7–54,9)
САД, мм рт.ст.	138,7 (134,5–142,9)*	145,4 (140,8–150,0)*
ДАД, мм рт.ст.	84,0 (80,8–87,2)*	68,0 (64,7–71,3)*
ЧСС, мин ⁻¹	74,4 (71,4–77,4)*	66,8 (61,3–72,3)*
ТМЖП, см	1,43 (1,38–1,48)	1,48 (1,43–1,53)
ТЗСЛЖ, см	1,36 (1,30–1,41)*	1,06 (1,00–1,12)*
КДРЛЖ, см	4,66 (4,60–4,71)	4,59 (4,49–4,68)
ТМЖП/ТЗСЛЖ	1,06 (1,03–1,10)*	1,41 (1,33–1,50)*
ММЛЖ, г	328,3 (313,0–343,6)*	280,0 (263,1–296,9)*
ФВ, %	60,4 (59,4–61,4)	59,9 (59,4–60,4)
СИ, л/мин/м ²	2,534 (2,356–2,712)	2,407 (2,208–2,606)
АССФКПЖ, см	2,46 (2,38–2,50)	2,46 (2,38–2,54)
НДФЛЖ, %	100 (86,2–100)*	76,9 (64,8–88,1)*
УПСС, усл. Ед	44,8 (41,3–48,3)	42,6 (37,8–47,4)
КВД, усл. ед.	16,8 (13,4–20,2)*	10,9 (8,0–13,8)*
КПА, мм ² /мм рт.ст.	6,36 (5,37–7,35)*	1,00 (0,60–1,40)*

* $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы. Данные представлены в виде М или Р (95% ДИ)

Результаты

Средний возраст больных ИСАГ составил 72,6 (95% ДИ 68,9–76,3) лет, СДАГ – 58,0 (56,0–60,0) лет. Возраст, в котором впервые было выявлено повышение

АД, между группами практически не различался: 47,8 (40,7–54,9) лет в группе ИСАГ и 45,2 (40,7–49,7) лет в группе СДАГ. Таким образом, средняя длительность заболевания при ИСАГ (24,8 лет) превышала таковую при СДАГ (12,8 лет) почти вдвое.

Как следует из представленных в табл. 1 данных, в группе больных СДАГ мужчин и женщин было примерно поровну, в то время как среди больных ИСАГ женщины составляли подавляющее большинство. Больные ИСАГ в среднем были на 14,6 (10,8–18,4) года старше больных СДАГ, однако возраст, в котором было выявлено стойкое повышение АД, у больных ИСАГ и СДАГ практически не различался.

Среднесуточный уровень САД в сравниваемых группах был сопоставим (рис. 1А), однако, как и следовало ожидать, среднесуточный уровень ДАД у больных ИСАГ оказался на 16,0 (10,9–21,1) мм рт.ст. ниже, чем у больных СДАГ (рис. 2А).

Аналогичные соотношения получены и для толщины стенок левого желудочка: при сопоставимой толщине МЖП (рис. 1Б), толщина ЗСЛЖ у больных ИСАГ была на 0,30 (0,21–0,38) см меньше, чем у больных СДАГ (рис. 2Б). Вследствие этого, во-первых, масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у больных ИСАГ в среднем оказалась на 48,3 (23,2–73,4) г меньше, чем у больных СДАГ, во-вторых, индекс асимметрии (отношение толщины МЖП к толщине ЗСЛЖ) у больных СДАГ был близок к единице, а у больных ИСАГ приближался к 1,5.

Асимметричная гипертрофия левого желудочка (индекс асимметрии больше 1,3) выявлена у 3,8% (1,1–13,0) больных СДАГ и у 79,2% (59,5–90,8) больных ИСАГ. Таким образом, для больных СДАГ оказалась характерна симметричная, а для больных ИСАГ – асимметричная ГЛЖ. Более того, у больных ИСАГ в 91,7%

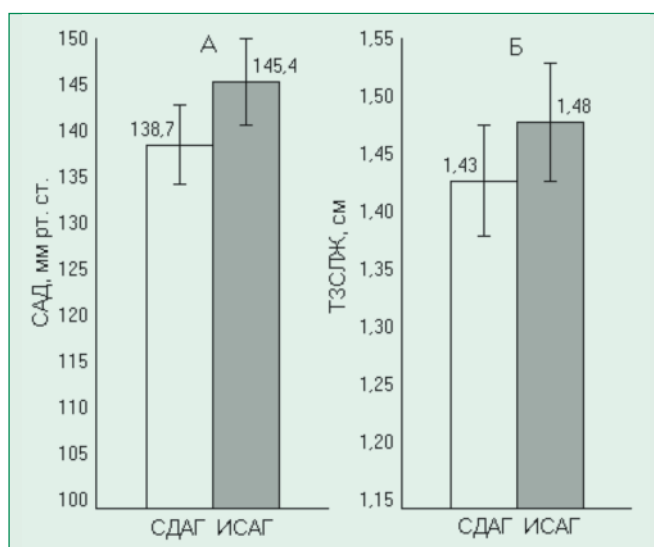


Рис. 1. Соотношение уровня систолического артериального давления и толщины межжелудочковой перегородки у больных ИСАГ и СДАГ

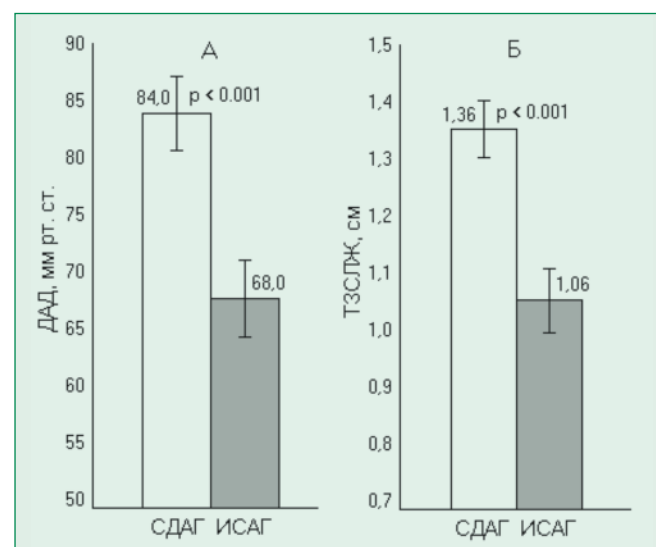


Рис. 2. Соотношение уровня диастолического артериального давления и толщины задней стенки левого желудочка у больных ИСАГ и СДАГ

Таблица 2. Факторы риска и коэффициент податливости аорты (мм²/мм рт.ст.)

Фактор риска	Группа	КПА	
		СДАГ	ИСАГ
Мужской пол	Фактора риска нет	5,57 (4,45–6,69)	0,90 (0,47–1,33)*
	Фактор риска есть	6,98 (5,37–8,59)	1,48 (0,10–3,06)*
Гиперхолестеринемия	Фактора риска нет	5,27 (3,77–6,77)	0,70 (0,22–1,62)*
	Фактор риска есть	6,78 (5,57–7,99)	1,02 (0,59–1,45)*
Ожирение	Фактора риска нет	6,76 (4,50–9,02)	0,88 (0,43–1,33)*
	Фактор риска есть	6,23 (5,07–7,39)	1,30 (0,03–2,57)*
Курение	Фактора риска нет	6,46 (5,48–7,44)	1,00 (0,60–1,40)*
	Фактор риска есть	6,02 (2,67–9,37)	–

* $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем в группе СДАГ. Данные представлены в виде М или Р (95% ДИ)

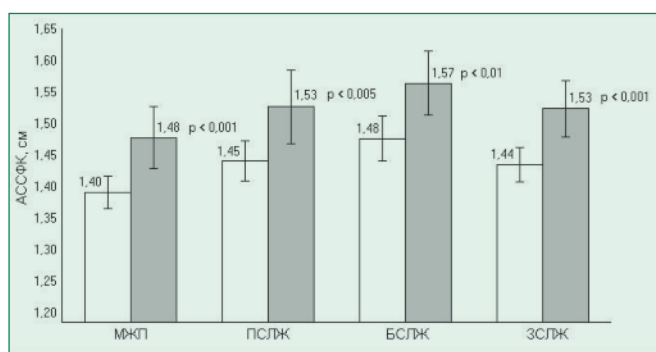


Рис. 3. Амплитуда систолического смещения фиброзного кольца (АССФК) у больных СДАГ (светлые столбики) и ИСАГ (темные столбики) в области МЖП, передней (ПСЛЖ), боковой (БСЛЖ) и задней (ЗСЛЖ) стенок левого желудочка

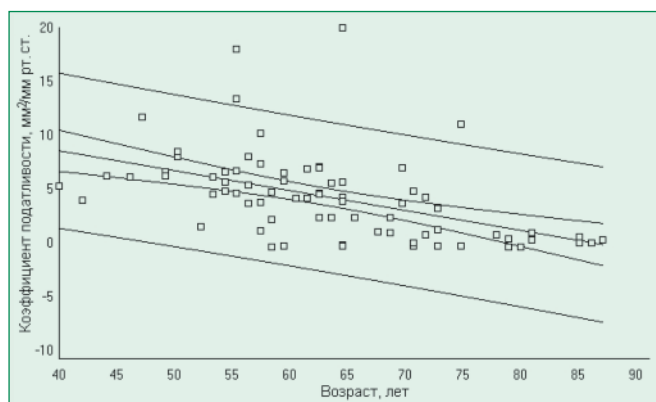


Рис. 4. Корреляция возраста больных и коэффициента податливости аорты (объяснения в тексте)

(74,2–97,7) случаев ТЗСЛЖ не превышала 1,2 см, то есть ЗСЛЖ не была гипертрофирована. Это позволяет считать, что для больных ИСАГ характерна не просто асимметричная ГЛЖ, а изолированная гипертрофия МЖП.

Между сравниваемыми группами не выявлено различий по состоянию глобальной систолической функции левого желудочка: больные ИСАГ и СДАГ ока-

зались сопоставимы как по величине фракции выброса, так и по величине сердечного индекса. Не выявлено межгрупповых различий и по АССФК правого желудочка (табл. 1). Однако состояние продольной систолической функции левого желудочка в выделенных группах существенно отличалось. Представленные на рис. 3 данные свидетельствуют, что АССФК левого желудочка у больных ИСАГ во всех точках была больше, чем у больных СДАГ в среднем на 0,09 (0,05–0,12) см.

Возвращаясь к табл. 1, отметим, что средние значения УПСС у больных ИСАГ и СДАГ практически не различались, однако коэффициент вазодилатации у больных ИСАГ в среднем оказался на треть меньше, чем у больных СДАГ, а коэффициент податливости аорты — меньше в шесть раз. При этом ни у больных ИСАГ, ни у больных СДАГ не выявлено статистически значимого влияния факторов риска атеросклеротического поражения сосудов на коэффициент податливости аорты (табл. 2). Однако между возрастом больных и коэффициентом податливости аорты выявлена статистически значимая ($p < 0,001$), умеренно сильная ($r_{xy} = -0,60$), отрицательная корреляционная связь (рис. 4).

Обсуждение

Проведенное исследование выявило три основных отличия больных ИСАГ от больных СДАГ. Во-первых, больные ИСАГ оказались в среднем на 15 лет старше больных СДАГ. Во-вторых, коэффициент податливости аорты у больных ИСАГ был меньше, чем у больных СДАГ. В-третьих, для больных ИСАГ характерна изолированная гипертрофия МЖП, в то время как для больных СДАГ — симметричная гипертрофия МЖП и ЗСЛЖ.

Наиболее резко выраженными оказались различия коэффициента податливости аорты, среднее значение которого у больных ИСАГ было почти на порядок меньше, чем у больных СДАГ. При этом проведенное исследование не выявило влияния на коэффициент податливости аорты таких факторов риска атеросклеро-

тического поражения сосудов, как гиперхолестеринемия, курение и избыточная масса тела, однако показало зависимость состояния эластических свойств аорты от возраста обследованных больных. Это позволяет связать снижение податливости аорты с развитием возрастных дегенеративных изменений в ее стенке.

Зависимость коэффициента податливости аорты от возраста больных АГ (рис. 4) выражается следующим уравнением линейной регрессии: $y = 16,250 - 0,185x$, где x — возраст, y — коэффициент податливости аорты. Средний возраст больных СДАГ равен 58 годам, откуда ожидаемое значение коэффициента податливости — $5,77 \text{ мм}^2/\text{мм рт.ст.}$, что весьма близко к фактическому значению $6,36 (5,37-7,35) \text{ мм}^2/\text{мм рт.ст.}$. Исходя из среднего возраста больных ИСАГ (72,6 года), можно ожидать, что среднее значение коэффициента податливости в этой группе будет близко к $2,82 \text{ мм}^2/\text{мм рт.ст.}$. Однако фактическое среднее значение коэффициента податливости в этой группе оказалось почти в три раза меньше — $1,00 (0,60-1,40) \text{ мм}^2/\text{мм рт.ст.}$. Это означает, что резкое снижение податливости аорты у больных ИСАГ связано не только с возрастом, но и с какими-то неучтенными факторами, скорее всего — с особенностями метаболизма соединительной ткани.

Учитывая вышесказанное, а также тот факт, что возраст выявления АГ у больных ИСАГ и СДАГ оказался практически одинаковым, можно предположить, что ИСАГ является поздней стадией эссенциальной АГ, которая развивается при выраженном повышении жесткости аорты из-за развития в ней дегенеративных изменений. Можно полагать, что скорость и степень развития возрастных изменений аорты существенно варьируют, чем и объясняется относительно слабая связь между коэффициентом податливости аорты и возрастом больных АГ (коэффициент детерминации — 36%). Поэтому «стадия ИСАГ» развивается не у всех больных эссенциальной гипертензией, доживших до преклонного возраста, но у лиц, в силу каких-то причин предрасположенных к развитию выраженных возрастных изменений в аорте, ведущих к снижению ее эластичности.

Однако одного только повышения жесткости аорты недостаточно для перехода смешанной систолодиастолической АГ в изолированную систолическую. Такой переход сопряжен со снижением ранее повышенного диастолического давления, уровень которого определяется скоростью оттока крови из магистральных артериальных сосудов в систему микроциркуляции, то есть величиной периферического сосудистого сопротивления.

Настоящее исследование не выявило между больными ИСАГ и СДАГ статистически значимых различий по величине удельного сосудистого сопротивления, рассчитанного как отношение среднего гемодинамического давления к сердечному индексу. Однако следует учитывать, что сосудистое сопротивление, рассчитанное по ис-

пользованной методике, дает интегральную оценку сопротивлению всего сосудистого русла, включая сопротивление магистральных сосудов, которое у больных ИСАГ повышено из-за снижения податливости аорты.

Оценить сопротивление на уровне резистивных сосудов позволяют данные о состоянии сосудодвигательной функции эндотелия у больных ИСАГ и СДАГ. Как показало настоящее исследование, коэффициент вазодилатации у больных ИСАГ был на треть меньше, чем у больных СДАГ. Коэффициент вазодилатации является чувствительным, но неспецифичным показателем, уменьшение которого может быть связано как с нарушением сосудодвигательной функции эндотелия, так и с нарушением способности сосудов к дилатации из-за изменения их собственных свойств. Одной из причин снижения способности сосудов к расширению в ответ на ускорение кровотока в пробе с реактивной гиперемией служит их исходная дилатация. Можно полагать, что снижение КВД у больных ИСАГ как раз и отражает дилатацию резистивных сосудов, обеспечивающую быстрый отток крови из магистральных сосудов и снижение уровня диастолического давления.

Другим механизмом снижения диастолического давления может быть удлинение диастолы, позволяющее «уйти на периферию» большей части ударного объема крови. В рамках настоящего исследования не проводилось изучение фазовой структуры сердечного цикла, способное дать прямое подтверждение высказанной гипотезе. Однако в ее пользу косвенно свидетельствует тот факт, что частота сердечных сокращений у больных ИСАГ в среднем была существенно меньше (а продолжительность диастолы, соответственно, больше), чем у больных СДАГ (табл. 1).

Переход СДАГ в ИСАГ сопровождается изменением нагрузки на левый желудочек, что ведет к изменению его структуры и функционального состояния. Особенности ремоделирования левого желудочка при ИСАГ находят простое объяснение в рамках теории однослойного спирального строения миокарда [11], согласно которой разные отделы левого желудочка являются функционально неравноценными. Сокращение свободной стенки левого желудочка обеспечивает повышение давления в полости желудочка до уровня ДАД, сокращение МЖП — изгнание крови в аорту. Поэтому стойкое повышение ДАД ведет к развитию гипертрофии ЗСЛЖ, а стойкое повышение САД — к развитию гипертрофии МЖП. Вследствие этого у больных СДАГ развивается симметричная гипертрофия МЖП и ЗСЛЖ, а у больных ИСАГ — изолированная гипертрофия МЖП [7].

С позиций теории ОССМ, гипертрофированная ЗСЛЖ должна затруднять его «скручивание» и препятствовать подтягиванию фиброзного кольца к верхушке сердца. Действительно, как показало проведенное исследование, АССФК левого желудочка во всех конт-

рольных точках у больных СДАГ была существенно и достоверно меньше, чем у больных ИСАГ (рис. 3).

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют считать, что ИСАГ, по крайней мере в ряде случаев, является результатом трансформации «обычной» систоло-диастолической АГ в изолированную систолическую. Такая трансформация ассоциируется с выраженным повышением жесткости аорты и развитием асимметричной гипертрофии левого желудочка. Вопрос о механизме снижения ДАД остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, больные ИСАГ в среднем на 15 лет старше больных «обычной» систоло-диастолической АГ, однако стойкое повышение АД у всех больных впервые

было выявлено приблизительно в одном возрасте — на пятом десятилетии жизни. У больных ИСАГ, по сравнению с больными систоло-диастолической АГ, резко снижен коэффициент податливости аорты и существенно снижен коэффициент вазодилатации, отражающий способность сосудов к расширению в ответ на ускорение кровотока. Коэффициент податливости аорты у больных АГ уменьшается с возрастом, но не зависит от таких факторов риска атеросклеротического поражения сосудов, как мужской пол, гиперхолестеринемия, курение и ожирение. Для больных ИСАГ характерны изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки и изменение продольной систолической функции левого желудочка, проявляющееся увеличением амплитуды систолического смещения его фиброзного кольца.

Литература

1. Zhdanova O.N. Isolated systolic hypertension in the elderly. *Arterial'naya Gipertenziya* 2002; 8 (5): 181–184. Russian (Жданова О.Н. Изолированная систолическая артериальная гипертония у пожилых людей. *Артериальная Гипертензия* 2002; 8 (5): 181–184).
2. Sorof J., Poffenbarger T., Franco K. Isolated systolic hypertension obesity, and hyperkmetc hemodynamic states in children. *J Pediatr* 2002; 140: 660–666.
3. Agarwal R. Systolic hypertension in hemodialysis patients. *Semin Dial* 2003; 16: 208–213.
4. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. Recommendations of the Russian Medical Society of hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2008; 7(6) suppl 2: 3–32. Russian Диагностика и лечение артериальной гипертонии: Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2008; 7(6), Приложение 2: 3–32. 3–32.
5. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255–3264.
6. Gurevich MA. Pathogenetic and therapeutic aspects of isolated systolic arterial hypertension in the elderly. *Klin Med (Mosk)*. 2003;81(5):56–8. Russian (Гуревич М.А. Патогенез и терапевтические аспекты изолированной систолической артериальной гипертонии у пожилых. *Клиническая Медицина* 2003; 81: 56–58).
7. Mazur E.S., Mazur V.V., Bazhenov N.D. Heart remodeling in case of isolated systolic arterial hypertension. *Klin Med (Mosk)* 2010;88(5):23–6. Russian (Мазур В.В., Баженов Н.Д., Мазур Е.С. Ремоделирование сердца при изолированной систолической артериальной гипертонии. *Клиническая Медицина* 2010; 5: 8–12).
8. Bart Bla. Systolic hypertension in elderly people in the practice of the district therapist. *Ter Arkh*. 1994;66(10):79–81. Russian (Барт Б.Я. Систолическая гипертония у людей пожилого возраста в практической деятельности участкового терапевта. *Терапевтический Архив* 1994; 66 (10): 79–81).
9. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the chamber quantification whiting group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440–1463.
10. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 7: 1111–1115.
11. Torrent-Guaspar F., Ballester M., Buckberg G.D. et al. Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2001; 122: 389–392.

Поступила 26.12. 2011

Принята в печать 11.01.2012

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

- Журнал ВНОК, 6 выпусков в год
- Результаты оригинальных исследований, лекции, обзоры, анализ клинической практики
- Публикация рекомендаций Европейского общества кардиологов
- Рецензирование, многоступенчатое редактирование
- Публикация лучших статей номера на русском и английском языках
- Включен в перечень ВАК
- Сотрудничество с JACC

Подписные индексы
Для физических лиц
Для юридических лиц

Роспечать
20168
20169

Пресса России
81306
81309

Можно подписаться через издательство (см. www.rpcardio.ru)

Редакция: +7 (495) 624-55-09; E-mail: otsec@sticom.ru
Издательство: +7 (495) 585-44-15; E-mail: rpc@sticom.ru

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

www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

РФК



БОЛЕЗНЬ ЗАЖИМАЕТ В ТИСКИ?

АЛЬБЕТОР®

Новый альфа- и бета-адреноблокатор



Рег. удостов. № ЛСР-002179/07
от 15.08.2007 г.

- Оказывает гипотензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие (антиаритмик II класса)
- Замедляет частоту сердечных сокращений
- Снижает общее периферическое сосудистое сопротивление
- Уменьшает минутный объем крови



ОАО «Валента» | 119530, Москва, ул. Генерала Дорохова, д.18, корп.2
Тел.: (495) 933-60-80, 933-12-68 | факс: (495) 933-60-81
moscowoffice@valentapharm.com | www.valentapharm.com

ДИНАМИКА ЗАТРАТ НА ТЕРАПИЮ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО КРИЗА ПРИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Н.И. Гапонова^{1,3*}, Н.Ф. Плавун², В.Л. Бараташвили³

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет
127473 Москва, ул. Делегатская, 20/1

² Департамент здравоохранения г. Москвы. 127006, Москва, Оружейный пер., 43

³ Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова
129090 Москва, 1-й Коптевский пер, 3

Динамика затрат на терапию гипертонического криза при оптимизации лекарственного обеспечения на догоспитальном этапе

Н.И. Гапонова^{1,3*}, Н.Ф. Плавун², В.Л. Бараташвили³

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

² Департамент здравоохранения г. Москвы. 127006, Москва, Оружейный пер., 43

³ Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова. 129090 Москва, 1-й Коптевский пер, 3

Цель. Оценить динамику затрат на лечение пациентов с гипертоническими кризами (ГК) на догоспитальном этапе в городе Москве за период с 2005 по 2010 гг.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ затрат в зависимости от исходов лечения пациентов с ГК на Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова города Москвы. При оценке эффективности учитывали не только антигипертензивный эффект и безопасность лечения, но и конечный результат — купирование ГК на догоспитальном этапе, исключающем необходимость госпитализации в стационар.

Результаты. Внедрение в практику современных алгоритмов оказания скорой медицинской помощи и оснащение бригад современными антигипертензивными препаратами позволило снизить процент госпитализации с 71% в 2005 г. до 44% в 2010 г. При этом суммарная экономия составила 403 691 808 руб.

Заключение. Внедрение современных технологий при оказании неотложной помощи пациентам с ГК бригадами скорой медицинской помощи является экономически целесообразным.

Ключевые слова: гипертонический криз, фармакоэкономический анализ, скорая медицинская помощь.

РФК 2012;8(1):57-60

Changes in the costs of hypertensive crisis therapy due to optimization of drug supply in the pre-admission care

N.I. Gaponova^{1,3*}, N.F. Plavunov², V.L. Baratashvili³

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul., 20/1, Moscow, 127473 Russia

² Health Department of Moscow. Oruzheynii per. 43, Moscow, 127006 Russia

³ Moscow Emergency Medical Care Station named after A.S. Puchkov. Pervy Koptevsky per. 3, Moscow, 129090 Russia

Aim. To assess the changes in the costs of treatment of patients with hypertensive crisis (HC) in pre-admission care in Moscow from 2005 to 2010.

Material and methods. Comparative analysis of the treatment costs was performed depending on outcomes in patients with HC at Moscow Emergency Medical Care Station named after A.S. Puchkov. HC arresting excluding the need of admission was taken into account in addition to antihypertensive effect and safety in evaluation of pre-admission care efficacy.

Results. Introduction in practice of modern algorithms of emergency pre-admission care, supply of ambulance crews with modern antihypertensive drugs reduced the rate of admission from 71% in 2005 to 44% in 2010 among patients with HC. Total savings amounted to 403,691,808 rubles.

Conclusion. Introduction of modern technologies in the emergency pre-admission care for patients with HC is economically reasonable.

Key words: hypertensive crisis, pharmacoeconomic analysis, emergency medical care.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(1):57-60

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nade-gaponova@yandex.ru

В последние годы в Российской Федерации (РФ) отмечается устойчивая тенденция к высоким показателям распространенности артериальной гипертонии (АГ) и ее осложнений, в частности гипертонических кризов (ГК). Число обращений за скорой медицинской помощью достигает 20 млн/год [1-3]. Особую тревогу вызывает широкое распространение кризов среди тру-

доспособного населения, способствующее ранней инвалидизации и снижению продолжительности жизни. При этом необходимо отметить, что развитие ГК всегда сопряжено с заметным ухудшением прогноза больных артериальной гипертонией [4]. Так, результаты отечественного ретроспективного многоцентрового исследования ОСАДА [5] четко продемонстрировали, что частые неосложненные ГК у пациентов с АГ обуславливают достоверное увеличение частоты риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность, ишемия и гипертрофия миокарда левого желудочка.

В связи с вышеизложенным весьма актуальной остается проблема своевременного купирования ГК со стабилизацией клинического состояния пациентов начиная с догоспитального этапа, что исключало бы экстренную госпитализацию в стационар таких пациентов.

Сведения об авторах:

Гапонова Надежда Ильинична — к.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ; главный внештатный терапевт Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова

Плавун Николай Филиппович — д.м.н., профессор, первый заместитель руководителя Департамента здравоохранения г. Москвы

Бараташвили Владимир Леванович — д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова

Для достижения гарантированной эффективности антигипертензивной терапии необходимо добиваться постоянного совершенствования лечебно-диагностических технологий с рациональным использованием профессиональных и финансовых ресурсов [6].

В настоящее время государственные органы Российской Федерации перешли от задачи исключительно минимизировать финансовые затраты к оценке соотношения стоимости и эффективности лечения. С этих позиций фармакоэкономический анализ помогает сделать выбор лекарственных препаратов более рациональным и эффективнее использовать выделяемые средства [7].

Целью исследования является проведение фармакоэкономической оценки достигнутых результатов лечения пациентов с гипертоническими кризами на догоспитальном этапе в городе Москве за период с 2005 по 2010 гг.

Материал и методы

Проведен сравнительный анализ эффективности и суммарных финансовых затрат при лечении пациентов с (ГК) на Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова города Москвы (далее Станция) за период 2005-2010 гг.

В целях улучшения качества оказания скорой медицинской помощи на Станции на основе современных научных данных разработаны и внедрены в практику «Алгоритмы оказания медицинской помощи больным с гипертоническими кризами». Предложенные алгоритмы учитывают индивидуальные особенности типа гипертонического криза, а также гемодинамические показатели, что позволяет выбрать оптимальный антигипертензивный препарат для эффективного купирования гипертонического криза с учетом особенностей гемодинамических нарушений (с высокой или низкой симпатoadреналовой активностью).

За последние годы удалось расширить перечень оснащения бригад скорой медицинской помощи (СМП) современными эффективными антигипертензивными препаратами для парентерального введения, такими как комбинированный альфа- и бета-адреноблокатор проксодолол (Альбетор), ингибитор ангиотензин-превращающего фермента эналаприлат, селективный бета-адреноблокатор ультракороткого действия эсмолол.

Эти препараты наряду со снижением уровня АД снижают риск развития или прогрессирования осложнений со стороны органов-мишеней.

В качестве основного фармакоэкономического метода нами принят анализ преимущества затрат (cost/benefit), выражающий разницу в исходах лечения в денежных единицах [7]. Этот метод признан наиболее значимым для клинической практики, так как позволяет не только сравнить лечебно-диагностические вмеша-

тельства, но и сопоставить пользу инвестиций в здравоохранение. Затраты на оказание скорой медицинской помощи больным с неосложненными ГК рассчитывались с учетом суммарной стоимости одного часа работы бригады СМП по г. Москве по нормативам Территориальной программы государственных гарантий оказания населению города Москвы бесплатной медицинской помощи [8].

Для оценки эффективности затрат в зависимости от выбранной стратегии лечения пациентов с неосложненным ГК за критерий эффективности было принято количество пациентов, у которых бригадой СМП гипертонический криз был купирован на догоспитальном этапе, и, соответственно, им не потребовалась экстренная госпитализация в стационар. Первоначальные затраты по данным анализа за 2005 г. сравнивались с затратами 2010 г.

Средняя суммарная стоимость одного выезда бригады СМП определялась как средневзвешенная стоимость за период выполнения исследования. Для расчета затрат на лечение ГК учитывались условия Департамента здравоохранения города Москвы, также зарегистрированные в Российской Федерации лекарственные средства.

Итоговый результат работы бригад СМП выражен в виде денежной суммы, необходимой для выполнения комплекса диагностических и лечебных мероприятий при проведении терапии больных с ГК на догоспитальном этапе. Выполнение вызовов осуществлялось фельдшерскими, линейными врачебными и специализированными врачебными бригадами.

Статистический анализ результатов проводили с помощью статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.).

Результаты

Как видно из табл. 1, отмечено как абсолютное увеличение количества гипертонических кризов за период с 2005 по 2010 г., так и рост их распространенности (на 100 тыс населения г. Москва).

Использование бригадами скорой медицинской помощи современных парентеральных антигипертензивных препаратов (проксодолол, эналаприлат, эсмолол) способствовало успешному купированию гипертонических кризов со стабилизацией клинического состояния пациентов. Это позволило нам существенно снизить процент госпитализации. Так, если в 2005 г. успешное купирование гипертонических кризов достигалось лишь у 12 711 больных (29% от общего числа кризов), а 31 117 (71%) — понадобилась госпитализация, то в 2010 г. стабилизация состояния больных на догоспитальном этапе достигнута уже у 45 686 пациентов (66% от общего числа кризов) и госпитализация потребовалась лишь у 34% пациентов (рис. 1).

Таблица 1. Динамика вызовов бригад скорой медицинской помощи за 2005-2010 гг.

Показатель	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Общее количество вызовов, n	2 369 675	2 988 092	3 144 175	3 321 782	3 593 319	3 097 867
Количество вызовов к пациентам с ССЗ, n	732 065	872 324	874 675	914 735	930 997	961 586
Количество вызовов к пациентам с неосложненными ГК						
n	43 828	45 497	57 004	61 940	72 130	69 353
n/100 тыс. населения	432	455	547	570	592	583
С последующей госпитализацией, n	31 117	27 881	28 235	27 969	28 157	23 667
Без госпитализации, n	12 711	17 616	28 769	33 971	43 973	45 686

Нами были проанализированы все вызовы, выполненные к пациентам с неосложненным гипертоническим кризом и среди них процент успешного купирования криза бригадой СМП и процент пациентов, которые были госпитализированы в стационар по показаниям.

Сравнительный анализ подтвердил высокую эффективность тактики купирования гипертонических кризов, основанной на результатах модернизации службы СМП за последние годы. По результатам анализа суммарная стоимость выполнения вызовов бригад СМП к пациентам с неосложненным ГК с 2006 по 2010 гг. должна была бы составить 2 094 914 596,93 руб при условии госпитализации всех пациентов с гипертоническими кризами, однако по факту было затрачено 1 691 222 788,20 руб. Это связано с возможностью существенного уменьшения необходимости госпитализации больных с неосложненным ГК (с 71% в 2005 г., до 34% в 2010 г.) за счет использования современных высокоэффективных антигипертензивных препаратов. Экономия финансовых средств за счет отсутствия необходимости лечения пациентов с неосложненными ГК в стационарных условиях составила 403 691 808, 73 руб, что составляет 20% от стоимости вызовов бригад скорой медицинской помощи по

поводу неосложненных гипертонических кризов со 100% госпитализацией (табл. 2).

Обсуждение

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа вызовов бригад скорой медицинской помощи по поводу неотложных состояний, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы. При этом следует отметить неуклонный рост случаев возникновения одного из наиболее грозных осложнений артериальной гипертонии — гипертонического криза. Среднегодовая динамика роста числа гипертонических кризов в г. Москве в среднем составляет 14,1% [9].

Рост распространенности гипертонических кризов можно объяснить, прежде всего, демографическими и социальными факторами, такими как увеличение продолжительности жизни населения, а также увеличением количества лиц, временно находящихся на территории города, которые также обращаются за скорой медицинской помощью.

Помимо большой распространенности гипертонические кризы имеют огромную медико-социальную значимость, поэтому проведение своевременных квалифицированных лечебно-диагностических мероприятий важно с точки зрения не только прогноза, но и снижения финансовых затрат и улучшения качества жизни таких пациентов. Добиться этого можно, только внедряя современные алгоритмы диагностики и лечения данного синдрома, начиная с догоспитального этапа. Именно оказание эффективной и в то же время безопасной неотложной терапии пациентам с гипертоническими кризами остается актуальной проблемой, требующей постоянного анализа и усовершенствования. Хорошо известно, что наибольшее количество осложнений гипертонических кризов развивается в первые часы. Поэтому раннее, на догоспитальном этапе, начало лечения должно привести к снижению риска поражения органов-мишеней, что значительно снижает потребность в госпитализации данных пациентов.

Рациональная лечебно-диагностическая тактика при гипертонических кризах должна учитывать особенности типа гипертонического криза, характер воз-



Рис. 1. Динамика эффективности догоспитальной помощи пациентам с неосложненными гипертоническими кризами бригадами скорой медицинской помощи

Таблица 2. Динамика суммарных затрат по выполнению вызовов к больным неосложненными гипертоническими кризами за 2006-2010 гг.

Показатель	2006	2007	2008	2009	2010	Итого
Количество неосложненных ГК, n	45 497	57 004	61 940	72 130	69 353	—
Предполагаемые суммарные затраты на вызовы с госпитализацией всех пациентов с ГК, руб	320 192 654,09	403 457 436,04	411 772 306,60	482 620 058,70	476 872 141,50	2 094 914 596,93
Фактические суммарные затраты на вызовы к пациентам с ГК, руб	286 311 212,98	333 426 151,90	344 565 920,95	371 898 410,29	355 021 092,08	1 691 222 788,20
Экономия, руб						403 691 808,73

возможных осложнений со стороны органов-мишеней, а также весьма важный аспект оказания неотложной медицинской помощи — наличие сопутствующих заболеваний. В связи с появлением новых антигипертензивных препаратов и результатов рандомизированных многоцентровых исследований внедрение их в практику, несомненно, будет способствовать улучшению прогноза и качества жизни таких пациентов.

Повышение качества оказания неотложной медицинской помощи пациентам с ГК на догоспитальном этапе, позволяющее исключить необходимость экстренной госпитализации, имеет большую экономическую выгоду, особенно с учетом высокой распространенности артериальной гипертонии и гипертонических кризов в масштабе популяции.

Заклучение

Анализ затрат за период 2005-2010 гг. подтвердил экономическую целесообразность внедрения современных технологий при оказании неотложной помощи пациентам с гипертоническими кризами бригадами скорой медицинской помощи. Внедрение в практику бригад СМП современных высокоэффективных антигипертензивных препаратов, таких как проксодолол (Альбетор), эналаприлат, эсмолол, способствовало уменьшению финансовых затрат, так как значительно увеличилось количество пациентов с успешным купированием кризов на догоспитальном этапе, исключая необходимость экстренной госпитализации в стационар.

Литература

- Ruksin V.V., Grishin O.V. Emergency care for high blood pressure, not life-threatening. Kardiologiya 2011; 2: 45-51. Russian (Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни. Кардиология 2011; (2): 45-51).
- Demographic Yearbook of Russia 2008. Statistical Yearbook. Moscow: Rosstat; 2008. Russia (Демографический ежегодник России 2008. Статистический сборник. М.: Росстат; 2008).
- Slepshenko I.A. Improving the organization of emergency medical services in the Russian Federation. Skoraya pomoshch' 2007; 3: 3-6. Russian (Слепушенко И.А. Совершенствование организации скорой медицинской помощи в Российской Федерации. Скорая помощь 2007; 3: 3-6).
- Tereshchenko S.N., Plavunov N.F. Hypertensive crises. Moscow: MEDpress-inform; 2011. Russian (Терещенко С.Н., Плавун Н.Ф. Гипертонические кризы. М.: МЕДпресс-информ; 2011).
- Kolos I.P., Chazova I.E., Tereshchenko S.N., Nakonechnikov S.N. The risk of cardiovascular complications in patients with frequent hypertensive crisis. Preliminary results of the multicenter retrospective case-control OSADA study. Ter Arkhiv 2009; (9): 9-12. Russian (Колос И.П., Чазова И.Е., Терещенко С.Н., Наконечников С.Н. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с частыми гипертоническими кризами. Предварительные результаты многоцентрового ретроспективного исследования случаев — контроль ОСАДА. Тер Архив 2009; (9): 9-12).
- Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Cardiovascular disease and the demographic situation in Russia. I Proceedings of the National Congress "Cardioneurology." Moscow, 1-2 December 2008, Moscow: 18-23. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания и демографическая ситуация в России. Труды I Национального конгресса «Кардионеврология». Москва, 1-2 декабря 2008 г. М.: 18-23).
- National guidelines for a rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. Available at: <http://scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc>. Date of access: 02/22/2012. Russian (Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доступно на: <http://scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc>. Дата доступа: 22.02.2012).
- Moscow Government Decree of 06 April 2010 № 290-PP "On the territorial program of state guarantees to the population of Moscow providing free medical care in 2010". Russian (Постановление Правительства Москвы от 06 апреля 2010г №290-ПП «О территориальной программе государственных гарантий оказания населению города Москвы бесплатной медицинской помощи на 2010 год»).
- Gaponova N.I., Plavunov N.F., Tereshchenko S.N. et al. clinical and statistical analysis of hypertension complicated by hypertensive crisis in Moscow in 2005 to 2009. Kardiologiya 2011; 2:44-49. Russian (Гапонова Н.И., Плавун Н.Ф., Терещенко С.Н. и др. Клинико-статистический анализ артериальной гипертонии, осложненной гипертоническим кризом в г. Москве за 2005-2009гг. Кардиология 2011; 2:44-49).

Поступила 15.02. 2012
Принята в печать 21.02.2012

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ ЗАТРАТ НА МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИЮ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ (НА ПРИМЕРЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ ТВЕРИ)

М.А. Демидова, Н.Н. Кириленко*

Тверская Государственная медицинская академия. 170000, Тверь, ул. Советская, д. 4

Анализ структуры затрат на медикаментозную терапию пациентов со стабильной стенокардией (на примере кардиологического отделения областной клинической больницы Твери)

М.А. Демидова, Н.Н. Кириленко*

Тверская Государственная медицинская академия. 170000, Тверь, ул. Советская, д. 4

Цель. Провести анализ структуры затрат на медикаментозное лечение больных стабильной стенокардией (СС), в частности сравнить стоимости медикаментозного лечения препаратами, входящими и не входящими в стандарт ведения пациентов.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарных больных (n=100) с диагнозом СС, которые проходили лечение в кардиологическом отделении Областной клинической больницы Твери в период с января по июль 2010 г. Учитывали затраты на лечение пациентов со СС препаратами, как указанными в стандарте оказания медицинской помощи больным СС, так и не включенными в него. Определяли стоимость медикаментозной терапии и анализировали структуру затрат на лекарственные средства. При анализе затрат частично использовались фармакоэкономические методы анализа, в частности АВС анализ.

Результаты. Всего на лекарственную терапию 100 пациентов со СС было израсходовано 65502,39 руб. При этом оказалось, что 32679,34 руб составили препараты, рекомендованные стандартом, 23 698,18 руб — препараты, не включенные в стандарт, и 9 124,87 руб — лекарственные средства, применяемые для лечения сопутствующих заболеваний, которые не учитывает стандарт.

Заключение. При медикаментозном лечении пациентов со СС 50% затрат приходится на препараты, рекомендованные стандартом, 36% — препараты, не включенные в стандарт, но из фармакологических групп, прописанных в стандарте, и 14% — препараты, из не включенных в стандарт фармакологических групп. При разработке нового стандарта медицинской помощи больным СС необходимо учитывать затраты на лечение сопутствующих заболеваний, в частности сахарного диабета, затраты на медикаментозную терапию которого составили 9,5% от общей стоимости лечения пациентов со СС.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, фармакотерапия, прямые затраты.

РФК 2012;8(1):61-67

Analysis of cost structure for pharmacotherapy of patients with stable angina (the case of cardiology department of Tver Regional Clinical Hospital)

M.A. Demidova, N.N. Kirilenko*

Tver State Medical Academy. Sovetskaya ul. 4, Tver, 170000 Russia

Aim. To analyze the cost structure for pharmacotherapy of patients with stable angina (SA), in particular, to compare the cost of pharmacotherapy with drugs, both included and not included into the official Standard of care (SC).

Material and methods. Medical records of patients with SA (n=100) admitted to the cardiology department of Tver Regional Clinical Hospital in January-July 2010 were studied retrospectively. Costs of treatment with drugs specified in SC for patients with SA as well as drugs not included in SC were considered. Costs of pharmacotherapy and cost structure were determined. Pharmacoeconomical methods, especially ABC analysis, were partially used.

Results. Totally 65502.39 ruble was spent for pharmacotherapy of 100 patients with SA. Cost structure was the following: 32679.34 ruble was spent for drugs recommended by SC, 23698.18 ruble — for drugs not included in SC, and 9124.87 ruble — for drugs to treat concomitant diseases which are not taken into account by SC for patients with SA.

Conclusion. SA pharmacotherapy counts 50% of the total cost for drugs recommended by SC, 36% — for drugs not included in SC but belonged to pharmacological class presented in SC, and 14% — drugs from pharmacological class not included in SC. In the process of new SC elaboration for SA patients it is necessary to take into account treatment costs of concomitant diseases especially diabetes mellitus which can account up to 9.5% of total treatment cost of SA patients.

Key words: stable angina, pharmacotherapy, direct cost.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(1):61-67

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): natkirilenko@yandex.ru

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. По данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, в Российской Федерации почти 10 млн трудоспособного населения страдают ИБС, более трети из них имеют стабильную стенокардию (СС) [1]. В большинстве европейских стран распространенность стенокардии составляет 20-40 тыс на 1 млн населения [2]. Частота стенокардии резко увеличивается с возрастом: у женщин с 0,1-1% в возрасте 45-54 лет до 10-15% в возрасте 65-74 лет; у мужчин с 2-5% в возрасте 45-54

лет до 10-20% в возрасте 65-74 лет; после 75 лет у тех и других становится одинаковой и составляет 25-30% [3].

Пациенты, страдающие СС, включая уже перенесших инфаркт миокарда, составляют самую многочисленную группу больных ИБС. Это объясняет неослабевающий интерес практических врачей к вопросам правильного ведения больных СС и выбора оптимальных методов лечения. При выборе лечения необходимо учитывать не только разнообразие клинических форм ИБС, стадий болезни, вариантов ее течения, осложнений, но и многочисленность лекарственных препаратов (эффективность некоторых из них сомнительна, носит рекламный характер и не подтверждена достоверными клиническими данными) [4].

В последние годы кардиология все больше переходит на стандарты «доказательной медицины», согласно которым новые способы выявления и коррекции за-

Сведения об авторах:

Демидова Марина Александровна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации

Кириленко Наталья Николаевна — аспирант той же кафедры

болеваний подвергаются жесткому «отбору» в строгих клинических испытаниях с большим количеством участников и с тщательным статистическим анализом [5,6]. Лишь те лечебные вмешательства, которые убедительно доказали свою эффективность, рекомендуются к повсеместному применению.

Основными целями лечения СС являются профилактика острого инфаркта миокарда и смерти от него, а также улучшение качества жизни пациента за счет снижения частоты приступов стенокардии. Успешным антиангинальным лечением считается в случае полного или почти полного устранения приступов стенокардии и возвращения больного к нормальной активности (не более I функционального класса, когда болевые приступы возникают только при значительных нагрузках) и при минимальных побочных эффектах терапии [8].

Для достижения вышеуказанных целей в лечении СС врачи ГУЗ ОКБ г. Твери в условиях стационара использовали препараты, как входящие в стандарт оказания медицинской помощи больным СС, так и не входящие в него [9].

Повышение стоимости медицинской помощи, появление альтернативных методов лечения вызывает интерес к проблемам фармакоэкономической оценки эффективности лечения ИБС. Актуальность поиска фармакоэкономической стратегии лечения ИБС на амбулаторном и стационарном этапе определяется не только распространенностью этой патологии, но и большой стоимостью лечения. Современная тенденция российского здравоохранения связана с усилением механизмов государственного регулирования, направленного в основном на более рациональное использование ограниченных ресурсов и сдерживание затрат. В этой ситуации необходимо использовать показатели экономической оценки эффективности лечения, которые позволят в конкретной клинической ситуации выбрать наиболее оптимальный вид лечения с учетом его эффективности и стоимости [10].

Цель настоящего исследования — провести анализ структуры затрат на медикаментозное лечение больных СС, в частности сравнить стоимости медикаментозного лечения препаратами, входящими и не входящими в стандарт.

Материал и методы исследования

В работе проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарных больных с диагнозом СС, которые проходили лечение в кардиологическом отделении ГУЗ ОКБ г. Твери в период с января по июль 2010 г. (n=100). В исследование вошли все истории болезней за этот отрезок времени. Изучались прямые затраты на фармакотерапию пациентов со СС препаратами, как указанными в стандарте оказания медицинской помощи больным СС, так и не вошедшими в него, ана-

лизировалась структура затрат на лекарственные средства. Стоимость препаратов определялась на основе цен основных региональных дистрибьюторов (ЦВ «Протек-40», ЗАО «НПК Катрен», ЗАО «Роста»).

Результаты

В ходе исследований выявлено, что всего на лекарственную терапию 100 пациентов со СС было израсходовано 65 502,39 руб (табл.). При этом оказалось, что 32 679,34 руб пришлось на препараты, рекомендованные стандартом, а 23 698,18 руб — на препараты, не вошедшие в стандарт, при этом 9 124,87 руб затрачено на лекарственные средства, применяемые для лечения сопутствующих заболеваний, которые не учитывает стандарт. Все препараты, рекомендованные стандартом, условно можно разделить на 2 большие группы: лекарственные средства для основной терапии и для вспомогательной терапии. Первая группа представлена двумя подгруппами: сердечно-сосудистые препараты и средства, влияющие на свертывание крови. Сумма лечения сердечно-сосудистыми препаратами составила 29 257,85 руб, из которых 69% — затраты на препараты, рекомендованные стандартом, а 31% — не рекомендованные. Второй подгруппой препаратов для основной терапии являются лекарственные средства, влияющие на свертывание крови. На лечение ими больных СС в общей сложности было израсходовано 9 639,63 руб, из них 88% — согласно стандарту и 12% — не рекомендованные стандартом. На вспомогательную терапию больных СС было израсходовано 47 235,31 руб. В этой обширной группе можно выделить следующие подгруппы и затраты на них:

- растворы, электролиты, средства для коррекции кислотного равновесия — 3 679,33 руб (все препараты включены в стандарт);
- анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры — 2 972,34 руб, из них 2% — стандарт и 98% — нет;
- средства, влияющие на центральную нервную систему, — 2 114,4 руб, из них 13% — стандарт и 87% — нет;
- витамины и минералы — 2 141,35 руб, из них 1% — стандарт и 99% — нет;
- средства, влияющие на пищеварительный тракт, — 5 588,98 руб, при этом 100% составляют препараты, не вошедшие в стандарт и ни одного рекомендованного стандартом для этой фармацевтической группы;
- средства для профилактики и лечения инфекций — 5 19,62 руб, при этом 100% составляют препараты, не вошедшие в стандарт для указанной в нем группы.

Таблица. Лекарственные средства, используемые в стационаре при лечении больных стабильной стенокардией, и стоимость их суточного и курсового лечения в условиях стационара

Фармакотерапевтические группы, включенные в стандарт	Анатомо-терапевтико-химическая группа	Лекарственные средства, входящие в стандарт	Стоимость фармакотерапии, руб		Лекарственные средства, не входящие в стандарт	Стоимость лечения, руб	
			в день	на курс		в день	на курс
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему	Антиангинальные средства (органические нитраты)	Кардикет	21,09	264,51			
		Моносан	4,40	35,21			
		Моночинкве	123,7	1556,56			
		Нитроглицерин	27,98	384,83			
		Нитросорбид	0,20	2,04			
		Пектрол	377,44	5039,44			
	Антагонисты кальция	Амлодипин	8,64	111,08	Дилтиазем	11,55	169,33
		Амлорус	2,68	36,65			
		Кордипин	37,29	482,41			
		Нормодипин	40,39	504,96			
		Тенокс	43,07	519,34			
	Бета-блокаторы	Анаприлин	0,48	6,73			
		Арител	61,71	813,32			
		Конкор	94,6	1218,46			
		Кординорм	6,42	84,45			
		Атенолол	14,89	208,48			
		Небилет	31,08	419,6			
		Эгилок	1,87	27,84			
	Ингибиторы АПФ	Амприлан	9,07	126,69			
		Диротон	43,88	633,68			
		Лизиноприл	11,29	171,98			
		Нолипрел	178,73	2302,96			
		Престариум	11,99	155,86			
		Ренитек	3,79	52,99			
		Энап	276,29	3592,39			
	Противоаритмические средства	Амиодарон	5,78	74,82			
		Кордарон	75,47	1089,88			
		Сотагексал	15,27	198,48			
	Антиоксиданты и антигипоксанты				Предуктал	14,45	192,64
	Диуретики				Верошпирон	167,99	2278,5
					Диакарб	39,49	342,29
					Индап	18,74	257,02
					Лазикс	43,78	663,55
					Равел	110,32	1400,5
					Фуросемид	41,83	522,9
	Блокаторы рецепторов ангиотензина II				Козаар	15,18	212,59
					Лозап	7,62	106,71
					Лориста	8,36	83,59
					Микардис	232,37	2459,9
	Сердечные гликозиды				Дигоксин	3,58	41,15
	Другие сердечно-сосудистые средства				Кораксан	31,65	411,54
Итого			1529,49	20115,64	Итого	746,91	9142,21

Таблица. Лекарственные средства, используемые в стационаре при лечении больных стабильной стенокардией, и стоимость их суточного и курсового лечения в условиях стационара (продолжение)

Фармакотерапевти- ческие группы, включенные в стандарт	Анатомо- терапевтико- химическая группа	Лекарственные средства, входя- щие в стандарт	Стоимость фармакотерапии, руб		Лекарственные средства, не входя- щие в стандарт	Стоимость лечения, руб	
			в день	на курс		в день	на курс
Средства, влияющие на систему свертывания крови и гиполипиде- мические средства	Антиагреганты	Кислота ацетилсалициловая	2,91	39,18	Кардиомагнил	88,16	1130,77
		Плавикс	388,00	5820,04			
		Тромбо АСС	7,54	88,01			
	Антикоагулянты	Варфарин	16,74	196,26			
		Гепарин	103,65	414,60			
	Гиполипидемические средства	Аторис	31,36	363,46			
		Вазилип	21,73	295,19			
		Симвастатин	16,46	250,86			
		Симвастол	10,18	142,54			
		Торвакард	41,43	552,98			
		Липримар	23,05	345,74			
		Итого	663,05	8508,86			
Растворы, электролиты, средства для коррекции кислотного равновесия	Электролиты, средства для коррекции кислотного равновесия	Аспаркам	8,23	82,30			
		Панангин	51,28	615,31			
		Раствор натрия хлорида	296,32	2981,72			
	Итого	355,83	3679,33				
Анальгетики, нестеро- идные противовоспа- лительные препараты, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры	Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства	Диклофенак	9,43	59,81	Кеторол	65,65	711,23
		Найз	13,22	163,02	Мовалис	139,05	2038,3
	Противоподагрические средства				Аллопуринол	1,05	16,53
	Итого	9,43	59,81	Итого	218,97	2929,06	
	Средства, влияющие на центральную нервную систему	Анксиолитики (транквилизаторы)	Реланиум	16,75	284,72	Алзолам	28,92
Алпразолам						20,75	268,11
Психостимуляторы и ноотропы					Кавинтон	59,39	494,98
Психоаналептики					Пирацетам	17,80	183,95
Другие препараты для лечения заболеваний нервной системы					Мексидол	68,58	480,05
Итого		16,75		284,72	Итого	195,44	1813,15
Витамины и минералы	Витамины	Никотиновая к-та	2,21	30,98	Аскорбиновая к-та	2,39	23,95
					Кокарбоксилаза	162,26	1622,60
					Миальгамма	66,26	463,82
					Итого	2,21	30,98

Таблица. Лекарственные средства, используемые в стационаре при лечении больных стабильной стенокардией, и стоимость их суточного и курсового лечения в условиях стационара (продолжение)

Фармакотерапевти- ческие группы, включенные в стандарт	Анатомо- терапевтико- химическая группа	Лекарственные средства, входя- щие в стандарт	Стоимость фармакотерапии, руб		Лекарственные средства, не входя- щие в стандарт		Стоимость лечения, руб	
			в день	на курс			в день	на курс
Средства, влияющие на пищеварительный тракт	Препараты для лечения функциональных расстройств ЖКТ				Но-шпа	37,46	524,46	
		Препараты для лечения заболеваний, связанных с нарушением кислотности			Омез	380,60	5064,52	
					Итого	418,06	5588,98	
Средства для профи- лактики и лечения	Урологические препараты				Омник	29,47	412,58	
инфекций и урологи- ческие средства	Антибактериальные средства для системного использования				Амосин	13,38	107,04	
					Нолицин	33,14	464,02	
					Итого	75,99	983,64	
Итого по группе			2576,76	32679,34	Итого по группе	1974,89	23698,18	
Фармакотерапевтические группы, не включенные в стандарт								
Средства, влияющие на обмен веществ	Гипогликемические препараты				Глидиаб	1,61	9,67	
					Глюкофаж	9,03	135,44	
					Диабетон	42,23	515,25	
					Манинил	6,54	95,23	
					Сиофор	41,69	449,7	
	Инсулины				Инсулин	275,99	4139,9	
		Прочие препараты для лечения нарушения обмена веществ				Берлитион	121,74	852,21
						Итого	498,83	6197,53
Средства, влияющие на регенерацию					Актовегин	334,74	2510,52	
						Итого	334,74	2510,52
Гормональные препара- ты для системного использования	Кортикостероиды системного использования				Преднизолон	2,41	33,71	
						Итого	2,41	33,71
Средства для лечения заболеваний респираторной системы	Ингибиторы фосфодиэстеразы				Эуфиллин	26,84	234,89	
		Аналептические средства			Сульфокамфокаин	6,15	30,73	
	Муколитические и отхаркивающие препараты				Лазолван	16,78	117,49	
						Итого	49,77	383,1
							Итого по группе	885,75
Всего						5437,40	65502,39	

Обсуждение

Как показали результаты исследования, только половина израсходованных на лечение больных СС средств приходилась на лекарственные средства, включенные в стандарт ведения пациентов. В этой связи обращает на себя внимание группа сердечно-сосудистых средств, в которой использовались как рекомендованный стандартом амлодипин, так и не входящий в него дилтиазем. Первый препарат эффективен и безопасен у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Основными показаниями к применению этого препарата у больных ИБС являются профилактика приступов стенокардии различной природы, включая вазоспастическую стенокардию [11,7]. Он дает отчетливый антиангинальный эффект, что является следствием уменьшения ишемии миокарда во время физической нагрузки и выражается в увеличении переносимости физической нагрузки, уменьшении числа приступов стенокардии, снижении потребности в приеме нитратов короткого действия. Антиангинальное действие амлодипина не уступает таковому других антиангинальных препаратов, в первую очередь нитратов и бета-адреноблокаторов. Антиишемическое действие амлодипина у больных СС было продемонстрировано в исследовании CAPЕ [12]. В нем было показано, что при назначении амлодипина наблюдается существенное уменьшение количества и продолжительности эпизодов ишемии миокарда в сравнении с плацебо, причем это действие амлодипина продолжается в течение суток. Переносимость амлодипина, по данным исследования CAPЕ, практически не отличается от переносимости плацебо. Помимо хорошего терапевтического эффекта целесообразность назначения амлодипина с точки зрения фармакоэкономики доказана в исследованиях Алыменко М.А. и Маль Г.С. [13]. Однако врачи ГУЗ ОКБ г. Твери назначали не только амлодипин, но и не вошедший в стандарт оказания медицинской помощи больным СС дилтиазем. Этот препарат обладает короткой продолжительностью действия, поэтому его недостатком является значительное колебание концентрации препарата в плазме, имеющей подъемы и спады. Особенно это негативно сказывается в утренние часы, когда эффект от принятого накануне вечером дилтиазема уже закончился [14]. С экономической точки зрения предпочтение, опять же, отдается амлодипину, который из расчета стоимости одной таблетки в 2 раза дешевле, чем дилтиазем. Поэтому очевидно нерациональное использование финансовых затрат при назначении дилтиазема.

Во второй группе лекарственных средств также выявлены необоснованные финансовые затраты. Установлено, что среди препаратов, не входящих в стандарт

оказания медицинской помощи больным СС, наиболее часто назначали кардиомагнил. Обоснованность его включения в терапию больных СС можно рассмотреть в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (аспирин). Ацетилсалициловая кислота (АСК), являясь антиагрегантом, не только рекомендована к применению у больных СС стандартом, но и ее применение обоснованно с точки зрения доказательной медицины (категория 1А) [15]. Кардиомагнил не располагает такой доказательной базой. Его теоретическим преимуществом является возможность защитного действия на слизистую оболочку желудка и 12-перстной кишки за счет гидроксида магния. Этим свойством и можно объяснить его популярность среди врачей, в том числе и врачей кардиологического отделения. К этому следует добавить, что цена одной таблетки кислоты ацетилсалициловой составляет примерно 0,33 руб, а кардиомагнила — 1,69 руб, что в 5 раз дороже.

По результатам исследований также выявлены существенные расхождения между рекомендованными финансовыми затратами и реальными при назначении вспомогательной лекарственной терапии. Большую часть (68%) из последних составляют лекарственные средства для лечения сахарного диабета, а если смотреть в масштабе затрат на лечение 100 больных СС, то на их долю приходится 9,5% от общей суммы. Эти данные говорят о необходимости включения препаратов для лечения сахарного диабета при разработке нового стандарта оказания медицинской помощи больным СС.

Выявленные с помощью проведенного исследования существенные различия в финансовых затратах при лечении больных СС показывают тенденцию в нерациональном использовании лекарственной терапии. Можно полагать, что проведение масштабных исследований в этом направлении, в том числе и в других лечебных учреждениях города Твери и области, позволит выявить общие проблемы в эффективном с фармакоэкономической точки зрения использовании лекарственной терапии у стационарных больных.

Заключение

При медикаментозном лечении пациентов со СС 50% затрат приходится на препараты, рекомендованные стандартом, 36% — препараты, не вошедшие в стандарт, но из фармакологических групп, прописанных в стандарте, и 14% — препараты, не вошедшие в стандарт фармакологических групп.

При рассмотрении финансовых расхождений между затратами на лечение больных СС с соблюдением стандарта и без такового наблюдалось полное отсутствие расхождений в группе растворов, электролитов, средств для коррекции кислотного равновесия; частичное (от 69% до 98%) в группе сердечно-сосудистых средств,

анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, средств для лечения ревматических заболеваний и подагры, средств, влияющих на центральную нервную систему, витаминов и минералов; полное расхождение со стандартом наблюдается в группе средств, влияющих на пищеварительный тракт, и средств для профилактики и лечения инфекций.

Назначение больным СС препаратов, не входящих в стандарт, в некоторых случаях (кардиомагнил и дил-

тиазем) не только экономически нецелесообразно, но и не имеет под собой достаточного обоснования с точки зрения доказательной медицины.

При разработке нового стандарта медицинской помощи больным СС необходимо учесть затраты на лечение сопутствующих заболеваний, в частности сахарного диабета, затраты на медикаментозную терапию которого составили 9,5% от общей стоимости лечения пациентов со СС.

Литература

1. Komissarenko I.A. The treatment of a stable stenocardia. *Consilium Medicum* 2007; 2 (2): 10-12. Russian (Комиссаренко И.А. Лечение стабильной стенокардии. *Consilium Medicum* 2007; 2 (2): 10-12).
2. Oganov R.G., Maslennikova G.J. Prevention of cardiovascular disease - the real way to improve the demographic situation in Russia. *Kardiologiya* 2007; (1): 4-7. Russian (Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России. *Кардиология* 2007; (1): 4-7).
3. Pozdnyakov Yu.M., Martsevich S.Yu., Koltunov I.E., Urinskiy A.M. Atherosclerotic cardiovascular disease and associated metabolic disorders. Stable angina. In: Belenkov Yu.N., Oganov R.G., redaktory. *Cardiology. National guidance* M.: Geotar-media; 2007: 636 – 665. Russian (Поздняков Ю.М., Марцевич С.Ю., Колтунов И.Е., Уринский А.М. Атеросклеротические сердечно-сосудистые и ассоциированные метаболические нарушения. Стабильная стенокардия. В: Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., редакторы. *Кардиология. Национальное руководство*. М.: Геотар-медиа; 2007: 636 – 665).
4. Lupanov V.P. Stable angina: treatment strategy and management of patients in hospital and outpatient settings. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2003; 11(9): 556–563. Russian (Лупанов В.П. Стабильная стенокардия: тактика лечения и ведения больных в стационаре и амбулаторных условиях. *Русский медицинский журнал* 2003; 11(9): 556–563).
5. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina – summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines [Committee on management of patients with chronic stable angina] *Circulation* 2003; 107: 149–158.
6. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Koltunov I.E. Treatment of chronic coronary artery disease from the standpoint of evidence based medicine. *Praktikuyushchiy vrach* 2002; (4): 44–46. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Колтунов И.Е. Лечение хронической ишемической болезни с позиций доказательной медицины. *Практикующий врач* 2002; (4): 44–46).
7. ESC Guidelines for the Management of Stable Angina Pectoris. *Eur Heart J* 2006; 27(11): 1341–1381.
8. Gurevich M.A. Chronic ischemic (coronary) heart disease. Guide for physicians. St Petersburg: Nevskiy dialekt; 2003. Russian (Гуревич М.А. Хроническая ишемическая (коронарная) болезнь сердца. Руководство для врачей. СПб.: Невский диалект; 2003).
9. Order of the Ministry of Health and Social Development on April 20, 2007 № 288 "On approval of standard medical care for patients with stable angina pectoris." Available at: http://www.lawrussia.ru/texts/legal_498/doc498a379x124.htm. Date of access 01/30/12. Russian (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 20 апреля 2007 г. № 288 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со стабильной стенокардией». Доступен на: http://www.lawrussia.ru/texts/legal_498/doc498a379x124.htm. Дата доступа 30.01.12)
10. Belousov Yu.B., Bykov A.V. Pharmacoeconomics: the best choice for forms. *Farmateka* 2003; (3): 10-13. Russian (Белоусов Ю.Б., Быков А.В. Фармакоэкономика: оптимальный выбор для формуляров. *Фарматека* 2003; (3): 10-13).
11. Metelitsa V.I. Guide to Clinical Pharmacology of cardiovascular drugs. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2005. Russian (Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Медицинское Информационное Агентство; 2005).
12. Orgensen J., Simonsen B., Endresen S. K. et al. Restenosis and clinical outcome in patients treated with amlodipine after angioplasty: results from the Coronary Angioplasty Amlodipine REstenosis Study (CAPARES). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 592–9.
13. Alymenko M.A., Mal' G.S. Pharmacoeconomic features contemporary "standardized" care of cardiac patients at the example of the regional center. *Nauchnyy zhurnal* 2011; (9): 202-205. Russian (Алыменко М.А., Маль Г.С. Фармакоэкономические особенности современной «стандартизованной» медицинской помощи кардиологическим больным на примере областного центра. *Научный журнал* 2011; (9): 202-205).
14. Karpov Yu.V., Sorokin E.V. Pharmacotherapy in Cardiology: the position of calcium antagonists. *Consilium Medicum* 2004; (6): 5-9. Russian (Карпов Ю.В., Сорокин Е.В. Фармакотерапия в кардиологии: позиции антагонистов кальция. *Consilium Medicum* 2004; (6): 5-9).
15. National guidelines for rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. Available at: <http://scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc>. Date of access 1/30/12. Russian (Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доступно на: <http://scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc>. Дата доступа 30.01.12).

Поступила 05.12. 2011

Принята в печать 20.12.2011

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ВАЛСАРТАНА, АМЛОДИПИНА И ГИДРОХЛОРОТИАЗИДА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

И.М. Соколов*, Н.А. Железнякова

Саратовский Государственный Медицинский Университет им В.И. Разумовского.
410012, Саратов, ГСП, ул. Большая Казачья, 112

Эффективность фиксированной комбинации валсартана, амлодипина и гидрохлоротиазида в комплексной терапии пациента очень высокого кардиоваскулярного риска

И.М. Соколов*, Н.А. Железнякова

Саратовский Государственный Медицинский Университет им В.И. Разумовского. 410012, Саратов, ГСП, ул. Большая Казачья, 112

Высокая распространённость артериальной гипертензии в сочетании с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском определяют необходимость широкого применения комбинированной терапии. Современные подходы к выбору компонентов комбинации антигипертензивных средств опираются на эффективность последних, показанную в многоцентровых рандомизированных клинических испытаниях. Тройная комбинация антагониста кальция, блокатора рецепторов ангиотензина II и тиазидного диуретика рассматривается в качестве оптимального варианта терапии пациентов при сочетании артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца для снижения кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: фиксированная комбинация, валсартан, амлодипин, гидрохлоротиазид, стенокардия, артериальная гипертензия.

РФК 2011;8(1):68-74

Efficacy of fixed combination of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide in complex therapy of the patient of very high cardiovascular risk

I.M. Sokolov*, N.A. Zheleznyakova

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskii. Bolshaya Kazachia st. 112, Saratov, 410012 Russia

The high prevalence of arterial hypertension in association with high and very high cardiovascular risk requires widespread use of combined therapy. Current approaches to selection of combination components of antihypertensive drugs are based on the efficacy of these drugs proven in multicenter randomized clinical trials. The triple combination of calcium antagonist, angiotensin II receptor blocker and thiazide diuretic is regarded as the best option for combined therapy in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease to reduce cardiovascular risk.

Key words: fixed combination, valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide, angina, arterial hypertension.

Rational Pharmacother. Card. 2011;8(1):68-74

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): docsim@bk.ru

Достижение контроля уровня артериального давления (АД) — одно из кардинальных направлений профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Значительная распространённость артериальной гипертензии (АГ) в России (39,5% населения, по данным С.А. Шальновой и соавт. [1]), с одной стороны, и высокая доля больных АГ высокого и очень высокого риска ССО, с другой, определяют несомненную сложность решения этой важнейшей задачи. В отечественных и международных рекомендациях неоднократно подчёркивалось, что поддержание нормального уровня АД возможно только при условии использования для лечения больных АГ высокого кардиоваскулярного риска комбинации антигипертензивных препаратов (АГП). При этом оптимальным представляется применение именно фиксированных комбинаций, позволяющих добиться лучшей приверженности пациента лечению, контроля уровня АД и, наконец, улучшения прогноза, особенно в условиях коморбидной патоло-

гии. Экспертами РМОАГ в 2010 г. [2] в дополнение к уже традиционным рациональным комбинациям двух АГП впервые предложены предпочтительные «тройные» комбинации:

- ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА)+дигидропиридиновый антагонист кальция (АК)+бета-адреноблокатор (БАБ);
- ИАПФ/АРА+АК+диуретик;
- ИАПФ/АРА+диуретик+БАБ;
- дигидропиридиновый АК+диуретик+БАБ.

Среди предложенных комбинаций наиболее многообещающей представляется сочетание блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ или АРА) с тиазидным диуретиком (в малой дозе) и дигидропиридиновым АК. Упомянутая комбинация представлена лекарственным препаратом Ко-Эксфорж (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 5 мг или 10 мг амлодипина+160 мг валсартана+12,5 мг гидрохлоротиазида).

Высказанная позиция объясняется следующим образом. Указанная «тройная» комбинация, по сути, является сочетанием двух наиболее востребованных двойных комбинаций АГП последнего десятилетия: ИАПФ/АРА+диуретик и ИАПФ/АРА+АК.

Сведения об авторах:

Соколов Иван Михайлович — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского

Железнякова Наталия Александровна — к.м.н., ассистент той же кафедры

О достоинствах пары ИАПФ+диуретик написано довольно много, эта комбинация по-прежнему столь же востребована и вполне заслуженно считается классическим вариантом лечения АГ. Вместе с тем, результаты ряда международных исследований, таких как ASCOT и особенно ACCOMPLISH, заставляют по-новому взглянуть на перспективы сочетания антагониста кальция и блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

В испытании ACCOMPLISH было показано, что при сравнении двух режимов комбинированной терапии АГ (ИАПФ бенazeприл+диуретик против ИАПФ бенazeприл+АК) дополнительное снижение относительного риска сердечно-сосудистой смертности и осложнений при приеме комбинации блокатора РААС+АК по сравнению с комбинацией блокатор РААС+диуретик составило 20% [3]. Эти данные представляются очень важными в контексте формирования приоритетов для практикующих врачей при выборе окончательного варианта комбинированной антигипертензивной терапии. На основании полученных результатов ACCOMPLISH [3] вполне логично заявить, что улучшение сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с АГ высокого риска связано с присоединением к ИАПФ бенazeприлу именно амлодипина (!). Поэтому, несомненно, актуальным становится выбор внутри объединённой группы блокаторов РААС (ИАПФ и сартаны) партнёра для АК, поиск компонента комбинации, обладающего столь же внушительной доказательной базой, как и сам амлодипин. Действительно, «за плечами» амлодипина успешные исследования CAPE [4] и CAPARES [5] (антиишемическое действие), PRAISE [6] (улучшение прогноза при хронической сердечной недостаточности [ХСН]), PREVENT [7], CAMELOT и NORMALISE [8] (антиатеросклеротическое действие), TONMS [9], ACCT [10] и ALLHAT [11] (антигипертензивное действие) и, наконец, VALUE [12] и ASCOT [13] (снижение риска ССО). Нам представляется, что объединение в составе препарата Ко-Эксфорж тиазидного диуретика и амлодипина именно с валсартаном в полной мере соответствует принципам медицины, основанной на доказательствах. Доказательная база эффективности этого представителя АРА, пожалуй, наиболее внушительна. Значимый гипотензивный эффект препаратов из группы АРА не вызывает сомнений, в то время как способность влиять на кардиоваскулярный риск всё же требовала уточнения. В этом плане привлекают внимание исследования, доказавшие высокую органопротективную и прогностическую ценность валсартана.

В своё время именно валсартан оказался первым сартаном, зарегистрированным для лечения больных ХСН, по результатам исследования Val-HeFT [14].

Антипротеинурическая эффективность валсартана при АГ и сахарном диабете 2-го типа показана в ис-

следованиях MARVAL [15] и SMART [16]. В каждом из этих испытаний препаратом сравнения выступал амлодипин, нефропротективное действие которого оказалась несравненно ниже.

В исследованиях Val-PREST и VALVACE показано, что терапия валсартаном уменьшает риск развития рестенозов и повторных вмешательств у пациентов, перенесших транслюминальную баллонную ангиопластику коронарных артерий [17,18].

Сравнение валсартана с амлодипином у пациентов с АГ и высоким риском ССО в двойном слепом рандомизированном исследовании VALUE [19], включавшем более 15 000 наблюдений, показало практически одинаковую гемодинамическую и клиническую эффективность.

По данным исследования VALIANT, в когорте пациентов высокого риска валсартан оказался столь же эффективным для вторичной профилактики ССО, как и ИАПФ каптоприл [20].

Ещё в одном исследовании пациентов с АГ и/или ИБС и/или ХСН (JIKI Heart Study) добавление к схеме лечения валсартана обеспечило снижение вероятности развития первичной точки (сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности) на 39% ($p=0,0002$). На фоне терапии валсартаном достигнуто также значимое снижение частоты первичных и повторных инсультов (на 40%; $p=0,028$), госпитализации по причине ХСН (на 47%; $p=0,029$), госпитализации по причине стенокардии (на 65%; $p=0,0001$), случаев расслоения аорты (на 81%; $p=0,034$) [21].

Исследование KYOTO HEART [22] на пациентах с неконтролируемой АГ высокого риска вновь показало выраженный общий кардиопротективный эффект валсартана, не связанный с его антигипертензивным эффектом. В группе, где валсартан добавлялся к стандартной терапии, отмечалось уменьшение частоты первичной точки [инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия напряжения, ХСН, расслаивающая аневризма аорты, тромбоз артерий нижних конечностей, переход к гемодиализу] на 45% по сравнению с группой стандартной терапии ($p<0,00001$). При этом между группами исследования и сравнения не было выявлено существенной разницы в контроле АД.

В исследованиях JIKI и KYOTO добавление валсартана к терапии, уже включавшей в себя АК (по статистике более 50% всех больных в испытаниях), ассоциировалось со значительным уменьшением частоты стенокардии напряжения [21,22]. Указанная тенденция позволяет говорить о перспективах совместного применения валсартана и АК у пациентов АГ и ИБС. Следует, однако, упомянуть, что исследования JIKI и KYOTO проводились открытым методом, что является несколько уязвимым при оценке их результатов.

К тому же, в России уже накоплен большой исследовательский и практический опыт применения фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в составе препарата Эксфорж. Так, в исследовании ЭКСТРА-2 [23], проведенном в условиях реальной практики на российской популяции пациентов, Эксфорж продемонстрировал эффективное и, главное, оптимальное снижение АД при любой степени артериальной гипертензии.

Всё вышеизложенное позволяет рассматривать препарат Ко-Эксфорж как фиксированную трёхкомпонентную комбинацию, объединяющую наиболее изученные представители АК и блокаторов РААС.

Далее приводим собственное клиническое наблюдение результатов включения препарата Ко-Эксфорж в комплексную терапию пациента, страдавшего ИБС и АГ с очень высоким кардиоваскулярным риском.

Клиническое наблюдение

Пациентка Т, 73 года, поступила в отделение кардиологии с жалобами на давящие боли за грудиной с иррадиацией под левую лопатку длительностью около 10 мин, возникающие при ходьбе на 50 м и купирующиеся самостоятельно в покое или через 1 мин после приема нитроглицерина; частота возникновения болей до 5 раз/сут; одышку инспираторного характера, возникающую при ходьбе на 50-60 м и усиливающуюся в горизонтальном положении; интенсивные головные боли в затылочной области, сопровождающиеся шумом в ушах, слабостью на фоне повышения АД.

Из анамнеза известно, что с 50 лет стала отмечать появление головных болей в затылочной области на фоне эмоционального стресса или при изменении погодных условий, тогда же впервые было зарегистрировано повышение АД до 150 и 90 мм рт.ст. По поводу повышения АД не обследовалась, однако с гипотензивной целью эпизодически принимала Адельфан. У пациентки отягощена наследственность по АГ: мать страдала АГ и умерла в 54 года от инсульта.

В последующем десятилетии закономерно усугубляется 2 степень АГ, привычный уровень АД составляет 160-170 и 90 мм рт.ст. Вместе с тем профилактических мероприятий, направленных на выявление иных факторов риска либо коррекцию имеющегося стабильно повышенного АД, не проводилось вплоть до развития первого ССО, произошедшего в возрасте 62 лет. У больной впервые в жизни развился типичный коронарный приступ, с которым она госпитализируется в стационар с диагнозом острый передний распространенный Q-ИМ. После проведенного лечения и выписки пациентка чувствовала себя удовлетворительно: коронарные боли не беспокоили, хотя АД оставалось на привычно повышенном уровне (2 степень АГ). В постинфарктном периоде начат регулярный приём ле-

карственных средств: 125 мг/сут аспирина и 50 мг/сут атенолола. Указанную терапию трудно признать полноценной ни по результативности, ни по составу. Действительно, контроля АГ по-прежнему нет, равно как нет ни профилактики постинфарктного миокардиального ремоделирования, ни коррекции липидного обмена. Впрочем, на данном этапе ярких субъективных негативных проявлений болезни не было и сложившаяся ситуация больной устраивала. Манифестные признаки неизбежной в этих условиях сердечной недостаточности появились в 65-летнем возрасте: стала отмечать одышку инспираторного характера при физической нагрузке, проходящую в состоянии покоя. Первоначально одышка беспокоила при подъеме на 3-й этаж, но с течением времени толерантность к физическим нагрузкам снизилась. К сожалению, сбор информации осуществлялся только со слов пациентки в связи с отсутствием какой-либо сохранившейся медицинской документации. Предпринимаются попытки изменить проводимую терапию с учётом присоединившейся сердечной слабости и сохраняющейся гипертензии, однако назначение препаратов из группы ИАПФ невозможно из-за непереносимости (выраженный сухой кашель), а периодический приём диуретиков существующую симптоматику изменял недостаточно. Таким образом, в этот период больная получала лишь аспирин, атенолол и различные АГП при повышении АД до уровня, вызывавшего дискомфорт (головная боль). Понятно, что у больной с перенесённым ИМ, ХСН и неконтролируемой АГ подобная терапия не может существенно снизить кардиоваскулярный риск. Через 8 лет после коронарного эксцесса, завершившегося развитием ИМ, формируется стабильная стенокардия напряжения. Давящие боли за грудиной с иррадиацией под левую лопатку длительностью около 10 мин, возникающие при умеренной физической нагрузке (подъем на 2 этаж), купирующиеся самостоятельно в покое или после приема нитроглицерина. Присоединение последнего клинического синдрома (стенокардии) вынудило возобновить поиск оптимальной лекарственной терапии. Менялись лекарственные группы, пробовались различные АГП, используемые при повышении АД выше привычных значений (нифедипин короткого действия, метопролол тартрат, рилменидин и даже клоидин). В течение последнего года по рекомендации участкового врача сформирована относительно стабильная схема лечения: аспирин 125 мг раз/сут, спиронолактон 50 мг/сут, дженерики бисопролола (5 мг), амлодипина (5 мг), лозартана (50 мг) однократно. Ухудшение состояния в течение последних двух нед, когда на фоне стойкого повышения АД до 180-190 и 100-110 мм рт.ст. участились приступы коронарных болей, выросли признаки сердечной недостаточности, снизилась толерантность к физическим нагрузкам, усилилась

слабость. Больная самостоятельно увеличила дозу амлодипина до 10 мг 1 раз/день, вернулась к многократному приёму разнообразных АГП при значительном повышении АД, однако, не отметив должного положительного эффекта, обратилась за медицинской помощью и была госпитализирована. Следует отметить, что пациентка вполне социально адаптирована, настроена на проведение лечения, хотя и подавлена психологически в силу малопродуктивного использования довольно значительного количества лекарственных средств.

Резюмируя, следует выделить несколько этапов развития данного состояния:

Первый — от выявления АГ до развития серьёзного атеротромботического события в коронарном бассейне (ИМ). Не занимаясь поисками причин происшедшего, констатируем отсутствие мероприятий по выявлению и коррекции иных факторов риска, реализацию принципа «есть симптом — есть лечение» (приём АГП при развитии головной боли на фоне гипертензии), использование пусть и комбинированного средства, но лишённого прогностической ценности.

Второй — постинфарктный период до манифестации ХСН. Ограничимся лишь оценкой содержания проводимой терапии. Из принятых направлений профилактики атеротромбоза (деагреганты, статины, БАБ после инфаркта, блокаторы РААС) реализованы лишь два (аспирин и атенолол). Выше уже отмечалось отсутствие в терапии составляющих, направленных на борьбу с будущей ХСН.

Третий — от развёрнутой клинической картины ХСН до прогрессирования коронарных расстройств (нарастающая стенокардия напряжения). Обратим внимание, что один из четырёх рекомендованных при ХСН БАБ (бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат замедленного высвобождения, небиволол) бисопролол появился в составе комплексной терапии лишь в течение последнего года, по сути дела тогда же на постоянной основе стали применяться спиронолактон и АРА.

Объединяет все упомянутые выше периоды развития болезни отсутствие контроля за уровнем АД, недостижение целевых значений (на первом этапе < 140 и 90 мм рт.ст., затем < 130 и 80 мм рт.ст.).

Объективно при поступлении: общее состояние средней тяжести. Положение в постели активное. Акроцианоз. Отеков нет. Верхушечный толчок при пальпации определяется в 5-м межреберье на 1 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии, разлитой, резистентный. Перкуторно левая граница сердца совпадает с верхушечным толчком. Правая граница сердца по правой парастернальной линии. При аускультации сердца признаки ослабления первого тона на верхушке, там же мягкий систолический шум; акцент II тона на аорте. Частота сердечных сокращений 76/мин, АД

Таблица 1. Динамика биохимического спектра в течение 6 мес наблюдения

Показатели биохимии крови	Даты контроля	
	При поступлении	Через 6 мес регулярной терапии
Общий холестерин, моль/л	7,6	4,2
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,5	2,06
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,12	2,75
Триглицериды, ммоль/л	3,21	0,9
Коэффициент атерогенности	5,2	1,48
Общий билирубин, мкмоль/л	17,4	15,9
Мочевина, ммоль/л	7,9	7,1
Креатинин, мкмоль/л	103	97
Глюкоза, ммоль/л	4,1	4,5
АЛТ, ед/л	16	22
АСТ, ед/л	23	25
Калий, ммоль/л	4,6	4,2
Натрий, ммоль/л	146	143
Креатинкиназа общая, Ед/мл	102	83

190 и 100 мм.рт.ст. Нормостеническая форма грудной клетки. Над легкими при аускультации выслушивается жесткое дыхание, в нижних отделах легких с обеих сторон единичные влажные мелкопузырчатые незвучные хрипы. Частота дыхательных движений 18/мин. По другим органам патологии не выявлено.

Данные дополнительных методов исследования.

В общем анализе крови и мочи без патологии, в развёрнутом биохимическом анализе крови (табл. 1) гиперхолестеринемия и дислипидемия.

Электрокардиограмма: ритм синусовый с ЧСС 75/мин, признаки перенесённого ИМ передне-перегородочной и верхушечно-боковой локализации (рис. 1).

По данным эхокардиографии (Эхо-КГ) определялись умеренно выраженные атеросклеротические изменения стенок аорты, аортального клапана, фиброзного кольца и створок митрального клапана. Незначительная дилатация полости левого предсердия (конечно-систолический размер полости 4,3 см), умеренная дилатация левого желудочка (конечно-диастолический размер полости 5,3 см). Гипертрофия левого желудочка небольшой степени (диастолическая толщина стенок 1,28-1,33 см, индекс массы миокарда 132 г/м² по ASE). Умеренная митральная недостаточность. Участки акинезии, гипокинезии всех верхушечных, среднего переднего, среднего передне-перегородочного, среднего перегородочного, верхушечного переднего, верхушечного бокового сегментов. Глобальная сократимость левого желудочка снижена

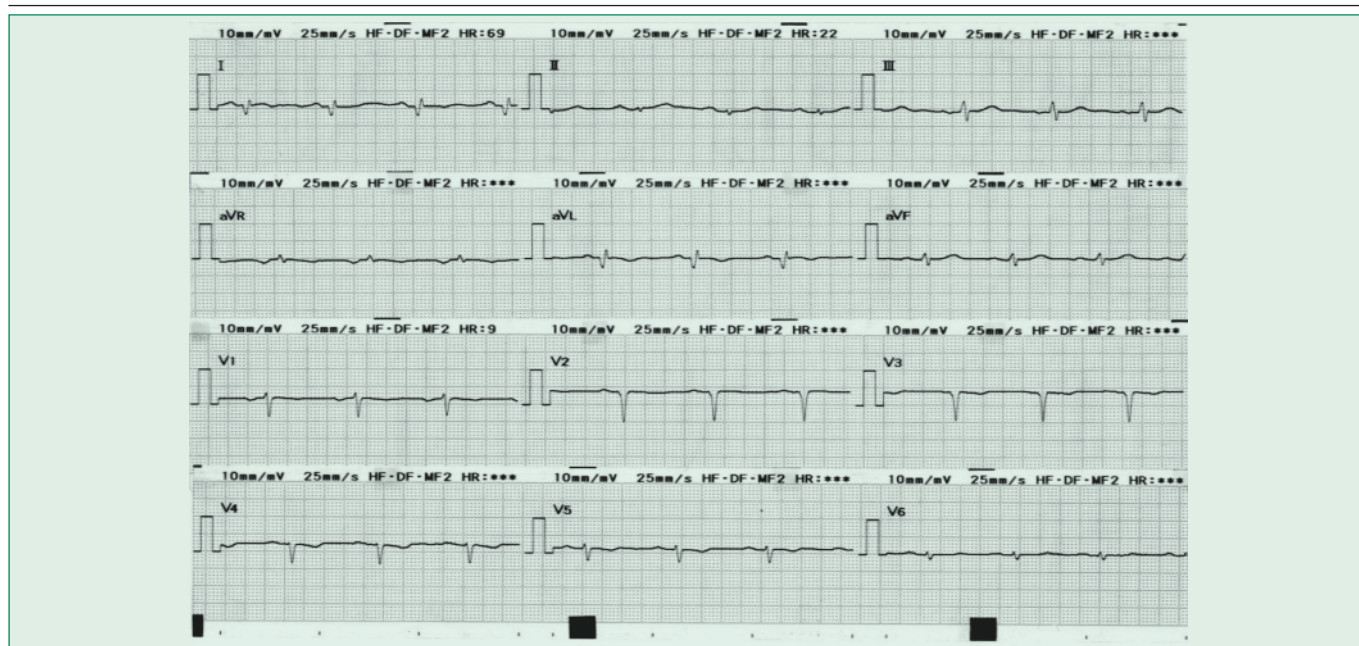


Рис. 1. ЭКГ пациентки при поступлении в стационар

(фракция выброса около 46% по формуле Симпсон). Признаки сердечной декомпенсации по малому кругу кровообращения (систолическое давление в правом желудочке 48 мм рт.ст.).

Проведённые суточное мониторирование АД (СМАД) и ЭКГ (СМЭКГ) констатировали стойкий характер гипертензии, наличие эпизодов ишемической депрессии сегмента ST в задней стенке левого желудочка (возникают при незначительной физической нагрузке (табл. 2 и 3).

На основании данных анамнеза, объективных результатов лабораторного и инструментального обследования был выставлен диагноз:

Основное заболевание:

ИБС: нестабильная стенокардия IA. Перенесенный

инфаркт миокарда. Атеросклероз аорты. Артериальная гипертензия 3 степени, 3 стадии, риск очень высокий.

Осложнение: ХСН IIA стадии, III функционального класса.

Итак, длительная, по сути нелеченая АГ закономерно привела к присоединению нескольких ассоциированных состояний и осложнений, достигнув очень высокого риска развития фатальных ССО. В этой ситуации точный выбор составляющих комплексной терапии (в том числе и АГП) определяет уже не долгосрочный, а ближайший прогноз болезни.

Пациентке было назначено лечение с целью решения следующих основных задач:

- стабилизация коронарного кровотока и профилактика повторного инфаркта миокарда;

Таблица 2. Динамика результатов СМАД

Показатели СМАД	Период контроля			
	При поступлении	На 8 сут госпитализации	При выписке	Через 6 мес регулярной терапии
САД/ДАД среднее, мм рт.ст.	177/105	167/98	122/71	118/73
Степень снижения САД в ночные часы, % (норма 10-20%)	4	5	16	18
Степень снижения ДАД в ночные часы, % (норма 10-20%)	7	8	16	19
Систолический индекс за 24 ч, %	100	100	15	14
Диастолический индекс за 24 ч, %	89	80	4	5
Систолический ИВ за 24 ч, % (норма до 15%)	Неинформативен	Неинформативен	12,47	14,12
Диастолический ИВ за 24 ч, % (норма до 15%)	90,5	78	3,64	5,6
Максимальное САД/ДАД, мм рт.ст.	219/133	194/105	153/111	148/93
Утренняя скорость повышения САД, мм рт.ст./час (норма до 10)	28	22	13,5	8
Утренняя скорость повышения ДАД, мм рт.ст./час (норма до 10)	19,2	17	9,8	9

Таблица 3. Динамика результатов СМЭКГ

Показатели СМЭКГ	Период контроля		
	При поступлении	При выписке	Через 6 мес регулярной терапии
Ритм	Синусовый с ЧСС 66-88/мин	Синусовый с ЧСС 58-71/мин	Синусовый ритм с ЧСС 52-67 Единичные желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы
Наличие ишемии	Ишемическая депрессия сегмента ST в задней стенке ЛЖ	Ишемическая депрессия сегмента ST в задней стенке ЛЖ	Нет
Длительность ишемии, мин/сут	25	11	Нет
ФК стенокардии	При незначительной физической нагрузке и соответствуют стенокардии напряжения III ФК	Безболевые, возникают при физической нагрузке, соответствуют стенокардии напряжения II ФК	Нет

- компенсация течения ХСН;
- достижение целевого уровня АД.

Терапия включала в себя аспирин 125 мг 1 раз/день, фуросемид 40 мг/сут 1 раз/день внутривенно струйно на фоне инфузионной коррекции электролитов в течение 3 дн, спиронолактон 50 мг/сут, моксонидин 0,4 мг 1 раз/день, дженерические формы лозартана (100 мг/сут), амлодипина (5 мг 1 раз/сут) и аторвастатина (40 мг). По мере ликвидации застойных явлений в лёгких возобновлён приём БАБ (бисопролол в суточной дозе 10 мг). Данную терапию пациентка получала в течение 5 дн. На этом фоне состояние несколько улучшилось: уменьшилась одышка на фоне выполняемой нагрузки, уменьшилось количество коронарных болей, однако сохранялись жалобы на головные боли в затылочной области на фоне эпизодически повышающихся цифр АД преимущественно в ранние утренние часы.

На 8-е сут госпитализации проводится повторное СМАД (табл. 2): средние значения АД составили 167 и 98 мм рт.ст., степень снижения систолического (4%) и диастолического (7%) давления в ночные часы недостаточная (в норме 10-20%), максимальные значения АД — 194 и 105 мм рт.ст. Сохранявшиеся уровни АД требовали изменения схемы лечения. Принципиально возможно было, учитывая риск развития побочных явлений, продолжить титрацию выбранных АГП до достижения максимальной дозы (150 мг для лозартана, 20 мг для бисопролола, 0,8 мг для моксонидина, 10 мг для амлодипина) либо увеличить число членов используемой комбинации. Нами принято несколько иное решение: увеличить дозу АК амлодипина, заменить препарат из группы АРА и добавить тиазидный диуретик.

Выбрана тройная фиксированная комбинация Ко-Эксфорж, представляющая собой сочетание трех антигипертензивных компонентов с дополняющим друг

друга механизмом контроля АД: 10 мг амлодипина (АК), 160 мг валсартана (АРА) и 12,5 мг гидрохлоротиазида (тиазидный диуретик). Прочие компоненты комплексной терапии оставлены без изменения.

После проведенной коррекции отмечено значительное улучшение самочувствия: головные боли перестали беспокоить, на фоне выполняемой нагрузки (подъем на 3-й этаж) отсутствуют коронарные боли и одышка, установилась нормотония в течение сут. Перед выпиской (на 8 сут после включения в терапию препарата Ко-Эксфорж) осуществлены СМЭКГ и СМАД (таб. 2 и 3), подтвердившие удовлетворительный антиишемический и гипотензивный эффекты предложенной схемы лечения.

В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана под амбулаторное наблюдение с рекомендациями продолжить прием аспирина 125 мг, аторвастатина 40 мг, спиронолактона 25 мг, Ко-Эксфорж 10/160/12,5 мг/сут, моксонидина 0,4 мг и бисопролола 10 мг.

Через 6 мес амбулаторного лечения больная была приглашена на обследование. На визите состояние удовлетворительное. Коронарные боли, одышка не возникают на фоне выполняемой нагрузки, головные боли не беспокоят. Цифры АД по дневнику самоконтроля пациентки за все время оставались на уровне 125-135 и 80 мм рт.ст. Стабильная нормотония явилась поводом для сокращения объёма антигипертензивной терапии — была произведена отмена моксонидина. Больная по-прежнему демонстрирует высокую приверженность лечению, обращая внимание на удобный приём лекарственных средств и их относительно небольшое количество.

Объективно общее состояние удовлетворительное. Кожный покров обычной окраски. Отеков нет. ЧСС 56 уд/мин, АД 120 и 75 мм рт.ст. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 12 в 1 мин. Живот мягкий,

безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги.

На ЭКГ без существенной динамики. Результаты биохимического и инструментального исследований в табл. 2 и 3. Достигнуты целевые значения липидов. При СМАД средние значения АД составили 118 и 73 мм рт.ст. (за 24 ч), 120 и 78 мм рт.ст. (днём) и 116 и 68 мм рт.ст. (ночью). Степень снижения систолического (18%) и диастолического (19%) давления в ночные часы в пределах нормы (10-20%), максимальные значения АД — 148 и 93 мм рт.ст. (все эпизоды повышения соответствуют пометкам в дневнике о физической нагрузке).

На фоне выполняемой нагрузки ишемические изменения по результатам СМЭКГ не зарегистрированы.

По данным Эхо-КГ, в динамике отмечается улучшение в виде снижения давления в легочной артерии до 34 мм рт.ст., прочие же параметры без перемен.

Пациентке даны рекомендации продолжить прием подобранной схемы препаратов: Ко-Эксфорж 10/160/12,5 мг, бисопролол 10 мг, спиронолактон 25 мг, аспирин 125 мг и аторвастатин 40 мг 1 раз/сут.

Таким образом, комплексная терапия, центральным

звеном которой являлся препарат Ко-Эксфорж, позволила решить практически все поставленные задачи:

- достигнута стойкая нормализация цифр АД с отсутствием его пикового повышения в ранние утренние часы;
- компенсирована ХСН;
- отсутствует стенокардия напряжения, ликвидированы ишемические изменения при СМЭКГ;
- показатели липидного обмена поддерживаются на целевых значениях.

Немаловажно отметить, что использованная комбинация комфортна для больной, хорошо переносится и поддерживает её высокую приверженность лечению.

Заключение

Для обеспечения контроля АД и эффективного воздействия на риск ССО весьма перспективным с точки зрения доказательной базы и накапливающегося опыта практического применения представляется использование сочетания тиазидного диуретика (гидрохлортиазид), АК (амлодипин) и АРА (валсартан), объединённых в препарате Ко-Эксфорж.

Литература

1. Shal'nova S.A., Balanova Yu.A., Konstantinov V.V. i dr. Hypertension: Prevalence, awareness, taking antihypertensive medication and treatment efficacy in the population of the Russian Federation. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal 2006; (4): 45–50. Russian (Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал 2006; (4): 45–50).
2. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2008; 7(6) suppl 2: 1–31. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2008; 7(6) Приложение 2: 1–31).
3. Avoiding Cardiovascular Events through COMbination Therapy In Patients Living with Systolic Hypertension. N Engl J Med 2008; 359: 2417–2428.
4. Deanfield J., Detry J., Lichtlen P. et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary heart disease: Double-blind Circadian Anti-ischemia Program in Europe (CAPE trial). JACC 1994; 26 (4): 1460–1467.
5. Jorgensen B., Thaulow E. Effects of amlodipine on ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Secondary results of the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis (CAPARES) study. Am Heart J 2003; 145: 1030–1035.
6. Packer M., O'Connor C.M., Ghali J.K. et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. N Engl J Med 1996; 335: 1107–1114.
7. Mancini G.B.J., Miller M.E., Evans G.W. et al. Post hoc analysis of coronary findings from the Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of the Norvasc Trial (PREVENT). Am J Cardiol 2002; 89 (12): 1414–1416.
8. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. The CAMELOT/NORMALISE study. JAMA 2004; 18: 2217–2226.
9. Liebson P., Grandits G., Dianzumba S. et al. Comparison of five antihypertensive monotherapies and placebo for change in left ventricular mass in patients receiving nutritional-hygienic therapy in the treatment of mild hypertension study (TOMHS). Circulation 1995; 91: 698–706.
10. Kloner R.A., Sowers J.R. Amlodipine cardiovascular community trial. Am J Cardiol 1996; 77: 713–722.
11. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2000; 283: 1967–1975.
12. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. Lancet 2004; 363: 2022–2031.
13. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an anti-hypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366: 895–906.
14. Val-HeFT Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Am Heart J 2005; 149: 548–557.
15. Viberti G. Microalbuminuria Reduction With Valsartan in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Blood Pressure – Independent Effect. Wheeldon and for the Microalbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Circulation 2002; 106: 672–678.
16. The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group. Reduction of Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2007; 30(6): 1581–1583.
17. Peters S., Gotting B., Trummel M. et al. Valsartan for prevention of restenosis after stenting of type B2/C lesions: the VAL-PREST trial. J Invasive Cardiol 2001; 13: 93–97.
18. Peters S., Trummel M., Meyners W. et al. Valsartan versus ACE inhibition after bare metal stent implantation—results of the VALVACE trial. Int J Cardiol 2005; 98: 331–335.
19. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. Lancet 2004; 363: 2022–2031.
20. McMurray J., Solomon S., Pieper K. et al. The Effect of Valsartan, Captopril, or Both on Atherosclerotic Events After Acute Myocardial Infarction. An Analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). J Am Coll Cardiol 2006; 47: 726–733.
21. Mochizuki S., Dahl B., Shimizu M. et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomized, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. Lancet 2007; 369: 1431–1439.
22. Sawada T., Takahashi T., Yamada H. et al. for the KYOTO HEART Study Group. Rationale and design of the KYOTO HEART study: effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high risk of cardiovascular events. J Hum Hypertens 2008; 1–8.
23. Karpov Yu.A., Chazova I.E., Vigdorchik A.V. on behalf of the research team. Efficacy and safety of fixed combination of amlodipine and valsartan in the treatment of hypertension in clinical practice: results of observational study of the Russian EXTRA-2. Sistemnye gipertenzii 2010; 4: 14–20. Russian (Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. от лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Системные гипертензии 2010; 4: 14–20).

Поступила 26.12. 2011

Принята в печать 30.01.2012

ЭКСФОРЖ
амлодипин/валсартан

Мощная и удобная таблетка
для контроля АД¹⁻³

КО-ЭКСФОРЖ
амлодипин/валсартан/гидрохлоротиазид

Единственная рекомендованная в России
3х-компонентная фиксированная
комбинация АГ препаратов⁴

**Краткое описание
Эксфорж (Exforge®)**

Лекарственная форма

Амлодипин (в форме безилата) + Валсартан, Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/80 мг, 5/160 мг и 10/160 мг.

Показания

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Способ применения и дозы

Рекомендуемая суточная доза — 1 таблетка Эксфоржа, содержащая амлодипин/валсартан в дозе 5/80 мг или 5/160 мг или 10/160 мг.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к амлодипину, валсартану и к другим компонентам препарата, Беременность, безопасность применения Эксфоржа у больных с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, у пациентов после недавно перенесенной трансплантации почки, а также детей и подростков до 18 лет не установлена.

Меры предосторожности

У пациентов с дефицитом в организме натрия и/или объема циркулирующей крови существует риск развития выраженного снижения артериального давления. При необходимости отмены β-адреноблокаторов перед началом терапии Эксфоржем дозу β-адреноблокаторов следует уменьшать постепенно.

**Краткое описание
Ко-Эксфорж (Co-Exforge®)**

Лекарственная форма

Амлодипин (в форме безилата) + валсартан + гидрохлоротиазид (ГХТЗ), Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/160/12,5 мг, 10/160/12,5 мг

Показания

Артериальная гипертензия I и II степени.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая суточная доза — 1 таблетка Ко-Эксфоржа, содержащая амлодипин/валсартан/ГХТЗ в дозе 5/160/12,5 мг или 10/160/12,5 мг

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к амлодипину, валсартану, ГХТЗ, другим производным сульфамида, производным дигидропиридина и другим вспомогательным компонентам препарата
- Беременность и период грудного вскармливания
- Выраженные нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью)
- Выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин), анурия
- Резистентные к адекватной терапии гипонатриемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, а также гипонатриемия с клиническими проявлениями
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)

Предосторожности

Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с риском возникновения гипотензии при гипонатриемии и/или снижении объема циркулирующей крови. С нарушением функции почек или систематической почечной недостаточностью. Нет данных относительно применения препарата у пациентов с односторонним или

необходимо соблюдать осторожность при применении Эксфоржа у больных с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <10 мл/мин), в том числе, находящихся на гемодиализе; у пациентов с заболеваниями печени (особенно при обструктивных заболеваниях желчных путей); у пациентов с митральным или аортальным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией; при управлении автотранспортом и работе с механизмами. Не рекомендуется применять Эксфорж в период кормления грудью и у пациентов, планирующих зачать ребенка.

Взаимодействие

Следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль концентрации калия в крови при применении вместе с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли, и другими лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию калия в плазме крови. Совместная терапия с НПВП (включая ингибиторы ЦОГ-2) может уменьшать выраженность гипотензивного эффекта. При совместной терапии у пожилых пациентов, со сниженным объемом ОЖК или нарушением функции почек необходим контроль функции почек.

Побочные эффекты

Наиболее часто: головокружение, грипп, головная боль, пастозность, периферические отеки, отек лица, повышенная утомляемость, приливы к лицу, астения, головноекружение, тахикардия, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, кашель, боль в глотке и гортани, диарея, тошнота, боль в животе, запор, сыпь, эритема, отечность суставов, боль в спине, артралгия. Редкие, но тяжелые нежелательные явления (НЯ): гиперчувствительность. В тех клинических исследованиях, где амлодипин применяли в качестве монотерапии, отмечались также другие тяжелые НЯ: гастрит, гиперплазия слизистой десен, гингивит, лейкопения, малярия, панкреатит, гепатит, тромбоцитопения, васкулит. В продолжительном плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) у больных с сердечной недоста-

двусторонним стенозом почечных артерий, или стенозом артерии единственной почки, или после недавно перенесенной трансплантации почки. Возможны нарушения водно-электролитного баланса (рекомендуется тщательное наблюдение), толерантности к глюкозе, уровня холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты. При необходимости отмены β-адреноблокаторов перед началом терапии препаратом Ко-Эксфорж дозу β-адреноблокаторов следует уменьшать постепенно. Препарат назначают с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени, обструкцией желчевыводящих путей. Как и при применении других вазодилаторов, следует соблюдать особую осторожность у пациентов с митральным или аортальным стенозом и гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. Не рекомендуется применять Ко-Эксфорж в период кормления грудью и у пациентов, планирующих забеременеть. Необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и работе с механизмами.

Взаимодействие

Следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль при применении вместе с препаратами, содержащими литий. Применять с осторожностью с лекарственными средствами, повышающими уровень калия, при сочетании с другими антигипертензивными препаратами, курареподобными веществами, НПВП, кортикостероидами, АКП, амфотерицином, карбонсодержащими, салициловой кислотой, дигоксином, андрогенными средствами, аллопурином, амалтином, диазоксидом, цитостатическими препаратами, антихолинэргическими веществами, митогидолом, холестирамом, витамином D, солями кальция, карбамазепином и циклоспорином.

Побочные эффекты

Наиболее часто отмечаются нежелательные явления (НЯ): головокружение, грипп, головная боль, пастозность, периферические отеки, повышенная утомляемость, приливы крови к лицу, астения, диспепсия, головноекружение, тахикардия, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, кашель, боль в глотке, диарея, тошнота, боль в животе, запор, сухость во рту, сыпь, эритема, отечность суставов, боль в спине, артралгия. Редко встречаемые, но тяжелые НЯ: гиперчувствительность, обморок, гипотензия. Дополнительные потенциально тяжелые НЯ, отмечаемые при применении амлодипина в качестве монотерапии: лейкопения, панкреатит, гепатит, тромбоцитопения, васкулит, периферическая невропатия, ангионевротический отек, многоформная экссудативная эритема,

точностью II и IV степени (по NYHA) неинфекционной этиологии при применении амлодипина отмечалось увеличение частоты возникновения отека легких, при отсутствии значимых различий по частоте развития ухудшения течения сердечной недостаточности в сравнении с плацебо. При применении амлодипина сообщалось о случаях развития инфаркта миокарда или повышения частоты приступов стенокардии или аритмии (включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий). Оценка связи данных НЯ с применением амлодипина затруднена из-за отсутствия симптомов сопутствующих заболеваний. В клинических исследованиях при применении валсартана в качестве монотерапии были отмечены следующие тяжелые НЯ: нейтропения. В контролируемых клинических исследованиях у 3,9% и у 16,6% больных с сердечной недостаточностью, получавших валсартан, было отмечено повышение уровня креатинина и азота мочевины крови более чем на 50% соответственно. Для сравнения — у больных, получавших плацебо, повышение креатинина и азота мочевины наблюдалось в 0,9% и 6,3% случаев. Удвоение содержания сывороточного креатинина было выявлено у 4,2% пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, получавших валсартан и у 3,4% получавших плацебо. В контролируемых клинических исследованиях у 10% пациентов с сердечной недостаточностью было отмечено повышение уровня калия сыворотки более чем на 20%. Для сравнения, у больных, получавших плацебо, повышение концентрации калия наблюдалось в 5,1% случаев.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/80 мг, 5/160 мг или 10/160 мг, 7, 10 или 14 шт. в блистере; 1, 2, 4, 8, 14 или 40 блистеров по 7 таблеток, 3, 9 или 28 блистеров по 10 таблеток; 1, 2, 4, 7 или 20 блистеров по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Примечание для врача

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по применению.

Регистрационное удостоверение: ЛСР-002805/07 от 07.09.2007 г.

В продолжительном плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) у больных с сердечной недостаточностью III и IV степени (по NYHA) неинфекционной этиологии при применении амлодипина отмечалось увеличение частоты возникновения отека легких, при отсутствии значимых различий по частоте развития ухудшения течения сердечной недостаточности в сравнении с плацебо. При применении амлодипина сообщалось о случаях развития инфаркта миокарда, или повышения частоты приступов стенокардии или аритмии (включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий). Оценка связи данных НЯ с применением амлодипина затруднена из-за отсутствия симптомов сопутствующих заболеваний. Дополнительные потенциально тяжелые НЯ, связанные с применением валсартана в качестве монотерапии: нейтропения. Дополнительные потенциально тяжелые НЯ, связанные с применением гидрохлоротиазида в качестве монотерапии: аритмии, некротизирующий васкулит, токсический эпидермальный некролиз, волчаночноподобные реакции, обострение хронической почечной недостаточности, панкреатит, лейкопения, атрофический гастрит, угнетение костномозгового кроветворения, гемолитическая анемия, гиперчувствительность, респираторный дистресс-синдром, пневмония, отек легких. Дополнительные потенциально тяжелые НЯ, отмечаемые при применении комбинации валсартан/ГХТЗ: отек легких, некардиогенный отек легких, бронхит, острый бронхит, гипокальциемия, ангионевротический отек, сывороточная болезнь, васкулит, почечная недостаточность.

Формы выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 160 мг + 12,5 мг, 10 мг + 160 мг + 12,5 мг. По 2 блистера по 14 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную упаковку.

Примечание для врача

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по применению. «Новартис Фарма АГ», Швейцария, производное «Новартис Фарма Штейн АГ», Швейцария.

Регистрационное удостоверение: ЛСР-00855110 от 23.08.2010 г.

ПРОИЗВЕДНО «НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ», ШВЕЙЦАРИЯ

Список литературы:

- Карпов Ю.А. с соавт. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Системные гипертензии, 2010;4:14-20
- Зацова И.Е. с соавт. Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА. Системные гипертензии 2010;2:18-26.
- Подзолков В.И. Новые возможности комбинированной терапии артериальной гипертензии: амлодипин+валсартан. СоплНшт Мейсит. 2008;10(5): 45-52.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ и ВНОК2010 (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010, №3-5-26

NOVARTIS

ООО «Новартис Фарма»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 967-12-70; www.novartis.ru

Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Однократный прием для лечения АГ, ИБС и ХСН

Сделай первый шаг к кардиопротекции



Конкор® Кор – специальная форма для лечения ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН¹
- Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов^{2,3}
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью⁴

Сокращенная информация по назначению: Конкор®/бисопролол. Регистрационный номер: П N012963/01. **Состав:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит активное вещество – бисопролола фумарат (2:1) – 5 мг. Дозировки: 2,5 мг*; 5 мг; 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа и свойства:** бета1-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. **Показания к применению:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия), хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **Способ применения и дозы:** Конкор® следует принимать один раз в сутки. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок. **Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия:** начальная доза составляет 5 мг препарата 1 раз в день. Максимально рекомендованная доза составляет 20 мг в сутки. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **Побочные действия:** возможно развитие головокружения, головной боли, депрессии, бессонницы, брадикардия, усиление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН, нарушение AV-проводимости; ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота, диарея, запор, мышечная слабость, судороги мышц, бронхоспазм, реакции гиперчувствительности. **Особые указания:** лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. При прекращении лечения дозу следует снижать постепенно. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению.

* показание ХСН

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13. 2. Janka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol 1986;8[suppl 11]:96-9. 3. Van de Ven L. et al. VASA 1994; 23(4): 357-362. 4. Инструкция по применению.

На правах рекламы. Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. 000 «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625; www.bisoprolol.ru; www.nycomed.ru. Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011



Nycomed: a Takeda Company

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ: ДАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА

М.В. Леонова*

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Бета-адреноблокаторы в лечении артериальной гипертензии: данные доказательной медицины и реальная практика

М.В. Леонова*

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Представлены данные наиболее крупных мета-анализов применения бета-адреноблокаторов (БАБ) при артериальной гипертензии. Оценивается роль БАБ среди других основных групп антигипертензивных препаратов (тиазидные диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ). Рассматриваются особенности применения БАБ при артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом и хронической сердечной недостаточностью. Особое внимание уделяется бисопрололу.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, бисопролол, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет.

РФК 2011;8(1):75-80

Beta-blockers in the treatment of arterial hypertension: evidence based data and real practice

M.V. Leonova*

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Data of the largest meta-analyses of beta-blockers use in arterial hypertension is presented. The role of beta-blockers among other basic groups of antihypertensive drugs (thiazide diuretics, calcium channel blockers, ACE inhibitors) is evaluated. Special considerations of beta-blockers use in hypertensive patients with diabetes mellitus and chronic heart failure are discussed. Special attention is paid to bisoprolol.

Key words: beta-blockers, bisoprolol, arterial hypertension, chronic heart failure, diabetes mellitus.

Rational Pharmacother. Card. 2011;8(1):75-80

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anti23@mail.ru

Бета-адреноблокаторы: данные мета-анализов

В последнее десятилетие пристальное внимание уделялось переоценке влияния основных классов антигипертензивных препаратов (АГП) на главные исходы у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в связи с завершением новых крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ).

В центре внимания оказался класс бета-адреноблокаторов (БАБ), позиция которых в лечении АГ подвергается обсуждению.

С позиции доказательной медицины наибольший интерес представляют мета-анализы, основанные на плацебо-контролируемых РКИ. В мета-анализе Кокрейновской библиотеки все основные классы АГП показывают достоверное снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта и смерти (табл. 1). Применение БАБ у больных с АГ сопровождается снижением риска развития инфаркта миокарда на 9%, инсульта — на 27% и смерти — на 4% [1]. Такие же результаты были получены в мета-анализе Law M.R., основанном на большем числе РКИ. По результатам данного анализа, применение БАБ достоверно снижало риск развития инфаркта миокарда на 11% и инсульта — на 17% [2]. Причем по влиянию на риск развития инфаркта миокарда эффект БАБ был особенно выражен у пациентов с АГ,

имеющих в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС), по сравнению с отсутствием таковой — относительный риск (ОР) 0,71 и 0,89, соответственно [2]; тогда как влияние других классов ГП не зависело от наличия у больных АГ анамнеза ИБС (ОР 0,85 и 0,84, соответственно).

В сравнительных РКИ БАБ не показали существенных преимуществ перед другими классами АГП по влиянию на основные исходы АГ. Так, в мета-анализе Law M.R. БАБ не отличались от других классов АГП по снижению риска развития инфаркта миокарда, но повышали риск развития инсульта на 18%. Меньший эффект БАБ в предупреждении развития инсульта в определенной степени зависит от различий в достигнутом уровне АД в сравнении с группами контроля (в основном это антагонисты кальция); после исключения РКИ с антагонистами кальция ОР развития инсульта составил 1,11.

В более ранних мета-анализах Lindholm L.H. и Bangalore S. также было выявлено увеличение риска развития инсульта при использовании БАБ у больных с АГ в сравнении с другими классами АГП [3,4]. Но при детальном анализе в разных возрастных группах пациентов с АГ было установлено, что повышение риска инсульта отмечалось только у пожилых лиц старше 60 лет (табл. 2). Так, в мета-анализе Bangalore S. было показано, что у молодых пациентов с АГ применение БАБ сопровождается достоверным снижением риска развития инсульта на 22%, тогда как у пожилых больных с АГ риск достоверно увеличивается на 19% [4].

Сведения об авторе:

Леонова Марина Васильевна — д.м.н., профессор
кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Таблица 1. Результаты мета-анализов плацебо-контролируемых РКИ у больных с АГ

Классы АГП	Относительный риск				
	Cochrane Database of Systematic Reviews 2009 [1] 28 РКИ; n=58 040			Мета-анализ Law M.R. [2] 147 РКИ; n=464000	
	Инфаркт миокарда	Инсульт	Смертность	Инфаркт миокарда	Инсульт
Тиазидные диуретики	0,84	0,63	0,89	0,86	0,62
БАБ	0,91	0,73	0,96	0,89	0,83
Антагонисты кальция	0,77	0,58	0,86	0,85	0,66
Ингибиторы АПФ	0,81	0,65	0,73	0,83	0,78
p<0,05 для всех значений					

Таблица 2. Результаты мета-анализов сравнительных РКИ БАБ у больных АГ

Исходы АГ	Относительный риск			
	Мета-анализ Bangalore S. [4] 12 РКИ; n=112177		Мета-анализ Khan N. [5] 21 РКИ; n=145811	
	Больные <60 лет	Больные >60 лет	Больные <60 лет	Больные >60 лет
Инфаркт миокарда	1,01	1,03	0,97	1,06
Инсульт	0,78*	1,19*	0,99	1,18*
Сердечная недостаточность	1,03	0,99	0,93	0,98
Смертность	0,98	1,03	0,97	1,05
* p<0,05				

В мета-анализе Khan N. риск развития инсульта на фоне применения БАБ также возрастал на 18% в группе больных старше 60 лет [5].

Бета-адреноблокаторы и сахарный диабет

Среди вторичных исходов лечения больных с АГ неблагоприятным эффектом является риск развития новых случаев сахарного диабета (СД) как результат метаболических нарушений, связанных с применением антигипертензивной терапии. Внимание к этому исходу возросло в последнее десятилетие в связи с проблемой роста выявления метаболического синдрома и СД 2 типа в мире. В наиболее крупном мета-анализе Elliott W.J. не было получено достоверных доказательств, что применение БАБ у больных с АГ увеличивает риск развития сахарного диабета (табл. 3); наиболее неблагоприятным метаболическим эффектом обладают тиазидные диуретики, а наиболее благоприятным — препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему [6].

Дополнительное значение имеют результаты отдаленной эффективности БАБ у пациентов с АГ и сопутствующим СД. Так, по результатам исследования UKPDS, в котором в течение 8,5 лет наблюдались 1 148 больных с АГ и СД 2 типа, различий по суррогатным исходам, микро- и макрососудистым осложнениям СД и основным исходам АГ между терапией БАБ (атенололом)

Таблица 3. Риск развития СД у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в мета-анализе Elliott W.J. [по 6]

Классы АГП	Относительный риск	
	Против плацебо	Против тиазидных диуретиков
	22 РКИ; n=143153	
Тиазидные диуретики	1,30 *	1,0
БАБ	1,17	0,90
Антагонисты кальция	0,97	0,75 *
Ингибиторы АПФ	0,87	0,67 *
Блокаторы рецепторов ATII	0,75 *	0,57 *
* p<0,05		

и ингибитором АПФ (каптоприлом) не было установлено. После завершения исследования была продолжена более чем 10-летняя открытая фаза наблюдения 884 пациентов, включенных в исследование UKPDS, и было отмечено, что применение БАБ предотвращало развитие сердечно-сосудистых исходов, связанных и не связанных с СД, причем достоверных различий с ингибиторами АПФ не было, а по снижению общей смертности БАБ показали достоверное преимущество (табл. 4) [7]. Таким образом, эффективный контроль АД у пациентов с сопутствующим СД определяет риск

Таблица 4. Частота исходов у пациентов с АГ и СД в открытой фазе исследования UKPDS (n=758; до 10 лет наблюдения) [по 7]

Исходы	Ингибитор АПФ	БАБ	ОР
	Абсолютный риск на 1000 пациенто-лет		Ингибиторы АПФ против БАБ
Исходы, связанные с СД	62	62,3	0,99
Смерть, связанная с СД	21,1	18,7	1,14
Инфаркт миокарда	23,0	19,7	1,18
Инсульт	8,9	9,6	0,93
Заболевания периферических сосудов	2,5	1,7	1,55
Микрососудистые осложнения	17,9	13,9	1,22
Общая смертность	39,4	32,3	1,23 *
* p<0,05			

сердечно-сосудистых исходов вне зависимости от класса АГП.

Кроме того, переносимость БАБ у пациентов с сахарным диабетом существенно различается в зависимости от селективности. В ретроспективном когортном исследовании у 13 559 пожилых больных с сахарным диабетом, получавших инсулинотерапию или гипогликемические препараты, был проведен анализ частоты случаев серьезной гипогликемии при использовании разных классов АГП [8]. Результаты показали, что частота случаев серьезной гипогликемии была наибольшей в группах больных, принимавших неселективные БАБ и ингибиторы АПФ (относительный риск в сравнении с отсутствием ГП составил 1,23 и 1,17, соответственно), и наименьшей — у пациентов, применявших селективные БАБ (относительный риск 0,73).

Бета-адреноблокаторы: хроническая сердечная недостаточность и артериальная гипертензия

В начале 2000-х гг. была установлена новая клиническая значимость применения БАБ в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), связанная с их мощным блокированием нейрогуморальных механизмов патогенеза развития ХСН. БАБ в сочетании с ингибиторами АПФ и диуретиками достоверно увеличивали сократимую способность миокарда и в результате снижали заболеваемость и смертность пациентов с ХСН. Эти РКИ доказали необходимость применения БАБ в лечении пациентов с ХСН, однако не всех, а только бисопролола, карведилола и метопролола CR/XL. Другим вопросом последних лет было определение значимости БАБ в первичной профилактике развития ХСН у больных с АГ, которая относится к факторам риска развития ХСН в кардиоваскулярном континуме. Этому был посвящен мета-анализ Bangalore S., в котором изучалась частота развития новых случаев сердечной недостаточности у больных с АГ [4]. В сравнении с плацебо БАБ на 23% снижали риск развития ХСН

Таблица 5. Сравнение гипотензивной эффективности разных групп АГП при монотерапии в исследовании ПИФАГОР

Классы АГП	Средний уровень АД (мм рт.ст.)	Частота целевого АД (%)
Тиазидные диуретики (n=57)	126,3/80,5 *	88 *
БАБ (n=143)	131/82,4	73
Ингибиторы АПФ (n=451)	134,5/83,7	70
Антагонисты кальция (n=62)	136,4/84,2	60 *
Антагонисты рецепторов АТII (n=35)	125,4/79,1 *	86
* p<0,05 по сравнению с другими группами		

(p=0,055), что было связано со снижением АД. При сравнении с другими классами ГП преимуществ БАБ в предупреждении ХСН выявлено не было, что объяснялось сопоставимым гипотензивным эффектом, который и определял значение в первичной профилактике ХСН.

Важно отметить, что во все представленные мета-анализы включались РКИ, в которых среди БАБ применялись атенолол, пиндолол, метопролол и некоторые другие «старые» препараты. Однако современный класс БАБ пополнился новыми препаратами, которые значительно отличаются по клинико-фармакологическим свойствам. В небольших РКИ по изучению клинических эффектов этих препаратов были выявлены преимущества по более высокой гипотензивной эффективности и менее выраженному метаболическому действию. Эти эффекты принципиально отличают новые БАБ, прежде всего от атенолола.

Таким образом, анализируя совокупность современных доказательных данных об эффективности БАБ в лечении АГ, в национальных рекомендациях (ВНОК, 2008) и Европейских рекомендациях (ЕОК, 2009) их относят к группе основных препаратов, которые наряду с гипотензивным эффектом улучшают прогноз боль-

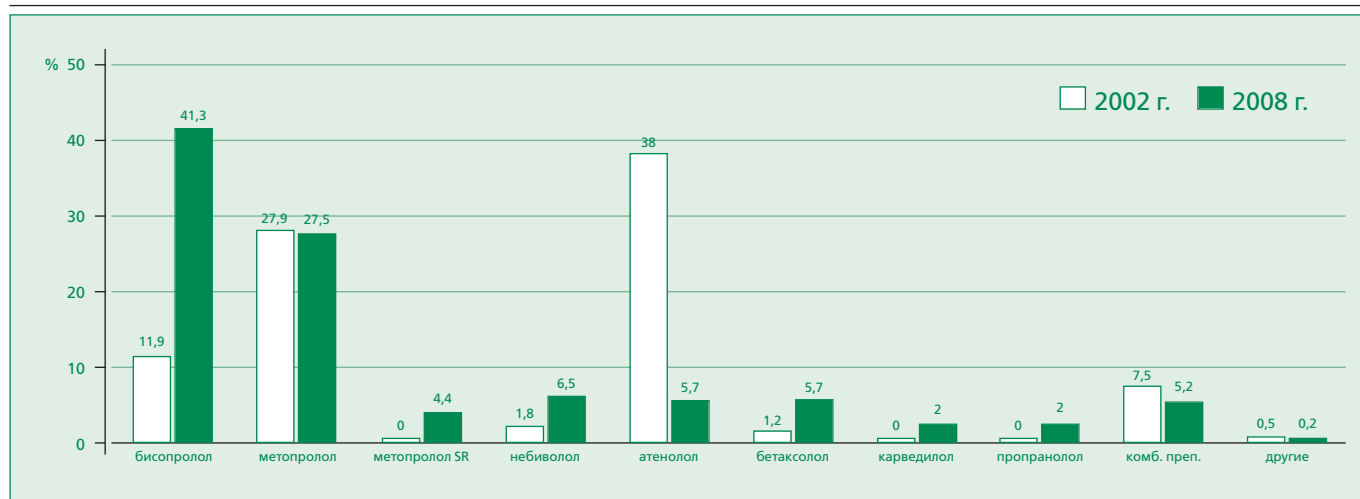


Рис. 1. БАБ, применяемые больными с АГ в исследовании ПИФАГОР (%) [по 9]

ных с АГ. При этом существенных ограничений (кроме известных противопоказаний) к применению БАБ в лечении АГ нет, кроме сопутствующего метаболического синдрома. Тем более в отношении новых препаратов этого класса (карведилол, небиволол, бисопролол и метопролол сукцинат).

В России БАБ широко используются в лечении больных с АГ. По результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III, при анкетировании 3 030 пациентов с АГ было выявлено, что БАБ применялись в 41,9% [9].

Представители бета-адреноблокаторов в клинической практике

Группа БАБ была представлена 9 препаратами, наибольшую долю среди них составил бисопролол (41,3%), представленный на 82% оригинальным препаратом (Конкор), второе место занял метопролол (доля 36%) (рис. 1). Доля атенолола сократилась в 6 раз: в 2002 г. она составляла 38%, а в 2008 г. — 5,7%. Такая трансформация структуры применяемых пациентами

БАБ является отражением последних данных доказательной медицины о неблагоприятных отдаленных эффектах атенолола при лечении АГ в сравнении с другими АГП [10] и повышением роли бисопролола в лечении пациентов с АГ и сопутствующей ХСН, доля которых в исследуемой популяции достигает 32%.

В общей популяции опрошенных больных с АГ БАБ особенно часто применялись при наличии ассоциируемых клинических состояний: перенесенном инфаркте миокарда, стенокардии, ХСН, а также гиперхолестеринемии (рис. 2).

В монотерапии БАБ использовались у более молодых пациентов (средний возраст 53 года), при небольшой длительности АГ (давность АГ от 1 до 5 лет имела место в 41%), а также у пациентов с наличием ассоциируемых клинических состояний, таких как ИБС (стенокардия и перенесенный инфаркт миокарда).

Сравнительная оценка гипотензивной эффективности (частота достижения целевого уровня АД) при монотерапии БАБ в представленном составе препаратов показала сопоставимый результат с ингибиторами АПФ

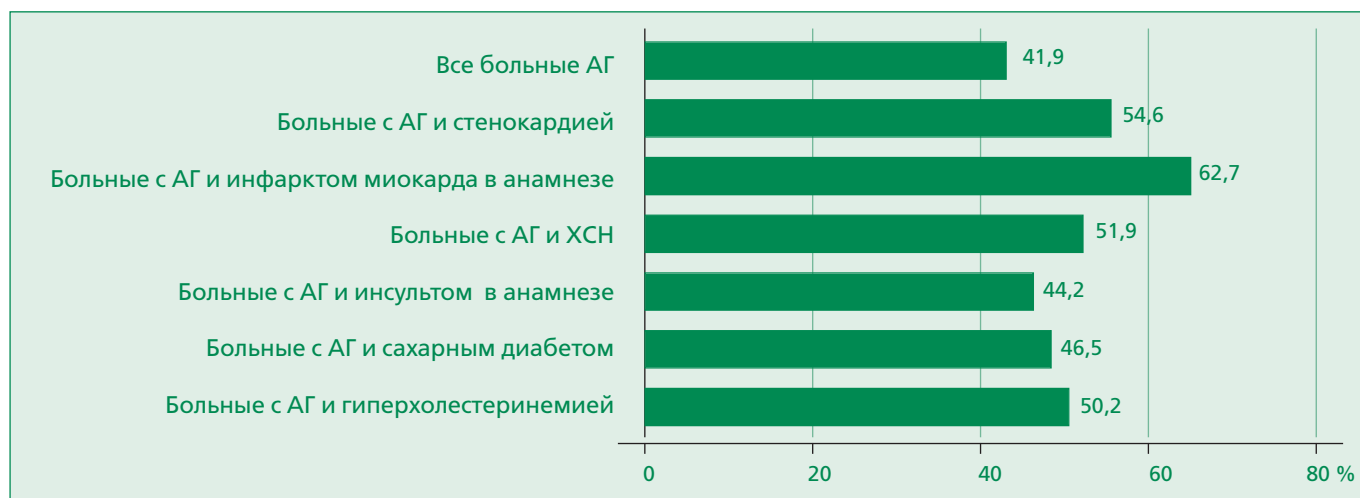


Рис. 2. Частота применения БАБ у больных с АГ и различными сопутствующими клиническими состояниями в исследовании ПИФАГОР [по 9]

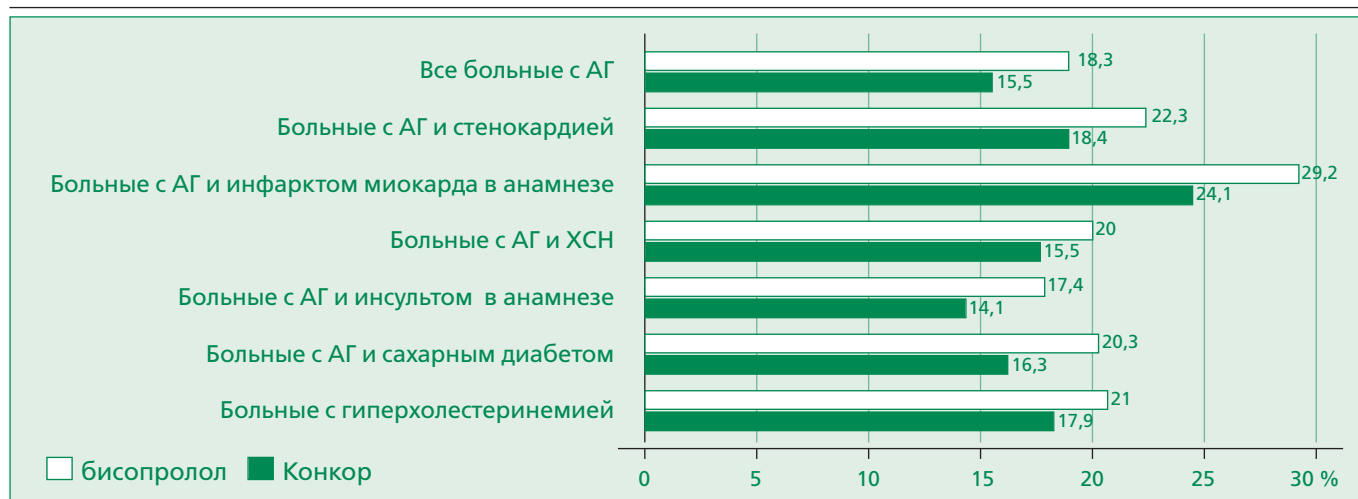


Рис. 3. Доля назначения оригинального бисопролола (Конкор) среди всех препаратов бисопролола у пациентов с АГ и различными сопутствующими клиническими состояниями в исследовании ПИФАГОР [по 9]

и блокаторами рецепторов АТII и достоверно превышала группу антагонистов кальция (60%), но достоверно уступала группе тиазидных диуретиков (табл. 5). Таким образом, применение новых БАБ для лечения АГ в условиях реальной практики показывает их высокую гипотензивную эффективность.

Ввиду большого многообразия рынка БАБ пациенты использовали 29 торговых наименований препаратов, и наиболее частым препаратом был Конкор: его применяли 15% опрошенных больных с АГ. Причем частота применения этого препарата оказалась наибольшей не только в группе БАБ, но и среди всех АГП, опередив даже самый популярный ингибитор АПФ эналаприл (в 2002 г. лидером среди всех АГП был Энап — 18%).

Отдельно анализировались результаты лечения АГ бисопрололом как наиболее часто назначаемым в группе БАБ.

Бисопролол лидировал по частоте применения у пациентов с АГ в сочетании с ИБС: его использовали 29,2% больных, перенесших инфаркт миокарда, и 22,3% больных с сопутствующей стенокардией (рис. 3). У пациентов с АГ и сопутствующей ХСН бисопролол занял второе место в фармакотерапии среди БАБ после метопролола: частота его применения составила 20%. В этих подгруппах больных бисопролол на 80% был представлен оригинальным препаратом, которому отдавали предпочтение по сравнению с препаратами-дженериками. Важно отметить, что при сопутствующих метаболических нарушениях — СД и гиперхолестеринемии — бисопролол назначался у каждого пятого больного АГ.

Полученные результаты по фармакоэпидемиологии БАБ при лечении АГ в современных условиях согласуются с накопленными научными исследованиями новых препаратов этой группы.

Несмотря на то, что пока нет исследований по изучению отдаленной эффективности новых БАБ в лече-

нии пациентов с АГ, определены их преимущества в небольших РКИ.

Во-первых, новые селективные БАБ, к которым относится бисопролол, имеют высокую гипотензивную эффективность при лечении АГ. Это подтверждается в условиях РКИ. Так, бисопролол был достоверно более эффективным в снижении АД в сравнении с атенололом (исследование BIMS) и одинаково эффективным с другим новым БАБ небивололом (исследование NEBIS) [11, 12]. В перекрестном исследовании GENRES у 208 больных с АГ бисопролол показал наилучший гипотензивный эффект в сравнении с амлодипином, гидрохлортиазидом и лозартаном [13].

Во-вторых, новые селективные БАБ проявляют метаболическую нейтральность у больных с АГ в отличие от неселективных БАБ, причем этот эффект напрямую зависит от степени селективности препаратов. В частности, в небольших РКИ показано отсутствие влияния бисопролола на метаболизм глюкозы как у пациентов с АГ [14, 15], так и при наличии сопутствующего сахарного диабета [16, 17]. Применение бисопролола в течение 12 нед не приводило к увеличению базального уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, глюкозурии, а также в ходе глюкозотолерантного теста, и не сопровождалось повышением уровня инсулина как маркера чувствительности к тканям к инсулину [14, 18]. Причем нейтральность влияния на метаболизм глюкозы не изменялась при использовании доз 5 и 10 мг бисопролола даже у пациентов с сахарным диабетом [19]. Уровень инсулина и показатели чувствительности тканей к инсулину достоверно не менялись при назначении оригинального бисопролола пациентам с метаболическим синдромом [20]. Таким образом, отсутствие неблагоприятных эффектов на толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину бисопролола связаны с высокой степенью селективности к $\beta 1$ -адренорецепторам, что отличает препарат среди других БАБ [21].

Аналогичным образом проявляется влияние БАБ на липидный обмен: большую метаболическую нейтральность показывают селективные препараты [22]. Отсутствие негативного влияния на дислипидемию особенно важно для пациентов с атеросклерозом и ИБС, которые ассоциируются с АГ. Селективные БАБ, в частности бисопролол, в меньшей степени, чем неселективные препараты, повышают уровень триглицеридов и снижают содержание липопротеидов высокой плотности при длительном применении (более 1 года) у больных с АГ [23]. Причем достоверных изменений общего холестерина, его фракций и триглицеридов не было выявлено в дозозависимых исследованиях с применением бисопролола в дозах 5–20 мг как в краткосрочных РКИ [24], так и при длительном применении (более 1 года) у больных с АГ [25], что подтвердило нейтральность препарата.

В-третьих, в небольшом исследовании у больных с метаболическим синдромом не было выявлено ухудшения мозгового кровообращения на фоне терапии бисопрололом [20].

Заключение

Таким образом, БАБ остаются основным классом АГП в современных условиях, являются препаратами первого выбора у молодых больных с неосложненной АГ, особенно показаны пациентам с сопутствующей ИБС в разных клинических формах и ХСН. Во избежание развития побочных и метаболических эффектов предпочтительно применение новых высокоселективных препаратов, прежде всего бисопролола, эффективность которого хорошо изучена в РКИ.

Литература

1. Wright J.M., Musini V.M. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3): CD001841.
2. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
3. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should β -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545–1553.
4. Bangalore S., Wild D., Parkar S. et al. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension: insights from a meta-analysis. *JACC* 2008;52:1062–1072.
5. Khan N., McAlister F.A. Re-examining the efficacy of β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006;174(12):1737–1742.
6. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201–207.
7. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565–1576.
8. Shorr R.I., Ray W.A., Daugherty J.R., Griffin M.R. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA* 1997;278(1):40–43.
9. Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteynberg L.L., Galitskiy A.A. Results farmakoeptide-miologicheskogo study of hypertension PIFAGOR III (a survey of patients with hypertension). *Sistemnye Gipertenzii* 2010; (2): 33–39. Russian (Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л., Галицкий А.А. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ). *Системные Гипертензии* 2010; 2: 33–39).
10. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684–1689.
11. Bühler F.R., Berglund G., Anderson O.K. et al. Double-blind comparison of the cardioselective β -blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8 (Suppl 11):S122–127.
12. Czurgá I., Rieckens I., Bodnar J. et al. Cardioselective β -blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2003;17 (3): 257–263.
13. Hiltunen T.P., Suonsyrjä T., Hannila-Handelberg T. et al. Predictors of antihypertensive drug responses: initial data from a placebo-controlled, randomized, cross-over study with four antihypertensive drugs (The GENRES Study). *Am J Hypertens* 2007;20(3):311–318.
14. Frithz G. Influence on plasma-insulin and blood-glucose by treatment with bisoprolol in hypertensive, non-diabetic patients. *J Clin Basic Cardiol* 2001;4:229–230.
15. Haneda T., Ido A., Fujikane T., Tanaka H. et al. Effect of bisoprolol, a β 1-selective β -blocker, on lipid and glucose metabolism and quality of life in elderly patients with essential hypertension. *Jap J Geriatrics* 1998;35(1):33–38.
16. Vulpis V., Antonacci A., Prandi P. et al. The effects of bisoprolol and atenolol on glucose metabolism in hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Minerva Med* 1991;82(4):189–193.
17. Wang B., Song W., Liu G. The effect long-term administration of a selective β 1 blocker bisoprolol on glucose metabolism in patients with essential hypertensive and type 2 diabetes mellitus. *Chin J Internal Med* 2005;44:503–505.
18. Dominguez L.J., Barbagallo M., Jacobson S.J. et al. Bisoprolol and captopril effects on insulin receptor tyrosine kinase activity in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10(12 Pt 1):1349–1355.
19. Janka H.U., Ziegler A.G., Disselhoff G., Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1c in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8 (Suppl 11):S96–99.
20. Mychka V.B., Sergienko V.B., Gornostaev V.V. et al. Effect of treatment with bisoprolol on cerebral perfusion in patients with metabolic syndrome. *Arterial'naya Gipertenziya* 2003; 9(5): 160–163. Russian (Мычка В.Б., Сергиенко В.Б., Горностаев В.В. и др. Влияние терапии бисопрололом на перфузию головного мозга у больных с метаболическим синдромом. *Артериальная Гипертензия* 2003; 9(5): 160–163).
21. Smith C., Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human β 1- and β 2-adrenergic receptors. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999;13(2):123–126.
22. Superko H.R., Haskell W.L., Krauss R.M. Association of lipoprotein subclass distribution with use of selective and non-selective β -blocker medications in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1993;101(1):1–8.
23. Fogari R., Zoppi A., Pasotti C. et al. Plasma lipids during chronic antihypertensive therapy with different β -blockers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;14(Suppl 7):S28–32.
24. Weiner L., Frithz G. Dose-effect relationship and long-term effects of bisoprolol in mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8(Suppl 11):S106–112.
25. Frithz G., Weiner L. Long-term effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids, and HDL-cholesterol in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8(Suppl 11):S134–138.

Поступила 09.02. 2012

Принята в печать 13.02.2012

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА: КОРРЕКЦИЯ РАННИХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М.Н. Мамедов^{1*}, Е.А. Поддубская¹, М.Н. Ковригина¹, З.О. Угурчиева², Р.Т. Дигигова²

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

² Ингушский государственный университет
386132, Республика Ингушетия, Назрань, муниципальный округ Гамурзиево, ул. Магистральная, д. 39

Первичная профилактика сахарного диабета: коррекция ранних нарушений углеводного обмена в кардиологической практике

М.Н. Мамедов^{1*}, Е.А. Поддубская¹, М.Н. Ковригина¹, З.О. Угурчиева², Р.Т. Дигигова²

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

² Ингушский государственный университет. 386132, Республика Ингушетия, Назрань, муниципальный округ Гамурзиево, ул. Магистральная, д. 39

В разработке эффективных мер профилактики сахарного диабета 2 типа (СД2) представляют интерес ранние нарушения углеводного обмена (РНУО). Приводят данные международных клинических исследований, подтверждающие, что РНУО являются независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим обсуждают возможности профилактики и лечения РНУО. Приводят классификацию антигипергликемических препаратов, анализируют механизм их действия и эффективность с точки зрения доказательной медицины. Представленные данные свидетельствуют о том, что успешная первичная профилактика СД2 на этапе РНУО может способствовать снижению риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: ранние нарушения углеводного обмена, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет.

РФК 2012;8(1):81-87

Primary prevention of diabetes mellitus: correction of early disorders of glucose metabolism in cardiology practice

M.N. Mamedov^{1*}, E.A. Poddubskaya¹, M.N. Kovrigina¹, Z.O. Ugurchieva², R.T. Digigova²

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

²Ingush State University. Magistralnaya ul. 39, municipal district Gamurzievo, Nazran, Republic of Ingushetia, Russia 386132

Early glucose metabolism disorders (GMD) are of interest in development of effective approaches to prevention of type 2 diabetes mellitus (DM). Data of international clinical trials shows that early GMD are an independent risk factor for cardiovascular disease. The possibilities of GMD prevention and early treatment are discussed. Antihyperglycemic medications classification, their mode of action and efficacy are presented from evidence-based medicine point of view. This data confirms that successful DM primary prevention at early stage of GMD reduces the risk of cardiovascular complications.

Key words: early glucose metabolism disorders, cardiovascular disease, diabetes mellitus.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(1):81-87

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

Актуальность первичной профилактики сахарного диабета

В настоящее время Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации поставило одной из приоритетных задач усиление и совершенствование профилактического направления в отношении основных хронических неинфекционных заболеваний, к которым относятся болезни системы кровообращения, травмы, онкологические заболевания, хронические обструктивные заболевания легких, сахарный диабет (СД). Попытка найти эффективные способы профилактики оправдана при любых хронических неинфекционных заболеваниях, так как предупредительные меры могут позволить избежать раз-

вития заболевания, сохранив трудоспособность пациента, предупредить прогрессирование патологического процесса, что в свою очередь позволит уменьшить затраты на лечение, сохранить качество жизни и увеличить продолжительности жизни.

В поисках эффективных мер профилактики и выявления ранних маркеров СД 2 типа ученые уделяют большой интерес к состоянию ранних нарушений углеводного обмена. Это обусловлено тем, что его макрососудистые осложнения представляют угрозу для жизни, прежде всего это инфаркт миокарда (ИМ), доля которого в структуре смертности достигает 65%.

Согласно данным популяционных исследований, проведенных в различных странах мира, в 2000 г. число больных СД во всем мире составило 151 млн чел (6-8% взрослого населения), к 2010 г. ожидается рост до 221 млн, и в 2025 г. этот показатель увеличится до 300 млн. До 90% случаев составляет СД 2 типа [1-4]. Однако не только тяжесть медицинских последствий СД ставит эту болезнь в ранг приоритетов первого порядка различных систем здравоохранения. По экономическим подсчетам, проведенным в США, стоимость лечения одного больного СД 2 типа длительностью более 10 лет составляет:

Сведения об авторах:

Мамедов Мехман Ниязи оглы — д.м.н., руководитель лаборатории оценки и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Ковригина Марина Николаевна — м.н.с. той же лаборатории

Поддубская Елена Александровна — с.н.с. той же лаборатории

Угурчиева Зулейхан Омаровна — соискатель кафедры госпитальной терапии медицинского факультета Ингушского государственного университета

Дигигова Роза Тагировна — к.м.н., заведующая той же кафедрой

- без осложнений — 10 тыс долларов США в год;
- при наличии макроангиопатий — 25 тыс долларов США в год;
- при наличии микро- и макроангиопатий — 40 тыс долларов США в год.

Таким образом, предупреждение развития СД 2 типа и его осложнений позволит не только увеличить численность здорового трудоспособного населения, но и сэкономить от 20 до 30 тыс долларов США на одного больного в год [5]. Следовательно, экономическую эффективность от профилактики СД 2 типа трудно переоценить.

Определение ранних нарушений углеводного обмена

Согласно определению ВОЗ, к ранним нарушениям углеводного обмена относятся:

- нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ);
- нарушенная гликемия натощак (НГН);
- сочетание НТГ+НГН.

В последнее время ранние нарушения углеводного обмена объединяют под общим термином «преддиабет» [6].

По данным эпидемиологических исследований, в западных странах 8-14% взрослого населения имеют НТГ, у 4-7% выявлено НГН, а сочетание этих нарушений обнаружено у 3-4%. Ведущие эксперты Unwin N. и Zimmet P. на основании мета-анализа 8 крупных популяционных исследований показали, что во всем мире около 300 млн человек страдают НТГ [6]. Таким образом, среди взрослого населения число лиц с преддиабетом, в частности с НТГ, в два раза больше по сравнению с числом больных СД 2 типа, и по прогнозу в ближайшие 20 лет эта тенденция будет сохранена.

Многочисленные исследования также подтверждают, что НТГ является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1,7]. Наглядным примером этому могут служить данные, полученные в исследовании DECODE (продолжительность 7,3 лет). Согласно результатам исследования, у лиц с НТГ постприанальная гликемия сопряжена с увеличением риска смерти, обусловленной ССЗ в 1,32 раза, по сравнению с теми, у кого уровень сахара крови был в пределах нормы, тогда как у лиц с НГН риск увеличивается в 1,14 раза [8].

С другой стороны, среди лиц с ССЗ нарастает число больных с различными нарушениями углеводного обмена. Так, в многоцентровом исследовании EuroHeart с участием 110 центров из 25 европейских стран показано, что у трети больных, госпитализированных с острым коронарным синдромом, выявлено НТГ, при этом СД зарегистрирован у 20%, а НГН у 7% больных [9].

В серии проспективных исследований было продемонстрировано, что ранние нарушения углеводного об-

мена, в частности НТГ, являются независимым фактором риска ССЗ (уровень доказательности А; класс I) [7].

По мнению ведущих экспертов, своевременное выявление промежуточной стадии нарушения углеводного обмена позволяет прогнозировать риск развития СД и может служить надежной платформой для его профилактики. Это заключение нашло свое подтверждение в последних рекомендациях по лечению СД, преддиабета и ССЗ, согласно которым контроль гликемического уровня даже у больных с преддиабетом является важной мерой профилактики нарушений, развитие которых предрасполагает к внезапной сердечно-сосудистой смерти (класс рекомендаций I, уровень доказательности А) [10].

Профилактические меры для коррекции ранних нарушений углеводного обмена

Существует несколько заболеваний, среди которых высока вероятность выявления ранних нарушений углеводного обмена. К их числу относят ожирение, артериальную гипертонию (АГ), нарушения липидного обмена [гипертриглицеридемия, низкий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПВП)], жировую дистрофию печени, синдром поликистозных яичников, эректильную дисфункцию, клинические проявления атеросклероза (ИБС, инсульт, перемежающаяся хромота), повторные инфекции кожи [11].

Известно, что АГ является одной из частых причин обращения в учреждения первичного здравоохранения. По данным британских ученых, у 39% пациентов, страдающих АГ, имеется нормальная толерантность к глюкозе, тогда как у 10% выявляется НГН, у 22% обнаруживается НТГ. Число лиц с впервые выявленным СД 2 типа в два раза выше по сравнению с диагностированным СД 2 типа. В исследовании, проведенном в ГНИЦ ПМ, было показано, что у 37% пациентов, страдающих АГ, диагностируется НТГ, из них у 32% выявляются все основные компоненты метаболического синдрома (МС) [12]. В табл. 1 представлены данные о частоте нарушений углеводного обмена при ССЗ и дислипидемии.

Существуют несколько методов коррекции ранних нарушений углеводного обмена, включая изменение образа жизни и применение антигипергликемических препаратов. В ряде клинических исследований было показано, что изменение образа жизни, включая увеличение физической нагрузки (ФН) и коррекцию диеты, существенно снижает риск развития СД у пациентов с преддиабетом. Так, в финском проспективном исследовании FDP с участием 523 пациентов среднего возраста с избыточной массой тела (МТ) и НТГ снижение массы тела на 5%, ограничение жира в суточном рационе (<30% от суточного калоража), ограничение насыщенных жиров (<10% от суточного калоража),

Таблица 1. Частота нарушений углеводного обмена у лиц с факторами риска ССЗ и ИБС

Нормогликемия	Нарушение толерантности к глюкозе	Нарушенная гликемия натощак	Сахарный диабет
Артериальная гипертензия			
39%	22%	10%	15%
Дислипидемия			
44,4%	17,7%	8,3%	29,7%
ИБС			
43%	31%	6%	20%

увеличение приема клетчатки (15 г/сут) и физическая активность (не менее 30 мин/день) привели к уменьшению риска развития СД 2 типа на 58% [13]. В китайском исследовании с участием 577 пациентов с НТГ также показана эффективность модификации образа жизни в первичной профилактике СД 2 типа. Исходно пациенты были рандомизированы на 4 группы: только физическая нагрузка (ФН), только диета, диета+ФН и контрольная группа [14]. Кумулятивная частота развития СД 2 типа в течение 6 лет в первых трех группах была значительно ниже, чем в контрольной группе (41%, 44%, 46% и 68%, соответственно).

Таким образом, пациентам с преддиабетом целесообразно рекомендовать сочетанную программу диетотерапии и физических тренировок.

Диета должна основываться на нескольких принципах, а именно:

1. Правильное распределение порций принимаемой пищи в течение суток.
2. Увеличение приема количества белков, в том числе растительных.
3. Снижение калорийности пищи до 1500 ккал/сут.
4. Уменьшение употребления углеводов (увеличение потребления клетчатки до 30 г/сут, ограничение потребления жидких моно- и дисахаров).
5. Ограничение потребления жиров до 30-35% от общей калорийности пищи [15-19].

Уровень ФН можно оценить с помощью простых вопросников и шагомеров. Лицам без клинических проявлений атеросклероза рекомендуется любой по их выбору вид физической активности, включая занятия спортом; физическая активизация возможна и в повседневной жизни, например ходьба по лестнице пешком вместо использования лифта. Наиболее доступный вид аэробных физических упражнений — энергичная ходьба. Пациентам с преддиабетом следует назначать физические упражнения по 30-60 мин 5 дней в нед с нагрузкой, определяемой обычно по частоте пульса и равной 65-70% от максимальной нагрузки для данного возраста. Максимальную величину ЧСС можно рассчитать по формуле: $220 - \text{возраст (лет)}$. Больным ИБС режим ФН подбирается индивидуально с учетом результатов нагрузочного теста.

В клинической практике программа изменения образа жизни воспринимается как трудновыполнимая задача в связи с низкой приверженностью и только у 30% лиц с НТГ может считаться успешным методом лечения. Эти обстоятельства требуют применения медикаментозной терапии у большинства больных с НТГ [10].

Медикаментозная коррекция ранних нарушений углеводного обмена

В настоящее время общепринятыми считаются следующие стратегии медикаментозной коррекции преддиабета: коррекция инсулинорезистентности (ИР), гипергликемии натощак и постпрандиальной гипергликемии. С этой целью применяются антигипергликемические препараты, которые делятся на три группы: бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы и тиазолидиндионы [11]. Преимущество применения антигипергликемических препаратов заключается в том, что они не влияют на работу бета-клеток поджелудочной железы, в связи с чем риск возникновения гипогликемии минимальный.

Метформин является единственным представителем бигуанидов, который показан для коррекции ранних нарушений углеводного обмена. Механизм его действия заключается в:

1. повышении чувствительности периферических тканей к инсулину, что обусловлено потенцирующим влиянием препарата на рецепторные и пострецепторные звенья передачи инсулина внутрь клетки;
2. усилении синтеза гликогена и снижении повышенной продукции глюкозы за счет торможения глюконеогенеза, уменьшения окисления свободных жирных кислот (СЖК) и липидов, что связано с повышением чувствительности гепатоцитов к инсулину и подавлением ключевых ферментов глюконеогенеза (пируваткарбоксилазы и фосфоенолпируваткарбоксикиназы);
3. замедлении всасывания глюкозы в кишечнике и повышении ее утилизации клетками кишечника, благодаря чему происходит сглаживание гипергликемических пиков после еды [20, 21].

Эффективность применения метформина у больных без СД, но с наличием ИР продемонстрирована в исследовании DPP, которое является самым крупномасштабным клиническим исследованием, посвященным первичной профилактике СД. В нем было показано, что применение метформина у пациентов с НТГ в дозе 1700 мг/сут на 31 % снизило риск развития СД 2 типа, а в сочетании с интенсивным изменением образа жизни — на 58%. Кроме того, на фоне приема метформина не отмечалось прибавки массы тела, наоборот, наблюдалась тенденция к ее снижению. Наиболее эффективно метформин снижал риск развития СД 2 типа у лиц в возрасте до 45 лет, а также у лиц с выраженным ожирением [индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м²]. В этих группах риск развития СД 2 типа снижался на 44–53% даже без изменения привычного образа жизни [20]. В опубликованных результатах трех проспективных исследований (BIGPRO 1, BIGPRO 1.2 и DPS) подтверждена эффективность метформина у пациентов с НТГ и в группах больных с абдоминальным ожирением, АГ, гипертриглицеридемией [21]. Наличие дополнительных позитивных метаболических эффектов (снижение веса, улучшение липидного профиля, снижение АД и т.д.) дает основание для применения у больных с метаболическим синдромом метформина. Китайское исследование также показало высокую эффективность метформина (250 мг×3 раза/день в течение 3-х лет) в профилактике СД 2 типа. Так, через 3 года риск развития СД 2 типа у лиц, получавших метформин, снизился на 77%.

Высокую эффективность в профилактике СД 2 типа показал в исследовании DREAM росиглитазон, принадлежащий к классу тиазолидиндионов (ТЗД) и являющийся селективным агонистом ядерного рецептора PPAR γ (peroxisomal proliferator-activated receptor gamma), обнаруженного в инсулин-чувствительных тканях, таких как жировая ткань, скелетные мышцы и печень [22]. По сравнению с группой плацебо в группе с применением росиглитазона в дозе 8 мг снижение риска перехода НТГ в СД 2 типа составило 62%.

Один из механизмов действия, благодаря которому росиглитазон повышает чувствительность к инсулину, состоит в усилении потребления глюкозы тканями с помощью переносчика глюкозы GLUT-4. Активация PPAR γ под воздействием росиглитазона приводит к усилению экспрессии и переносу GLUT-4 к поверхности клеток в ответ на инсулин. Кроме этого, росиглитазон усиливает инсулин-опосредованное подавление продукции глюкозы печенью. Сочетание этих процессов приводит к уменьшению уровня циркулирующей глюкозы. Росиглитазон также оказывает серьезное влияние на другую важную инсулин-чувствительную ткань — жировую, так как под воздействием препарата ускоряется дифференцировка преадипоцитов, приводящая к увеличению

продукции мелких, более чувствительных к инсулину клеток. Мелкие адипоциты имеют большее число инсулиновых рецепторов и глюкозных транспортеров, что вызывает повышенный захват глюкозы из кровотока и более низкую активность липолиза. Препарат также снижает синтез и активность фактора некроза опухолей- α (TNF- α), что приводит к снижению уровня липолиза в жировой ткани и, следовательно, к уменьшению высвобождения СЖК в кровоток. В результате снижения уровня СЖК в плазме происходит усиление процессов поглощения глюкозы мышцами за счет улучшения инсулинового сигнала и уменьшается глюконеогенез в гепатоцитах. Отмечается улучшение липидного профиля, а именно снижение соотношения общего ХС/ХС ЛПВП [23].

Результаты масштабных клинических исследований (ADOPT, DREAM, RECORD) свидетельствуют, что у пациентов, принимавших росиглитазон, вероятность восстановления нормального уровня сахара в крови была примерно на 70% ($p < 0,0001$) выше, чем у пациентов из группы плацебо. Однако для тиазолидиндионов характерны некоторые специфические побочные эффекты: периферические отеки и повышение массы тела. В связи с этим назначение тиазолидиндионов пациентам с сердечной недостаточностью должно быть крайне осторожным. К примеру, применение росиглитазона противопоказано при любой степени сердечной недостаточности (от I до IV) в комбинации с инсулинотерапией, а также у больных с ИБС, получающих нитраты [22,23].

Кроме того, показано повышение частоты инфаркта миокарда на фоне терапии росиглитазоном. В частности, по данным мета-анализа, проведенного в США, росиглитазон при сравнении с плацебо или другими пероральными гипогликемическими препаратами увеличивает риск инфаркта миокарда и развития сердечной недостаточности на 43%. Именно подобные данные послужили поводом для обращения Европейского Медицинского Агентства (EMA) о запрещении использования росиглитазона в Европе. Информация о запрете была опубликована в British Medical Journal в 2010 г. от имени EMA [24].

Акарбоза имеет принципиально иной механизм действия, состоящий в непосредственном стабильном снижении уровня постпрандиальной гликемии. Акарбоза относится к группе препаратов, которые являются локальными ингибиторами α -глюкозидазы — кишечного фермента. Является псевдотетрасахаридом бактериального происхождения, обладает высоким сродством к α -глюкозидазе и не всасывается в кишечнике. Принцип ее действия заключается в том, что при поступлении больших количеств углеводов предотвращается расщепление поли- и олигосахаридов в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах кишечника.

ка, что предупреждает возможную абсорбцию глюкозы на самой ранней стадии пищеварения [25], в связи с чем предотвращается ранняя гипергликемия и уменьшается токсическое воздействие глюкозы на бета-клетки поджелудочной железы. Это приводит к снижению постпрандиального уровня гликемии и не сопровождается повышенной секрецией инсулина, что в дальнейшем способствует снижению массы тела и повышению чувствительности тканей к инсулину.

В последнее время показано, что помимо основного действия — ингибирования глюкозидаз — акарбоза улучшает периферическое использование глюкозы посредством увеличения экспрессии гена GLUT-4 преимущественно в мышечной ткани, что делает терапию акарбозой патогенетически оправданной [26].

По данным мета-анализа 13 плацебо-контролируемых исследований, монотерапия акарбозой снизила уровень сахара плазмы натощак на $1,3 \pm 0,3$ ммоль/л, тогда как уровень глюкозы через 2 ч после теста толерантности к глюкозе уменьшился в 2 раза, больше — $2,9 \pm 0,8$ ммоль/л [27]. С помощью суточного мониторинга уровня глюкозы в крови было продемонстрировано, что систематический прием акарбозы в монотерапии способствует нормализации гликемии на протяжении суток.

Преимущественное влияние акарбозы на постпрандиальную гипергликемию послужило основанием для проведения многоцентрового рандомизированного проспективного исследования STOP-NIDDM, целью которого было изучение возможного влияния акарбозы на риск развития СД и сердечно-сосудистых осложнений у лиц с НТГ. В исследование были включены 1 429 мужчин и женщин (средний возраст 55 лет). В конце исследования частота развития СД среди лиц, получавших акарбозу, была на 25% меньше по сравнению с плацебо. Более того, применение акарбозы способствовало полному восстановлению нормальной толерантности к углеводам у 35% больных [26].

В исследовании STOP-NIDDM получены интересные результаты при изучении динамики толщины интимедиа (ТИМ) сонных артерий (утолщение комплекса интима-медиа отражает прогрессирование атеросклероза и ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений). У 132 больных, принимавших участие, оказалось, что через 3,9 года у больных, получавших акарбозу, ТИМ увеличилась на 0,02 мм (в группе плацебо 0,05 мм; $p=0,027$), что соответствует ежегодному замедлению этого показателя на 50% [26]. Известно, что снижение темпов нарастания ТИМ является одним из основных маркеров снижения риска нарушения мозгового кровообращения.

Экспертами было установлено, что позитивные сердечно-сосудистые эффекты акарбозы связаны не толь-

ко с нормализацией постпрандиальной гликемии, но и с позитивными изменениями некоторых метаболических нарушений. Акарбоза на протяжении 3 лет снизила риск развития новых случаев АГ на 34%. Было показано, что акарбоза способствовала снижению суммарного показателя всех сердечно-сосудистых событий на 49% ($p=0,03$) по сравнению с плацебо [26].

По данным российского исследования АПРЕЛЬ, акарбоза в дозах 150 и 300 мг позитивно воздействует на основные факторы сердечно-сосудистого риска — избыточную массу тела, постпрандиальную гипергликемию, дислипидемию и АГ [28].

Результаты многоцентровых клинических исследований с твердыми конечными точками позволяют рассматривать акарбозу в дозе 150 мг/сут как препарат широкого метаболического действия, который одновременно способствует снижению риска развития СД и сердечно-сосудистых осложнений, а путём ингибирования фермента предотвращает расщепление поли- и олигосахаридов, тем самым вызывая стабильное снижение постпрандиальной гипергликемии.

Таким образом, назначение медикаментозного лечения требует ежегодного мониторинга состояния углеводного обмена и нарушений других показателей. Медикаментозная терапия пациентам с ранними нарушениями углеводного обмена проводится в зависимости от метаболического статуса пациента (табл. 2). Главной целью антигипергликемической терапии является достижение целевых уровней гликемии. Только при этом условии можно в должной мере снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Для этого необходимо своевременно начатое лечение преддиабетических состояний с применением эффективных и безопасных препаратов (рис. 1). В то же время следует отметить, что существуют определенные противопоказания к применению антигипергликемических препаратов у лиц с коморбидными состояниями. Подробная информация о побочных действиях антигипергликемических препаратов представлена в табл. 3.

Таблица 2. Тактика выбора антигипергликемических препаратов с учетом нарушения гомеостаза глюкозы

Вид нарушения	Препараты выбора
Постпрандиальная гипергликемия	Ингибиторы альфа-глюкозидазы (акарбоза)
Гипергликемия натощак	Бигуаниды (метформин), глитазоны (розиглитазон, пиоглитазон)
Инсулинорезистентность	Ингибиторы альфа-глюкозидазы бигуаниды, глитазоны

Таблица 3. Противопоказания к применению антигипергликемических препаратов

Соматические состояния	Акарбоза	Метформин	Тиазолидиндионы
Почечная недостаточность	Выраженная почечная недостаточность	Противопоказан	Не противопоказаны
Печеночная недостаточность	Не противопоказана	Противопоказан	Противопоказаны
ИБС	Не противопоказана	Не противопоказан	Противопоказаны при сердечной недостаточности

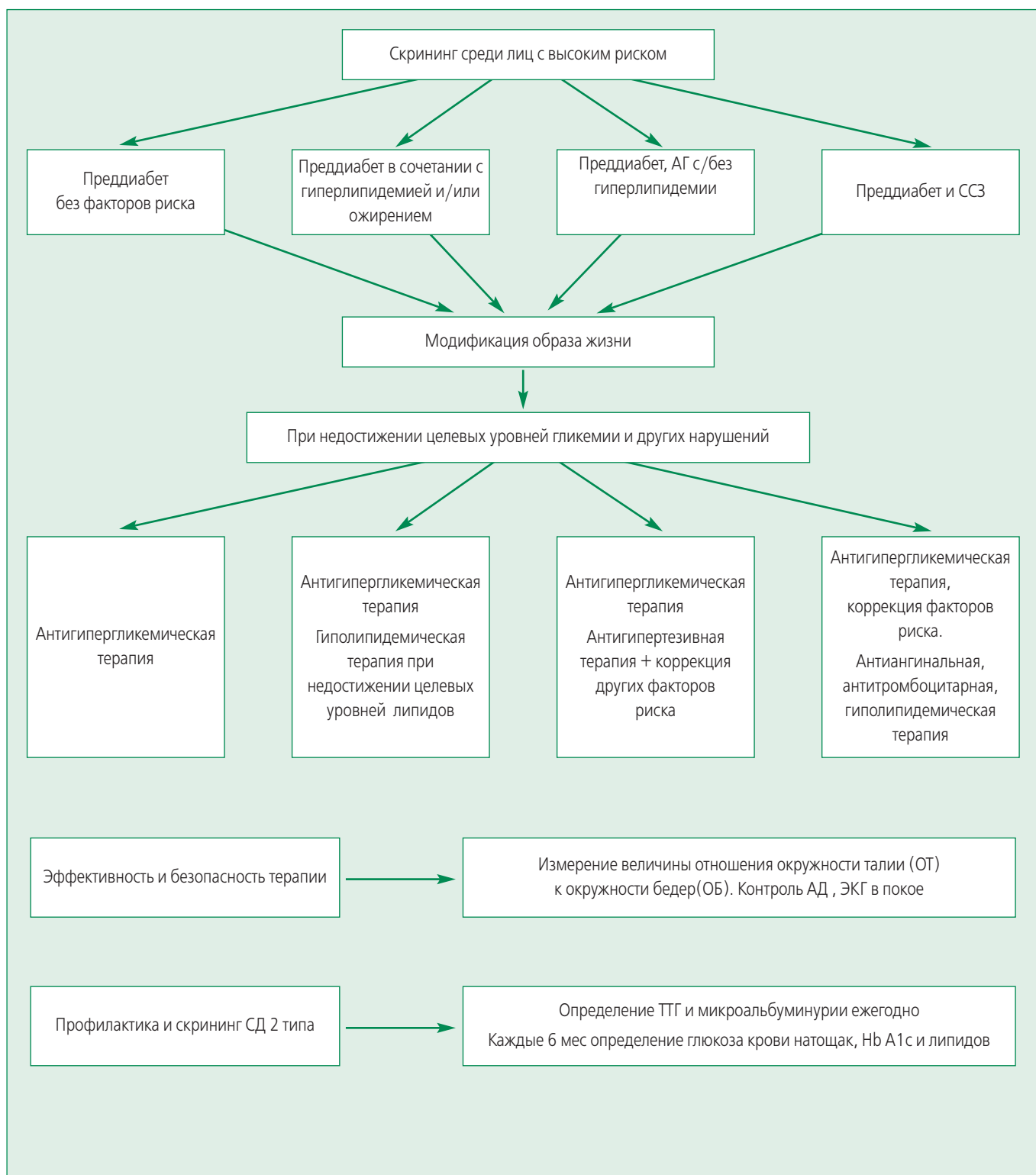


Рис 1. Алгоритмы ведения лиц с ранними нарушениями углеводного обмена

Заключение

Успех профилактики и лечения лиц с ранними нарушениями углеводного обмена и, как следствие, предупреждение сердечно-сосудистых осложнений напрямую зависит от достижения оптимального гликемического контроля (алгоритм действий представлен в табл. 4), а также нормализации ассоциированных нарушений. Важным является проведение образовательных программ и профилактических мероприятий с целью раннего выявления нарушений углеводного обмена и риска развития микро- и макрососудистых осложнений. При показаниях к назначению антигипергликемических препаратов требования к ним должны быть жесткими, они должны быть максимально эффективными, безопасными и обладать минимумом побочных действий.

Очевидно, что проблема профилактики СД приобретает общегосударственные масштабы в связи с тем, что проведение скрининга в группах высокого риска не может дать желаемого результата. Необходим системный популяционный подход, для обеспечения которого требуется создание программы скрининга и профилактики на федеральном и региональном уровнях.

Литература

1. The DECODE Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 1998;317:371–75.
2. Harris M.I., Flegal K.M., Cowie C.C., Eberhardt M.S., Goldstein D.E., Little R.R. et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care* 1998; 21:518–24.
3. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414–31.
4. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–53.
5. Rubin R.J., Altman W.M., Mendelson D.N. Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(4): 809.
6. Unwin N., Shaw J., Zimmet P., Alberti G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabetes Med* 2002; 19:1–17.
7. National guidelines for diagnosis and treatment of metabolic syndrome. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2007;6 (6) suppl 2: 1–35. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6 (6) Приложение 2: 1–35).
8. The DECODE study group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia* 1999; 42: 647–54.
9. Bartnik M. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*. 2004 Nov;25(21):1880–90.
10. Rydén L., Standl E., Bartnik M. et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28(1):88–136.
11. Mamedov M.N. Guidelines for diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Moscow: Multiprint; 2004. Russian (Мамедов М.Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома. М.: Мультипринт; 2004).
12. DeFronzo RA. International Textbook of Diabetes Mellitus. 3rd ed. Chichester, West Sussex: Hoboken, NJ: John Wiley; 2004.
13. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–50.
14. Pan X. et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537–44.
15. American Diabetes Association. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:742–49.
16. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
17. Pastors J.G., Warshaw H., Daly H. et al. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002;25: 608–13.
18. UK Prospective Diabetes Study Group: Response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients (UKPDS 7). *Metabolism* 1990;39: 905–12.
19. Franz M.J., Bantle J.P., Beebe C.A. et al. Evidence based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002;25: 148–298.
20. Diabetes Prevention Program research group. Reduction in the incidence of the type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
21. Salpeter SR, Buckley NS, Kahn JA, Salpeter EE. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus. *Am J Med* 2008; 121(2): 149–157.
22. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–105.
23. Taylor C., Hobbs F.D. Type 2 diabetes, thiazolidinediones, and cardiovascular risk. *Br J Gen Pract* 2009;59(564):520–4.
24. Cohen D. European Regulatory Body Recommends Suspension of Rosiglitazone. *BMJ*; 341: c5291
25. Rozac C. The role of acarbose in type 2 diabetes combination therapy. *Diabetes, Metabolism, and the Heart* 2007;16: 3–7.
26. Chiasson J.L. et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486–94.
27. Mertes G. Safety and efficacy of acarbose in the treatment of type 2 diabetes: data from a 5-year surveillance study. *Diab Res & Clin Pract* 2001; 52 (3): 193–204.
28. Mychka V.B., Chazova I.E., Belenkov Yu.N. The first results of the Russian program to study the efficacy of acarbose in patients with impaired glucose tolerance and hypertension (APREL). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2004; 3 (6): 66–73. Russian (Мычка В.Б., Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. Первые результаты российской программы по изучению эффективности применения акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертензией (АПРЕЛЬ). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004; 3 (6): 66–73).

Поступила 23.12. 2011

Принята в печать 02.02.2012

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

СОВРЕМЕННЫЕ МИШЕНИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ. ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЧАСТЬ 1

В.В. Попов^{1*}, Н.А. Буланова², Г.Г. Иванов²

¹ Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги». 125315, Москва, ул. Часовая, д. 20

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

Современные мишени антигипертензивной терапии. Данные клинических исследований. Часть 1

В.В. Попов^{1*}, Н.А. Буланова², Г.Г. Иванов²

¹ Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги». 125315, Москва, ул. Часовая, д. 20

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

Артериальная гипертензия (АГ) занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в экономически развитых и развивающихся странах мира. Несмотря на прогресс в лечении данного заболевания, количество пациентов с неконтролируемой и резистентной формой АГ растёт. Остаются крайне актуальными проблемы неэффективности фармакотерапии и недостаточной приверженности пациентов лечению. В связи с этим продолжаются поиски новых препаратов и подходов к лечению АГ. Самые эффективные на сегодняшний день и, возможно, в будущем — лекарственные препараты, относящиеся к классу веществ, которые ингибируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Новыми мишенями для гипотензивной терапии являются ангиотензиновые рецепторы 1-го и 2-го типов, нейтральная эндопептидаза, альдостерон-синтаза, реналаза, эндотелиновые рецепторы, (про)рениновые рецепторы, вакцины против компонентов РААС. Данная статья посвящена новым средствам и подходам антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипотензивные препараты, фармакологические мишени, клинические исследования.

РФК 2012;8(1):88-94

Current target of antihypertensive therapy. Data from clinical trials. Part 1.

V.V. Popov^{1*}, N.A. Bulanov², G.G. Ivanov²

¹ Research Clinical Center of JSC "Russian Railways". Chasovaya ul. 20, Moscow, 125315 Russia

² I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991, Russia

Arterial hypertension (HT) takes leading position in the structure of morbidity and mortality among the cardiovascular diseases in the economically developed and developing countries of the world. Despite progress in treatment of this disease, a number of people with uncontrolled or resistant HT increases. There is a problem of inefficiency of therapy or lack of patients' adherence to treatment. Therefore, search for new approaches to treatment of HT continues. Current most effective agents for blood pressure control, and possible future antihypertensive agents, are related to groups of agents, which inhibit renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Novel targets for antihypertensive therapy could include the angiotensin II type 2 and type 1 receptor, neutral endopeptidase, aldosterone synthase, renalase, endothelin receptors, (pro)renin receptors, vaccine against RAAS components. Development of novel agents and approaches to HT therapy is discussed.

Key words: arterial hypertension, antihypertensive drugs, pharmacological targets, clinical trials.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(1):88-94

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vpopov@css-rzd.ru

Среди сердечно-сосудистых заболеваний, занимающих в экономически развитых странах мира ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения, наиболее часто встречается артериальная гипертензия (АГ). Прогнозируется, что к 2022 г. АГ будут страдать 1,56 млрд пациентов в экономически развитых и развивающихся странах. Несмотря на прогресс в лечении данного заболевания, растёт число лиц с неконтролируемой или резистентной АГ, существует проблема низкой комплаентности (приверженности пациентов лечению). Актуальными задачами антигипертензивной терапии в настоящее время являются лече-

ние резистентных форм АГ, улучшение контроля уровня артериального давления (АД) и комплаентности, а также снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (в том числе защита органов-мишеней), уменьшение структурных, функциональных и метаболических нарушений, ассоциированных с АГ [1-6].

В связи с этим продолжаются поиск новых мишеней антигипертензивной терапии, разработка новых лекарственных средств, комбинаций лекарственных веществ с новыми свойствами, а также поиск новых молекул, которые отвечали бы основным требованиям к идеальному гипотензивному препарату (табл. 1) [7].

В связи с особой ролью в патогенезе АГ ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), данная система всё также остаётся важнейшей мишенью для разработки новых гипотензивных средств (рис. 1) [8].

Агонисты АТ₂-рецепторов

Фармакологическое воздействие на РААС до недавнего времени сводилось к устранению патологиче-

Сведения об авторах:

Попов Владимир Васильевич - д.м.н., зав. лабораторией профессиональной клинической фармакологии Научного клинического центра ОАО "РЖД"

Буланова Наталия Александровна - к.м.н., в.н.с. отдела кардиологии Научно-исследовательского центра, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Иванов Геннадий Георгиевич - д.м.н., профессор, заведующий тем же отделом

Таблица 1. Основные требования к идеальному антигипертензивному препарату

Эффективное снижение АД
Высокая эффективность в качестве монотерапии (Фиксированная комбинация может упростить режим приема препаратов и повысить приверженность больного лечению, но может затруднить определение, каким препаратом вызваны побочные эффекты)
Относительно быстрое наступление эффекта
Эффективность в контроле целевых уровней АД на протяжении 24 ч, и особенно в утренние часы
Хорошая переносимость препарата и безопасность применения (Идеальное гипотензивное лекарственное средство должно хорошо переноситься и по профилю безопасности должно быть близким к плацебо, желательно не взаимодействуя с другими лекарственными препаратами)
Способность снижать риск сердечно-сосудистых осложнений и защита органов-мишеней

ских эффектов ангиотензина (АТ) II, что достигалось либо с помощью угнетения синтеза АТ II путём ингибирования ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), а также ренина; либо специфической блокадой АТ₁-рецепторов ангиотензина II. АТ₂-, АТ₃-, АТ₄-рецепторы изучены гораздо меньше (рис. 1).

Исследования последних лет показали, что кардиоваскулярные эффекты АТ II, опосредованные

АТ₂-рецепторами, противоположны таковым у АТ₁-рецепторов. Стимуляция АТ₂-рецепторов сопровождается вазодилатацией, высвобождением оксида азота, ингибированием клеточного роста, в том числе подавлением пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов, торможением гипертрофии кардиомиоцитов, натрийуретическим действием [9].

В 2004 г. А. Hallberg и М. Alterman из университета Упсала (Швеция) представили результаты исследования первого селективного неферментного агониста АТ₂-рецепторов (Compound 21, Vicore Pharma, Швеция) [10]. У животных с экспериментальной гипертензией после введения агониста АТ₂-рецепторов Compound 21 (Вещество 21) наблюдалось стабильное снижение АД.

В нескольких исследованиях *in vitro* и *in vivo* были сделаны следующие выводы — дефицит АТ₂-рецепторов увеличивает раннюю постинфарктную дилатацию левого желудочка (ЛЖ) и ведёт к прогрессированию сердечной недостаточности (СН). Введение Compound 21 после перенесённого инфаркта миокарда (ИМ) способствует сохранению функции ЛЖ и улучшает его систолическую и диастолическую функцию [11–13].

Полученные результаты открывают перспективы клинических исследований Compound 21 для лечения не только АГ, но и других сердечно-сосудистых заболеваний.

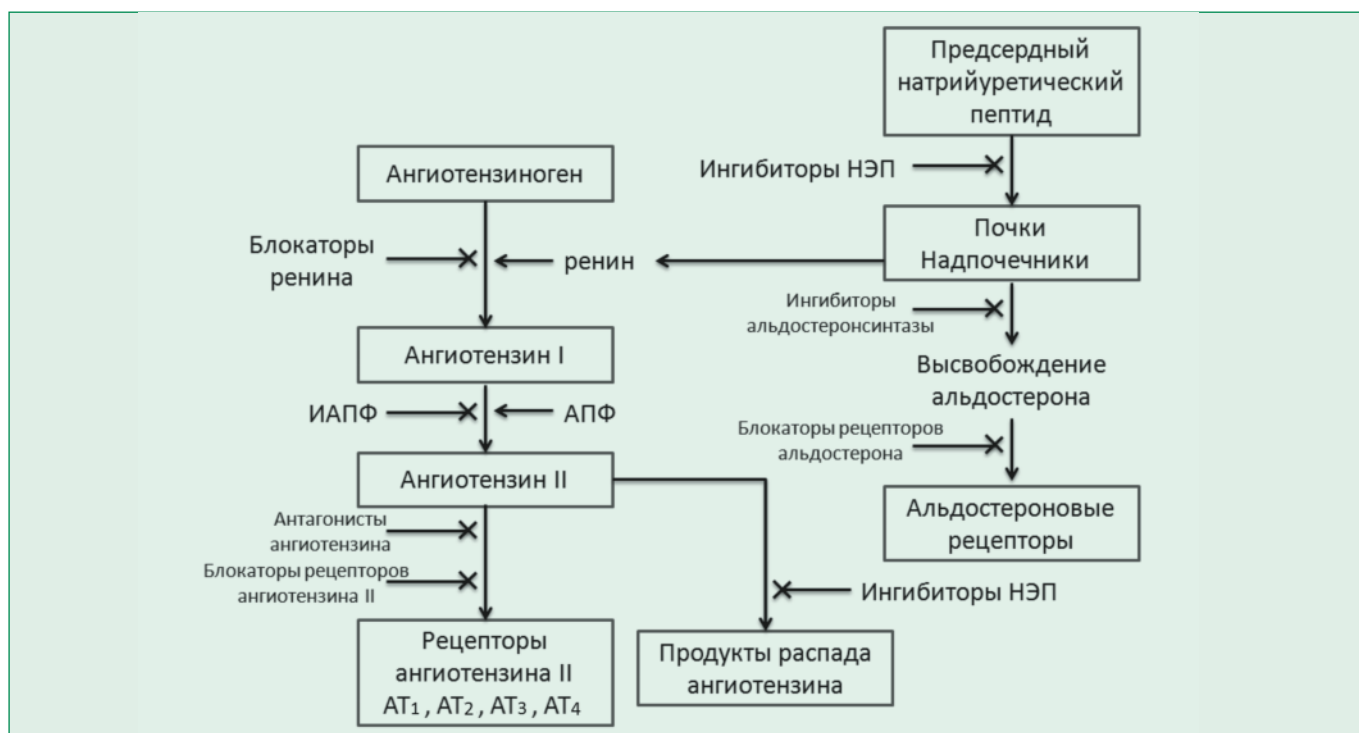


Рис. 1. Ренин-ангиотензиновая система и точки приложения ингибиторов ренина, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II, антагонистов ангиотензина, блокаторов альдостероновых рецепторов, ингибиторов нейтральной эндопептидазы (НЭП), ингибиторов альдостеронсинтазы

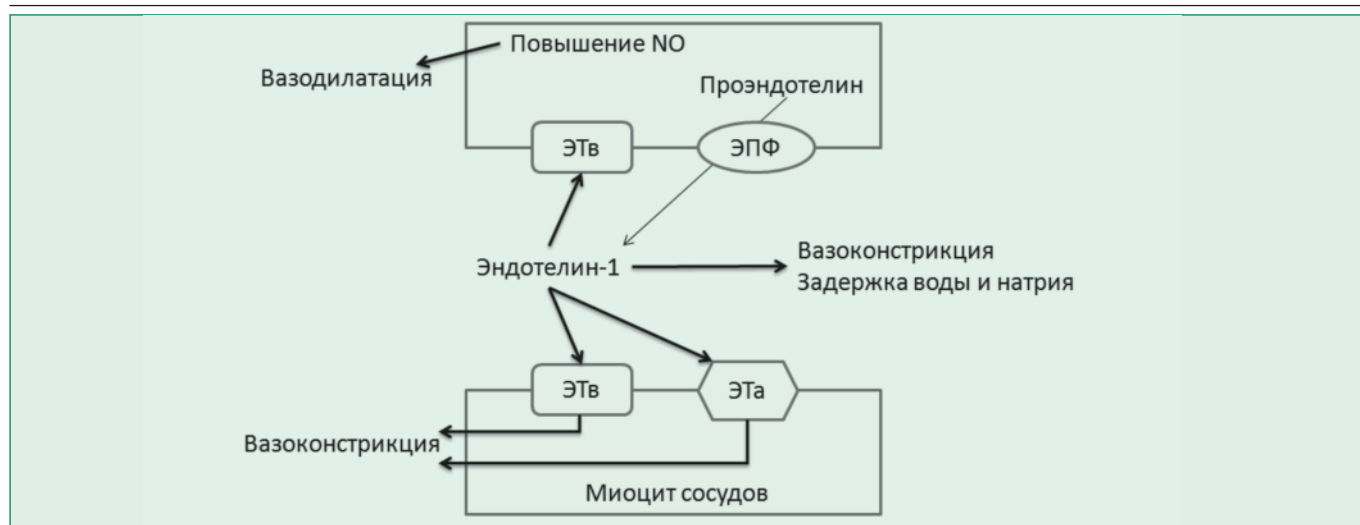


Рис. 2. На схеме показаны противоположные эффекты на эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов вследствие стимуляции ЭТА- и ЭТВ-рецепторов эндотелином. Процесс превращения большого эндотелина (проэндотелина) в эндотелин (доминирующая форма эндотелина) осуществляется под действием эндотелин-превращающего фермента (ЭПФ) [по 7]

Таблица 2. Антагонисты рецепторов ЭТ, находящиеся на различных этапах разработки

Препарат	Механизм действия: антагонисты рецепторов ЭТ	Компания-разработчик
EMD-122946	ЭТА	Nycomed (Merck)
EMD-94246	ЭТА	Nycomed (Merck)
LU-135252; HMR-4005 (дарусентан)	ЭТА	Gilead Sciences, Inc
TAK-044	ЭТА/ЭТВ	Pfizer (Parke-Davis)
TBC11251 (ситаксентан)	ЭТА	Texas Biotechnology Company
12m	ЭТА	Aventis (Rhône-Poulenc Rorer)
ABT-627 (атрасентан)	ЭТА	Abbott Laboratories
BMS-182874	ЭТА	Bristol Myers Squibb
BQ-123	ЭТА	Banyu
RO 47-0203 (босентан)	ЭТА/ЭТВ	Hoffmann-La Roche
RO 61-0612 (тезосентан)	ЭТА/ЭТВ	Hoffmann-La Roche
SB-217242 (энрасентан)	ЭТА/ЭТВ	GlaxoSmithKline

Антагонисты эндотелиальных рецепторов

Одну из ключевых ролей в патогенезе АГ и СН играет мощный вазоконстриктор эндотелин (ЭТ). ЭТ образуется в эндотелии с участием эндотелин-превращающего фермента (ЭПФ), действует на клетки-мишени, в частности на гладкомышечные клетки сосудов через специфические рецепторы.

Существуют 3 изоформы ЭТ (ЭТ-1; ЭТ-2; ЭТ-3), которые отличаются по спектру экспрессирующих их тканей.

Вазоактивные эффекты ЭТ регулируются путём его взаимодействия с 2 подтипами рецепторов ЭТА и ЭТВ. ЭТА-рецепторы находятся в гладкомышечной ткани, и при связывании с ними эндотелина возникают вазоконстрикция и задержка натрия, что повышает артериальное давление. ЭТВ-рецепторы находятся на клетках эндотелия. Когда эндотелин связывается с ЭТВ-рецепторами, происходит синтез эндотелий-релаксирующей субстанции и выделение оксида азота (NO), обладающих сосудорасширяющими свойствами. Таким образом осуществляется физиологическое регулирование АД путём баланса между стимуляцией ЭТА- и ЭТВ-рецепторов эндотелином посредством изменения сосудистого тонуса и натрийуреза (рис. 2).

В настоящее время на различных этапах доклинических и клинических исследований для лечения лёгочной гипертензии активно изучаются антагонисты рецепторов ЭТ (табл. 2).

Антагонисты рецепторов ЭТ делятся на неселективные (босентан, тезосентан, энрасентан), которые блокируют ЭТА- и ЭТВ-рецепторы, и селективные, которые блокируют только ЭТА-рецепторы (ситаксентан, атрасентан, дарусентан).

Клинические исследования по оценке эффективности и безопасности антагонистов ЭТ-рецепторов у пациентов с лёгочной гипертензией показали, что они улучшают функциональный, гемодинамический статус, а также качество и продолжительность жизни больных [14,15].

Кроме лёгочной гипертензии возможным показанием для назначения антагонистов ЭТ-рецепторов может стать и АГ. Показано, что неселективный ЭТ-блокатор непептидной природы энрасентан (SB217242) эф-

фективно снижал АД у крыс с АГ и гиперинсулинемией (модель метаболического синдрома) [16]. SB217242 у животных замедлял развитие гипертрофии миокарда ЛЖ, ремоделирование и в конечном итоге повышал выживаемость, замедляя прогрессирование СН [17].

В клиническом исследовании HEAT-2 (Hypertension Endothelin Antagonist Treatment 2) дарусентан Gilead Sciences Inc (США) получали 392 пациента с АГ лёгкой степени тяжести. В течение 6 нед терапии дарусентаном в дозах 10, 30 и 100 мг было установлено достоверное снижение АД по сравнению с группой плацебо. В дозе 100 мг/сут препарат обладал достаточной гипотензивной эффективностью: среднее снижение САД составило 11,3 мм рт.ст.; ДАД — 8,3 мм рт.ст. В группе активного лечения чаще регистрировались нежелательные явления, такие как головная боль, реже — периферические отёки и гиперемия лица [18].

Клиническая эффективность дарусентана была подтверждена также в исследованиях HEAT-HTN (Hypertension Endothelin Agonist Treatment study) и DAR 211 [19,20].

В 2009 г. были опубликованы результаты клинического исследования III фазы DAR-311 (DORADO) по оценке эффективности препарата дарусентан у пациентов с резистентной АГ, получающих стандартную антигипертензивную терапию тремя и более препаратами, один из которых — диуретик. Были включены 379 пациентов, которые принимали дарусентан в трёх различных дозировках или плацебо. Длительность терапии составила 14 нед. В группе больных, получавших дарусентан, показано достоверное снижение САД и ДАД по сравнению с группой плацебо. Однако этот гипотензивный эффект сопровождался задержкой натрия и жидкости, что требовало увеличения дозы диуретика [21].

DAR-312 (DORADO-AC), клиническое исследование III фазы, в котором оценивалась эффективность дарусентана в различных дозах (подбор оптимальной дозы 50, 100 или 300 мг один раз/день) у больных с резистентной АГ. К сожалению, данное клиническое исследование не подтвердило эффективности дарусентана у больных с резистентной АГ. В связи с этим компания-разработчик недавно выпустила пресс-релиз, указав, что компания решила прекратить программы исследований дарусентана при резистентной АГ.

Блокаторы ЭТ-рецепторов потенциально являются высокоэффективными препаратами. Однако широкое применение представителей этого класса лекарственных средств ограничено из-за недостаточно хорошей переносимости. Кроме того, до настоящего времени не ясно, способны ли препараты этой группы улучшать прогноз у пациентов с АГ. Возможно потенцирование гипотензивного эффекта при комбинации антагонистов ЭТ и ингибиторов АПФ. В настоящее время един-

ственным обоснованным показанием к применению данной группы препаратов является лёгочная гипертензия. Результаты новых клинических исследований должны дать ответ на вопрос, найдут ли блокаторы ЭТ-рецепторов широкое практическое применение в лечении АГ [22,23].

Антагонисты альдостерона и ренина Антагонисты рецепторов альдостерона

Блокаторы рецепторов альдостерона, в частности спиронолактон, применяются в клинической практике в течение нескольких десятилетий. В каскаде РААС АТ II стимулирует секрецию альдостерона, что обуславливает необходимость блокирования данной мишени для снижения АД (рис. 1). Было доказано, что спиронолактон снижает не только АД, но и смертность у больных с тяжёлой СН в комбинации с базисными препаратами (включая ИАПФ, петлевые диуретики и дигоксин) [24].

В то же время, хорошо известны и недостатки спиронолактона: слабая селективность к минералокортикоидным рецепторам (МКР) и высокое сродство с рецепторами прогестерона и андрогенов, ведущее к гормонозависимым нежелательным эффектам, таким как снижение либидо, нарушение менструального цикла, импотенция, гинекомастия.

Компанией Pfizer (США) был разработан и зарегистрирован селективный антагонист рецепторов альдостерона эплеренон (Инспра) (табл. 3).

Частота нежелательных эффектов при применении эплеренона, как правило, не превышает таковую при приёме плацебо. Сравнительные исследования эплеренона и спиронолактона показали, что у эплеренона меньше гормонозависимых побочных эффектов, хотя некоторые авторы отмечают примерно одинаковую частоту возникновения гиперкалиемии [25].

В клинических исследованиях было показано, что эплеренон по клинической эффективности в лечении АГ не уступает амлодипину, эналаприлу и лозартану [26-28]. К тому же, эплеренон в комбинации с препаратами стандартной терапии у больных с АГ, осложнённой СН, наряду со снижением АД достоверно увеличивал выживаемость [29]. Препарат замедляет развитие и прогрессирование гипертрофии ЛЖ, особенно в комбинации с ИАПФ, улучшает диастолическую функцию ЛЖ, обладает антифибротическим и органопротекторным действием, снижает риск инсультов, уменьшает мерцательный фиброз.

Однако из-за высокого риска развития гиперкалиемии существенным ограничением использования препарата являются противопоказания применения у больных АГ в комбинации с сопутствующим сахарным диабетом (СД) II типа с микроальбуминурией или повышением уровня креатинина в сыворотке >2 мг/дл (или >177 мкмоль/л) у мужчин или 1,8 мг/дл (или

>159 мкмоль/л) у женщин, а также с исходно повышенным уровнем калия в сыворотке.

Гипотензивные и органопротективные свойства эплеренона обуславливают возможность его использования в качестве дополнения к базовой терапии, особенно у больных, перенёсших ИМ.

Ингибиторы синтеза альдостерона

Наряду с блокадой рецепторов альдостерона ещё одной мишенью фармакотерапии является ингибирование его синтеза (рис. 1). На стадии экспериментального изучения находится новый класс препаратов — ингибиторы альдостерон-синтазы. Ожидается, что данные лекарственные средства будут блокировать тканевой эффект альдостерона и обладать гипотензивным действием. В настоящее время существует несколько исследуемых субстанций с таким механизмом действия (табл. 3).

В недавно завершённом международном многоцентровом плацебо-контролируемом 8-недельном исследовании по оценке эффективности и безопасности ингибитора альдостерон-синтазы LCI699, разработанного Novartis (Швейцария) установлено, что LCI699 в сравнении с плацебо достоверно снижал как САД, так и ДАД.

Таблица 3. Вещества, которые влияют на альдостерон и ренин

Вещество (название фирмы)	Механизм действия	Компания- разработчик
Эплеренон (Инспра®)	Блокатор альдостероновых рецепторов	Pfizer
Алискирен (Тектурна®, Расилез®)	Ингибитор ренина	Novartis and Speedel Pharmaceuticals
SPP635	Ингибитор ренина	Speedel Pharmaceuticals
SPP676	Ингибитор ренина	Speedel Pharmaceuticals
SPP1148	Ингибитор ренина	Speedel Pharmaceuticals
SPP1234	Ингибитор ренина	Speedel Pharmaceuticals
LCI699	Ингибитор синтеза альдостерона	Novartis AG
SPP2745	Ингибитор синтеза альдостерона	Speedel Pharmaceuticals
FAD286	Ингибитор синтеза альдостерона	Novartis AG
VTP2799	Ингибитор ренина	Vitae Pharmaceuticals

В пилотном исследовании по оценке гемодинамических и гормональных эффектов, а также безопасности и переносимости LCI699 у больных с первичным гиперальдостеронизмом были показаны достоверное угнетение синтеза альдостерона, устранение гипокалиемии и небольшое снижение АД. Общее количество нежелательных явлений в группе активного лечения LCI699 было ниже и сравнимо с группой эплеренона и плацебо. Преходящая гиперкалиемия наблюдалась у 3-5% пациентов, получавших эплеренон и на фоне наивысших доз LCI699.

В настоящее время продолжают международные клинические исследования II фазы по оценке эффекта LCI699 на уровень кортизола у больных АГ и по оценке эффективности и безопасности LCI699 в лечении резистентной АГ. Препаратами сравнения являются плацебо и эплеренон [30-32].

FAD 286 (Novartis, Швейцария) в эксперименте показал способность ингибировать альдостерон-синтазу. Установлено положительное влияние терапии FAD 286 на снижение уровня АД и органы-мишени [33,34].

SPP 2745 разработанный Speedel Pharmaceuticals; (Швейцария) находится на этапе доклинических исследований; был создан как ингибитор синтеза альдостерона, обладающий как гипотензивным, так и органопротекторным свойствами [35].

С клинической точки зрения, ингибиторы синтеза альдостерона не должны уступать по гипотензивным свойствам антагонистам рецепторов альдостерона (эплеренону и спиронолактону), иметь лучший профиль безопасности и переносимости.

Прямые ингибиторы ренина

Ренин занимает важное место в каскаде РААС и является логичной мишенью для фармакотерапии (рис. 1). По различным причинам идея ингибирования ренина уступила концепции блокады АПФ, так как при синтезе первых прямых ингибиторов ренина исследователи столкнулись с рядом трудностей. Препараты обладали низкой биодоступностью при приёме внутрь и коротким периодом полувыведения, а также низкой гипотензивной активностью. В течение достаточно длительного времени прямые ингибиторы ренина не рассматривались как перспективный класс гипотензивных средств.

Этим обусловлен тот факт, что фармакологический контроль за активностью РААС осуществлялся в основном в направлении ограничения продукции ангиотензина II за счёт ингибирования АПФ, блокады рецепторов ангиотензина II и альдостерона [36].

В то же время известно, что использование ИАПФ или антагонистов рецепторов АТ₁ ангиотензина II часто ассоциируется с активацией альтернативных путей

РААС. Попытка увеличения дозы ИАПФ для преодоления феномена «ускользания» с целью достижения оптимального гипотензивного и нефропротективного эффектов у пациентов с АГ может привести к развитию побочных эффектов (появлению сухого кашля, повышению креатинина крови, развитию гиперкалиемии).

В связи с этим назначения только ИАПФ в ряде клинических случаев недостаточно и для более полного уменьшения патологических влияний избытка ренина могут быть использованы прямые ингибиторы ренина [37,38].

Прямой ингибитор ренина CGP 60536 (алискирен) Speedel Pharma/Novartis, (Швейцария) к настоящему времени прошёл все этапы клинических исследований и с апреля 2007 г. рекомендован для лечения АГ в качестве монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами в США и странах Евросоюза [36,39]. Одобрённая к клиническому применению стартовая доза алискирена составляет 150 мг/сут и максимальная суточная доза — 300 мг.

В настоящее время прямые ингибиторы ренина, разработанные различными производителями, находятся на этапах доклинических/клинических исследований и регистрации (табл. 3)

Исследования клинической эффективности алискирена были направлены на изучение гипотензивного эффекта и способности реализовывать благоприятный эффект в отношении органов-мишеней в сравнении с плацебо и другими гипотензивными препаратами [36,40].

В клинических исследованиях подтверждены следующие особенности Алискирена: стойкое и длительное снижение АД в течение 12 мес лечения, обеспечение длительного контроля АД в течение 24 ч, отсутствие резкого повышения АД после прекращения терапии. Дополнительное снижение АД наблюдается при комбинации с диуретиком (гидрохлортиазидом) или с ИАПФ (рамиприлом). Алискирен помимо своего гипотензивного действия обладает органопротекторными свойствами в отношении органов-мишеней. Предполагается, что именно эффективный контроль АД является основной причиной в реализации органопротекторных свойств препарата. В экспериментах была доказана способность алискирена индуцировать вазодилатацию почечных артерий и способствовать повышению диуреза, приводить к снижению альбуминурии, предотвращать снижение скорости клубочковой фильтрации, а также способствовать редукции гипертрофии ЛЖ [41].

В исследовании ALLAY (Aliskiren in Left Ventricular Hypertrophy) показана возможность регрессии массы миокарда ЛЖ при длительном назначении алискирена [42].

В исследовании AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) показано, что терапия алискиреном в дозе 300 мг/сут вызывает снижение альбуминурии у больных СД II типа с АГ и протеинурией. При этом выраженное снижение альбуминурии (>50%) отмечалось в 2 раза чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо, а эффективность ингибитора ренина не зависела от уровня системного АД [43].

В то же время, в исследовании ASPIRE (Aliskiren in Post Myocardial Infarction Patients) целью была оценка влияния алискирена на ремоделирование ЛЖ у пациентов с дисфункцией почек, перенёсших ИМ. Показано, что добавление алискирена (Tektura, Novartis) к стандартной терапии вскоре после острого ИМ не предупреждает ремоделирование левого желудочка и может вызвать гипотензию и гиперкалиемию [44].

В настоящее время продолжается исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints), являющееся частью ASPIRE HIGHER — крупнейшей программы из 14 клинических исследований, в которые планируется включить 35 000 пациентов. В этом исследовании изучается влияние терапевтических схем, включающих алискирен, ИАПФ или блокатор рецепторов AT II на прогноз 8 600 больных СД II типа, имеющих поражение почек и/или сердечно-сосудистое осложнение. Предполагается, что в исследовании ALTITUDE удастся добиться уменьшения частоты указанных осложнений у пациентов с диабетическим кардиоренальным синдромом [45-46].

В исследовании AVIATOR (Aliskiren Trial in Visceral Obesity at Risk Patients Outcomes Research) включались больные с прегипертензией (САД 120–140 мм рт.ст.) и умеренным сердечно-сосудистым риском. Основной целью была оценка возможности алискирена снижать число кардиоваскулярных осложнений у 15 000 пациентов высокого риска. Исследования еще не окончены, результаты будут опубликованы в 2011-2012 гг.

Таким образом, прямые ингибиторы ренина — это новый класс гипотензивных средств, представляющий большой интерес для практической кардиологии, однако нужны дополнительные клинические исследования по оценке влияния прямых ингибиторов ренина на конечные точки, такие как сердечно-сосудистая смертность и т.д.

Заключение

Для лечения АГ широко применяются различные классы антигипертензивных средств, но, несмотря на это, у большого числа больных по ряду причин: из-за индивидуальной неэффективности лечения, развития резистентности, низкой приверженности лечению самим пациентом — не удаётся достичь или удержать целевые уровни АД. Это послужило причиной для синтеза и клинических исследований существенно

новых лекарственных веществ, влияющих на различные звенья патогенеза АГ.

В следующей части статьи мы продолжим обзор современных антигипертензивных препаратов, а также на-

правлений, которые будут преобладать в ближайшие годы в планах научных разработок фармацевтических и биотехнологических компаний.

Литература

1. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2008; 7(6) suppl 2: 1-31. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2008; 7(6) Приложение 2: 1-31).
2. Shlyakhto E.V. Hypertensive heart disease. Pathogenesis and progression from the position of neurogenic mechanisms. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2003; (2): 22-26. Russian (Шляхто Е.В. Гипертоническая болезнь. Патогенез и прогрессирование с позиции нейрогенных механизмов. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2003; (2): 22-26).
3. Chazov E.I., Chazova I.E., editors. Guidelines for hypertension. Moscow: Media Medika; 2005. Russian (Чазов Е.И., Чазова И.Е., редакторы. Руководство по артериальной гипертонии. М.: Медиа Медика; 2005).
4. Shlyakhto E.V., Baranova E.I., Bol'shakova O.O. Hypertensive heart disease. Diagnosis and treatment. A Manual for Students 5-6 courses, physicians and medical residents. St. Petersburg: St. Petersburg State Medical University; 2007. Russian (Шляхто Е.В., Баранова Е.И., Большакова О.О. Гипертоническая болезнь. Диагностика и лечение. Пособие для студентов 5-6 курсов, врачей и клинических ординаторов. Санкт-Петербург: СПбГМУ; 2007).
5. Aram V., Chobanian M.D. The hypertension paradox – more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009; 361: 878-887.
6. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1105-1187.
7. Wu K.C., Gerstenblith G. Update on Newer Antihypertensive Medicines and Interventions. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2010; 15(3):257-267.
8. Unger T. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2002; 89: 3A-9A.
9. Stryuk R.I. The validity of sartanov in hypertensive patients. *Sistemnye Gipertenzii* 2009; (4): 29-34. Russian (Стрюк Р.И. Обоснованность использования сартанов у больных артериальной гипертонией. Системные Гипертонии 2009; (4): 29-34).
10. Wan Y., Wallinder C., Plouffe B. et al. Design, synthesis and biological evaluation of the first selective non-peptide AT2 receptor agonist. *J Med Chem* 2004; 47: 5995-6008.
11. Bosnyak S., Welungoda I.K., Hallberg A. et al. Stimulation of angiotensin AT2 receptors by the non-peptide agonist, Compound 21, evokes vasodepressor effects in conscious spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 2010; 159: 709-716.
12. Kaschina E., Grzesiak A., Li J. et al. AT2-receptor stimulation: a novel option of therapeutic interference with the renin-angiotensin-system in myocardial infarction? *Circulation* 2008; 118: 2523-32.
13. Muscha U. Steckelings, Franziska Rompe, Elena Kaschina et al. The past, present and future of angiotensin II type 2 receptor stimulation. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2010; 11(1): 67-73.
14. Prasad V.S., Palaniswamy C., Frishman W.H. Endothelin as a clinical target in the treatment of systemic hypertension. *Cardiol Rev* 2009; 17(4): 181-191.
15. Barst R.J., Rich S., Widlitz A. et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest* 2002; 121: 1860-8.
16. Trenkner J., Preim F., Bauer C. et al. Endothelin receptor A blockade reduces proteinuria and vascular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats on high-salt diet in a blood-pressure-independent manner. *Clin Sci* 2002; 103:385-8.
17. Cosenzi A., Bernobich E., Bonavita M. et al. Antihypertensive treatment with enrasentan (SB217242) in an animal model of hypertension and hyperinsulinemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39:488-95.
18. Krum H., Viskoper R.J., Lacourciere Y. et al. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *Bosentan Hypertension Investigators. N Engl J Med* 1998; 338:784-90.
19. Nakov R., Pfarr E., Eberle S. Darusentan: an effective endothelin A receptor antagonist for treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15:583-589.
20. Black H.R., Bakris G.L., Weber M.A. et al. Efficacy and safety of darusentan in patients with resistant hypertension: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9(10):760-9.
21. Weber M.A., Black H., Bakris G. et al. A selective endothelin receptor antagonist to reduce blood pressure in patients with treatment-resistant hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374(9699):1423-1431.
22. Minushkina L.O., Zateyshchikov D.A. Are there any prospects of endothelin receptor antagonists? *Farmateka* 2003; 6:51-58. Russian (Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А. Есть ли перспективы у антагонистов рецепторов эндотелина? Фарматека 2003; 6:51-58).
23. Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: yesterday, today and tomorrow. *Rossiyskiy Kardiologicheskii zhurnal* 2009; 4:73-82. Russian (Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Антагонисты рецепторов эндотелина при легочной артериальной гипертонии: вчера, сегодня и завтра. Российский Кардиологический журнал 2009; 4:73-82).
24. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone evaluation Study Investigators. N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
25. Minushkina L.O., Zateyshchikov D.A. Eplerenone – a selective aldosterone receptor blocker. *Farmateka* 2007; 138(3):10-17. Russian (Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А. Эплеренон – селективный блокатор рецепторов альдостерона. Фарматека 2007; 138(3):10-17).
26. White W.B., Duprez D., Hillaire R. et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003; 41:1021-1026.
27. Williams G.H., Burgess E., Kollock R.E. et al. Efficacy of eplerenone versus enalapril as monotherapy in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2004; 93:990-996.
28. Weinberger M.H., White W.B., Ruilope L.M. et al. Effects of eplerenone versus losartan in patients with low-renin hypertension. *Am Heart J* 2005; 150:426-433.
29. Pitt B., White H., Nicolau J. et al. for the EPHEUS Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:425-431.
30. Amar L., Azizi M., Menard J. et al. Aldosterone synthase inhibition with LCI699 a proof-of-concept study in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2010; 56:831.
31. Menard J., Watson C., Rebello S. Hormonal and electrolyte responses to the aldosterone synthase inhibitor LCI699 in sodium depleted healthy. *JACC* 2010; 55:10A.
32. White W.B., Calhoun D.A., Krum H. Blockade of aldosterone production as a novel approach to the management of high blood pressure: efficacy and tolerability of the aldosterone synthase inhibitor LCI699 in patients with stage 1-2 hypertension. *JACC* 2010; 55:A61.E585.
33. Fiebel A., Nussberger J., Shagdarsuren E. et al. Aldosterone synthase inhibitor ameliorates angiotensin II-induced organ damage. *Circulation* 2005; 111:3087-3094.
34. Lea W.B., Kwak E.S., Luther J.M. et al. Aldosterone antagonism or synthase inhibition reduces end-organ damage induced by treatment with angiotensin and high salt. *Kidney Int* 2009; 75:936-944.
35. Graul A.I., Revel L., Rosa E., Cruces E. Overcoming the obstacles in the pharma/biotech industry: 2008 Update. *Drug News Perspect* 2009; 22(1): 39.
36. Berezin A.E. Cyrene – direct renin inhibitors – a new class of drugs. The potential for clinical application. *Ukr Med Chasopis* 2009; 6(74):58-65. Ukrainian (Березин А.Е. Кирены – прямые ингибиторы ренина – новый класс лекарственных средств. Потенциальные возможности клинического применения. Укр Мед Часопис 2009; 6(74):58-65).
37. Azizi M., Menard J., Bissery A. et al. Pharmacologic demonstration of the synergistic effects of a combination of the renin inhibitor aliskiren and the AT1-receptor antagonist valsartan on the angiotensin II-renin feedback interruption. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3126-33.
38. Shestakova M.V., Kutyryna I.M. The first direct renin inhibitor aliskiren: New Perspectives nephroprotektii diabetes. *Consilium Medicum* 2009; 11(12):61-66. Russian (Шестакова М.В., Кутырина И.М. Первый прямой ингибитор ренина алискирен: новые перспективы нефропротекции при сахарном диабете. Consilium Medicum 2009; 11(12):61-66).
39. Wood J.M., Maibaum J., Rahuel J. et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308:698-705.
40. Villamil A., Chrysant S., Calhoun D. et al. The novel renin inhibitor aliskiren provides effective blood pressure control in patients with hypertension when used alone or in combination with hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens* 2006; 8:100.
41. Tuttle K.R. Could renin inhibition be the next step forward in the treatment of diabetic kidney disease? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5(1):20-1.
42. Solomon S.D., Appelbaum E., Manning W.J. et al. Effect of the direct Renin inhibitor aliskiren, the Angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009; 119(4):530-7.
43. Parving H.H., Persson F., Lewis J.B. et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358(23):2433-2446.
44. Solomon S.D., Shin S.H., Shah A. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodelling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *Eur Heart J* 2011; 32(10):1227-34.
45. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J. et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(5): 1663-71.
46. Chazova I.E., Fomin V.V., Razuvaeva M.A. Direct renin inhibitor aliskiren – an innovative strategy for antihypertensive therapy. *Consilium Medicum* 2009; 11(1):9-14. Russian (Чазова И.Е., Фомин В.В., Разуваева М.А. Прямой ингибитор ренина алискирен – инновационная стратегия антигипертензивной терапии. Consilium Medicum 2009; 11(1):9-14).
47. Mukhin N.A., Fomin V.V. Plasma renin activity – an independent risk factor and target of antihypertensive therapy: the role of aliskiren. *Consilium Medicum Ukraina* 2010; (7):38-45. Russian (Мухин Н.А., Фомин В.В. Активность ренина плазмы – фактор риска и самостоятельная мишень антигипертензивной терапии: роль алискирена. Consilium Medicum Ukraina 2010; (7):38-45).

Поступила 03.11. 2011

Принята в печать 06.12.2011

ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

А.В. Говорин, А.П. Филёв*

Читинская медицинская академия. 672010, Чита, ул. Горького, 39а

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

А.В. Говорин, А.П. Филёв*

Читинская медицинская академия. 672010, Чита, ул. Горького 39а

К настоящему времени получены убедительные доказательства благоприятного влияния ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) - эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) - на течение целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективность ω -3 ПНЖК подтверждена результатами крупномасштабных клинических исследований. К хорошо известным гиполипидемическим эффектам ω -3 ПНЖК получены результаты их эффективности у пациентов с сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма. Низкий уровень биомаркера ω -3 ПНЖК, ω -3 индекс (содержание ЭПК + ДГК в эритроцитах) в настоящее время рассматривается в качестве фактора риска не только ишемической болезни сердца, но и фатальных аритмий. Применение стандартизованного препарата с высоким содержанием ЭПК и ДГК приводит к положительному терапевтическому эффекту у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, сердечная недостаточность, нарушения ритма.

РФК 2012;8(1):95-102

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with cardiovascular diseases

A.V. Govorin, A.P. Filev*

Chita Medical Academy. Gorkogo ul. 39a, Chita, 672010 Russia

For today there are convincing evidences of beneficial effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) - eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) acids - in a number of cardiovascular diseases. Efficacy of ω -3 PUFA was confirmed by results of the large-scale clinical trials. Data on ω -3 PUFA efficacy in heart failure and cardiac arrhythmia were received, besides their well-known hypolipidemic effect. Low level of ω -3 PUFA biomarker, ω -3 index (content of EPA and DHA in erythrocytes), is considered as a risk factor of coronary heart disease as well as a risk factor of fatal arrhythmias. Use of standardized medicinal product with high content of EPA and DHA leads to the positive therapeutic effect in patients with different cardiovascular diseases.

Key words: ω -3 polyunsaturated fatty acids, heart failure, arrhythmia.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(1):95-102

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

Введение

В начале 80-х гг. прошлого столетия датские исследователи J. Dyerberg и H. Bang пришли к выводу, что крайне низкий уровень сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) у жителей Гренландии объясняется потреблением большого количества морских жиров с высоким содержанием ω -3 ПНЖК [1]. Они показали, что в плазме крови жителей Гренландии в сравнении с датчанами определяются более высокие концентрации ЭПК и ДГК [1]. Эти данные были подтверждены результатами исследований и других ученых, которые проводили аналогичные эпидемиологические обследования населения прибрежных районов Японии и Нидерландов [2,3].

К настоящему времени определена четкая связь благоприятного влияния ω -3 ПНЖК на сердечно-сосудистую систему в зависимости от их содержания в мембранах эритроцитов [4,5,6]. Показано, что при данном показателе, равном 6,5%, пациенты имеют риск внезапной сердечной смерти на 90% ниже, чем у пациентов с соответствующим уровнем, равным 3,3% [7]. Эти данные получены уже более чем 10 лет назад и являются

результатами исследования случай-контроль, проведенного в Сिएтле на жертвах внезапной сердечной смерти [7]. Сходные результаты наблюдались в исследовании Physicians health study [8]: у врачей, имевших уровень ω -3 жирных кислот в крови, равный 6,87%, при этом риск внезапной сердечной смерти был на 90% ниже по сравнению с теми врачами, у которых соответствующий уровень составлял 3,58% после уравнивания по различным параметрам. Менее явные, но похожие результаты были получены после определения содержания ω -3 жирных кислот в эфирах холестерина сыворотки крови [9].

Механизмы, ответственные за благоприятные сердечно-сосудистые эффекты ω -3 ПНЖК, подвергаются тщательному исследованию [4,10]. Хорошо известно, что, как и другие жирные кислоты, ЭПК и ДГК формируют часть клеточной мембраны, замещая в результате встраивания другие ненасыщенные жирные кислоты и таким образом изменяя функционирование клетки, в первую очередь её мембраны [11]. Это приводит к целому «каскаду» изменений биохимических процессов, происходящих на клеточном уровне, так как состав мембранных жирных кислот непосредственно влияет на способность мембран-ассоциированных белков взаимодействовать с другими мультибелковыми соединениями, вовлеченными в системы клеточной сигнализации и рецепции [12-14]. В результате происходящих изменений ω -3 ПНЖК способны модулировать актив-

Сведения об авторах:

Говорин Анатолий Васильевич — д.м.н., профессор, академик РАЕН, ректор ЧГМА

Филёв Андрей Петрович — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ЧГМА

ность обмена арахидоновой кислоты и, как следствие, приводят к уменьшению уровней провоспалительных простагландинов, лейкотриенов и эйкозаноидов [11, 12].

Изменение состава внутриклеточных ω -3 ПНЖК вызывает значительные функциональные изменения ядерных рецепторов, например рецепторов активации пероксисом (PPAR) и ядерного фактора- α гепатоцитов, которые участвуют и в воспалительном ответе, и в метаболизме липидов [15, 16].

Наиболее изученным к настоящему времени является влияние ω -3 ПНЖК на уровень сывороточных триглицеридов. Снижение их концентрации, которое зарегистрировано при потреблении ЭПК и ДГК, видимо, является следствием повышения уровня бета-окисления в печени и снижения липогенеза [4, 5, 17-19], что, в свою очередь, является результатом изменения функционирования ядерных рецепторов, описанного ранее [4, 5, 15, 16, 19]. В то же время, в крупномасштабных клинических исследованиях GISSI-P [20] и GISSI-HF [21] не было зарегистрировано значимого снижения содержания триглицеридов в сыворотке крови на фоне приема Омакора 1000 мг/сут (850 мг ЭПК+ДГК) при доказанном в этих исследованиях явном модифицирующем эффекте препарата (см. далее). Это является свидетельством гораздо более многогранного воздействия ω -3 ПНЖК на функционирование сердечно-сосудистой системы, не связанным только с их гипотриглицеридемическим эффектом.

Уровень липопротеидов низкой плотности незначительно повышается за счет повышения уровня более «плавающих» их подклассов, в то время как количество более плотных, всплывающих с меньшей скоростью подклассов липопротеидов низкой плотности снижается [17]. Эффект, по-видимому, связан с ДГК, а не с ЭПК [18]. Влияние ω -3 ПНЖК на общий уровень холестерина и липопротеиды высокой плотности практически не выражено [19].

Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что воздействие ω -3 ПНЖК на клеточные мембраны сопровождается определенными дезагрегантными эффектами. На фоне приема ЭПК и ДГК в рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов, ожидающих хирургической интимектомии сонной артерии, зарегистрировано повышение стабильности тромбоцитов [22]. Морфологию тромбоцитов исследовали гистологическими методами, при этом у пациентов, получавших ЭПК и ДГК, не было выявлено уменьшения количества тромбоцитов с тонкой фиброзной покрышкой или признаков воспаления по сравнению с пациентами, получавшими ω -3 жирные кислоты, или контролем [22]. Таким образом, можно предположить, что употребление ЭПК и ДГК стабилизирует тромбоциты, циркулирующие в кровеносной системе.

В исследовании von Schacky C. с соавт. с помощью метода коронарной ангиографии наблюдали более выраженную регрессию повреждений у пациентов, получавших ЭПК и ДГК, чем у пациентов в контроле, что согласуется с результатами, приведенными выше [23]. Тем не менее, эти эффекты, вероятно, незначительны у пациентов, принимающих аспирин и другие фармакологические ингибиторы тромбоцитов [24].

Кроме того, вследствие указанных мембранных эффектов у ω -3 ПНЖК зарегистрировано свойство уменьшать активность клеток воспаления и уровни определенных медиаторов воспаления, результатом чего является снижение хрупкости атеросклеротических бляшек стенок артерий и улучшение эластичности сосудов [22].

Существуют исследования, в которых показано улучшение эндотелиальной функции после приема ЭПК и ДГК. Эндотелиальная функция оценивалась при помощи ультразвукового обследования или плетизмографии [25]. Есть сообщения о гипотензивном действии больших доз ЭПК и ДГК [8, 24]. Интересно, что активным компонентом в этом случае является ДГК, по крайней мере если принимать ее по 4 г/день [25]. Умеренные эффекты по снижению артериального давления, вероятно, являются результатом улучшения функции эндотелия [26, 27].

Разные жирные кислоты борются за попадание в мембрану клеток, поэтому применение смеси различных типов жирных кислот (рыбий жир или разнообразные биологические добавки к пище) обладает непредсказуемым действием, при этом суммарный эффект препаратов, как правило, неспецифичен [28-30].

В отличие от этого «подготовленная» форма — препарат Омакор, содержащий эфиры 46% ЭПК и 38% ДГК, позволяет им быстро встраиваться в поврежденные клетки миокарда, в течение 72 ч замещая насыщенные жирные кислоты. Благодаря этому эффекту Омакор оказывает наиболее мощное восстановительное воздействие на сердце в сравнении с полиненасыщенными жирными кислотами, представленными в другом виде. Очень важно, что Омакор — это единственный препарат ω -3 ПНЖК с доказанной эффективностью в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [20, 21, 31-34].

Таким образом, после встраивания ЭПК и ДГК в клеточную мембрану наблюдается ряд изменений клеточных функций в достаточно сильной степени, как показано в большом количестве и экспериментальных, и клинических исследований, благоприятно влияющих на сердечно-сосудистую систему [4, 10-16]. Внимание исследователей к многочисленным эффектам ω -3 ПНЖК все более усиливается, результатам закончившихся к данному времени крупномасштабных клинических исследований посвящен данный обзор.

ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты и ишемическая болезнь сердца

Экспериментальные и клинические исследования выявили благоприятное влияние ω-3 ПНЖК на липидный спектр и эндотелиальную функцию. К настоящему времени получены результаты нескольких крупномасштабных клинических исследований, которые определили место ω-3 ПНЖК в лечении больных ИБС [28,29].

Заслуживает внимание работа по анализу клинических исследований, где с целью освещения перспектив использования благоприятных эффектов ω-3 ПНЖК в лечении сердечно-сосудистых заболеваний было рассчитано снижение риска смертельных исходов при применении различных препаратов и диет, воздействующих на липидный профиль [35]. Безусловно, что данные препараты и диеты назначались не просто с целью снижения уровней сывороточных липидов, а с целью снижения риска смертельных исходов по причине ИБС. Проведен анализ результатов лечения более 137 000 пациентов (97 клинических исследований), подвергавшихся терапии липидных расстройств. Среди них 35 исследований статинов, 8 исследований смол, связывающих желчные кислоты, 14 исследований ω-3 ПНЖК и 18 исследований эффектов общих изменений в диете.

Как показал анализ, только в двух группах исследований (статины и ω-3 ПНЖК) медицинские вмешательства были сопряжены со значимым снижением общей смертности, что демонстрирует возможность снижения риска серьезных неблагоприятных медицинских исходов не только в группе назначения статинов, но и в группе назначения ω-3 ПНЖК.

Необходимо отметить, что в двух исследованиях ω-3 ПНЖК, подвергшихся данному анализу, активные агенты не могли быть с точностью определены, так как между группами существовали большие различия в питании [20,37]. Пока не ясно, приведет ли исключение данных исследований из объединенной группы ω-3 жирных кислот к сохранению полученного результата — снижения риска смертельных исходов у пациентов с ИБС. Тем не менее, полученные данные свидетельствуют о том, что для большинства пациентов увеличение уровня приема ω-3 ПНЖК безопасно, при этом оно является недорогим способом значительного снижения риска ИБС, особенно аритмической смерти.

Самым крупным и хорошо контролируемым исследованием по вторичной профилактике сердечно-сосудистых исходов с помощью ω-3 ПНЖК явилось исследование GISSI Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico), в котором проводилась проверка гипотезы о возможном снижении риска смертельных исходов от ИБС на фоне отно-

сительно небольшого уровня приема ω-3 ПНЖК (1000 мг/день) у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Случайным образом более 11 324 пациентов, перенесших инфаркт миокарда (давностью менее 3 мес), были распределены в группы назначения по одной капсуле этиловых эфиров ω-3 ПНЖК (Омакор 1000 мг/сут) либо обычной терапии с последующим наблюдением в течение 3,5 лет.

В этом исследовании в группе пациентов, принимающих Омакор, зарегистрировано достоверное снижение суммарной частоты смерти от любых причин, нефатального инфаркта миокарда на 15% ($p=0,023$) и суммарной частоты смерти от сердечно-сосудистых причин на 20% ($p=0,008$), которые служили вторичными критериями эффективности. Наиболее значительно (на 45%; $p=0,0006$) в этой группе снизился риск внезапной смерти. Благоприятный эффект Омакора проявлялся быстро и сохранялся на протяжении всего исследования, при этом снижение риска внезапной смерти достигло статистической значимости уже через 4 мес после начала лечения [20].

Таким образом, результаты исследования GISSI-Prevenzione показали, что Омакор в дозе 1000 мг/сут может быть стандартным препаратом вторичной профилактики у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Исследование подтвердило высокую безопасность и хорошую переносимость препарата [20].

В своих последних рекомендациях American Heart Association/American College of Cardiology и European Society for Cardiology рекомендуют употребление двух ω-3 жирных кислот морского происхождения — эйкозапентаеновой и докозагексаеновой — в дозе 1000 мг/день для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, терапии последствий инфаркта миокарда и предотвращения внезапной сердечной смерти [38-41].

Анализ результатов исследований по первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца позволяет сделать вывод, что применение ω-3 ПНЖК ассоциируется со снижением на 20% относительного риска смерти в популяциях пациентов высокого сердечно-сосудистого риска.

ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты и сердечная недостаточность

Несмотря на несомненные достижения в вопросах лечения застойной сердечной недостаточности, прогноз для этих больных до настоящего времени остаётся неблагоприятным [21]. В этой связи важное значение имеет поиск новых путей предотвращения сердечно-сосудистой смерти, в том числе внезапной сердечной смерти, составляющей практически половину всех случаев летальных исходов у пациентов с сердечной недостаточностью [42].

Как известно, попытки улучшить результаты лечения больных хронической сердечной недостаточностью с помощью статинов не увенчались успехом (исследования CORONA, GISSI-HF [21,42]).

В то же время, свойства ω -3 ПНЖК по их влиянию на сердечную недостаточность, установленные в observational исследованиях [30,43-45], получили обширные документальные доказательства в экспериментах на клеточных и животных моделях [46]. В частности, выявлены благоприятные эффекты ω -3 ПНЖК на воспалительные процессы (подавление синтеза цитокинов), агрегацию тромбоцитов, эндотелиальную функцию, артериальное давление, сердечный ритм, функцию желудочков и активность вегетативной нервной системы [46-52].

В 2008 г. опубликованы результаты крупномасштабного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования на уровне национальной репрезентативной сети госпиталей и амбулаторных учреждений Италии с целью проверки гипотезы, что ω -3 ПНЖК способны улучшить показатели заболеваемости и смертности у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью независимо от ее этиологии и величины фракции выброса левого желудочка. В исследование включали пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II-IV функционального класса по классификации NYHA независимо от ее причины и величины фракции выброса левого желудочка, которым назначали в случайном порядке ω -3 ПНЖК (Омакор) в дозе 1000 мг/сут ($n=3494$) или плацебо ($n=3481$). Период наблюдения составил 3,9 лет. Первичными конечными точками были смертность, а также смертность или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам. В исследовании пациентам было рекомендовано применять любые препараты с доказанной эффективностью при ХСН (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторы, диуретики, сердечные гликозиды, спиронолактон) [21].

Результаты исследования GISSI-HF продемонстрировали, что Омакор снизил смертность и частоту госпитализации пациентов с сердечной недостаточностью, сопровождающейся клиническими проявлениями. Применение данного препарата в дозировке 1000 мг/сут привело к снижению смертности на 9% ($p=0,041$), снижению комбинации смертности от любых причин и частоты поступления в стационар в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями на 8% ($p=0,009$) по сравнению с группой плацебо. Частота госпитализаций по поводу желудочковых аритмий на фоне приема ω -3 ПНЖК 1000 мг снизилась на 28% ($p=0,013$) [42].

При выполнении анализа в соответствии с протоколом, выполненным у 5 000 пациентов, полностью при-

держивавшихся лечения, смертность была снижена на 14% ($p=0,004$) по сравнению с плацебо [42].

Документально подтвержденное положительное влияние ω -3 ПНЖК 1000 мг на обе первичные конечные точки (снижение числа фатальных событий и госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами) позволяет предполагать, что препарат влияет на механизмы, лежащие в основе прогрессирования сердечной недостаточности. Это предположение согласуется с результатами опубликованных эпидемиологических [53] и экспериментальных исследований, а также исследований, представивших доказательства снижения сосудистой резистентности и ослабления вазоконстрикторных реакций на ангиотензин II [54,55], улучшения диастолической функции левого желудочка [56], а также уменьшения гипертензивной гипертрофии левого желудочка [57-59].

Терапия изучаемыми препаратами достоверно не влияла на уровни артериального давления (изменение систолического АД: $p=0,47$; диастолического АД: $p=0,43$) и частоту сердечных сокращений ($p=0,73$). Как и предполагалось, у пациентов, распределенных на группу ω -3 ПНЖК, плазменные концентрации триглицеридов несколько снизились с 1,42 ммоль/л на исходном этапе до 1,36 ммоль/л (0,99-1,93) через 1 год и 1,34 ммоль/л (0,98-1,85) через 3 года лечения.

Не было обнаружено достоверных различий по уровням общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой или низкой плотности между группами пациентов, получавших ω -3 ПНЖК или плацебо. Случаи развития инсульта были зарегистрированы у 122 (4%) пациентов в группе ω -3 ПНЖК и 103 (3%) пациентов в группе плацебо ($p=0,271$). Частота геморрагических осложнений была примерно одинаковой в двух группах лечения, кроме того, отсутствовали значимые различия по частоте применения антиагрегантов в этих группах [42].

Таким образом, исследование GISSI-HF показало, что длительное назначение ω -3 ПНЖК 1000 мг/сут было эффективным в уменьшении как общей смертности, так и частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами. Благоприятный эффект препарата был достигнут в популяции пациентов, уже получавших рекомендуемые препараты, наблюдался во всех заранее определенных подгруппах пациентов и был подтвержден результатами анализа по протоколу. Лечение ω -3 ПНЖК 1000 мг не сопровождалось какими-либо нежелательными эффектами в популяции пациентов с сердечной недостаточностью, у которых его применение ранее никогда не изучалось, что свидетельствует о безопасности данного препарата.

Интересные результаты исследования по изучению влияния ω -3 ПНЖК на фракцию выброса левого желудочка у пациентов с систолической сердечной не-

достаточностью были опубликованы в феврале 2011 г. У 133 больных ишемической дилатационной кардиопатией было изучено влияние 2000 мг ω -3 ПНЖК на систолическую функцию левого желудочка с фракцией выброса менее 45% [60]. Через 12 мес от начала лечения на фоне стандартной терапии сердечной недостаточности в сравнении с группой плацебо у пациентов, принимающих ω -3 ПНЖК, зарегистрировано высокозначимое ($p < 0,001$) увеличение фракции выброса левого желудочка, уменьшение функционального класса ХСН по NYHA, а также значительное уменьшение госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности. Эти обнадеживающие результаты требуют дальнейших исследований для подтверждения полученных данных.

Таким образом, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты расширили небольшое количество классов препаратов, способных улучшить прогноз пациентов с ХСН.

Влияние ω -3 полиненасыщенных жирных кислот на нарушения ритма и внезапную сердечную смерть

Особый интерес представляют эффекты ω -3 ПНЖК на фатальные и нефатальные аритмические события. Именно для таких эффектов в экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследованиях были получены наиболее сильные доказательства [61]. Включение ω -3 ПНЖК в мембраны клеток снижает их электрическую возбудимость и, следовательно, риск сердечных аритмий, причем независимо от основного патогенетического механизма их возникновения [62-64].

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ω -3 ПНЖК обладают и прямыми антиаритмическими свойствами. В частности, они подавляют индуцированное растяжением сокращение рефрактерного периода [65]. Одновременно ω -3 ПНЖК оказывают влияние на структурное ремоделирование миокарда предсердий, т.е. оказывают действие на аритмогенный субстрат заболевания, в частности при фибрилляции предсердий [66].

Среди результатов экспериментальных исследований также достаточно важным является выявленная способность ω -3 ПНЖК уменьшать вазоконстрикторную реакцию на активацию ангиотензина II и возможность блокирования его местных электрофизиологических эффектов. Выявлены антиаритмические эффекты, обусловленные влиянием ω -3 ПНЖК на предотвращение перегрузки клетки кальцием путем поддержания «медленных» кальциевых каналов [67], повышение активности $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -АТФазы в микросомах сердца [68], а также мощное подавление потенциал-зависимых натриевых каналов [69,70].

Эти данные доказывают и результаты крупномасштабных плацебо-контролируемых исследований GISSI [20,42], где убедительно продемонстрировано, что абсолютное снижение риска общей смертности определяется, в первую очередь, уменьшением частоты аритмических смертей. Кроме того, практически половина величины снижения абсолютного риска первичной госпитализации по сердечно-сосудистым показаниям была также связана с уменьшением числа поступлений в стационар в связи с желудочковыми аритмиями [20,42].

Эффективность ω -3 ПНЖК в первичной профилактике фибрилляции предсердий изучалась в нескольких эпидемиологических исследованиях. В исследовании Cardiovascular Health Study у 4 815 пациентов в возрасте старше 65 лет было выявлено статистически достоверное снижение риска фибрилляции предсердий на 31% на фоне применения больших доз ω -3 ПНЖК [71].

В исследовании Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study у 2 174 мужчин в возрасте от 42 до 60 лет более высокий уровень ω -3 ПНЖК в сыворотке крови ассоциировался со снижением риска развития фибрилляции предсердий [72]. В то же время, другие эпидемиологические исследования не подтвердили снижение риска развития фибрилляции предсердий на фоне увеличения потребления ω -3 ПНЖК [72-75]. Здесь необходимо отметить, что эти исследования были ретроспективными и не предполагали применение стандартизированных лекарственных препаратов, содержащих определенное количество ω -3 ПНЖК.

S. Nodari с соавт. в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучили эффективность ω -3 ПНЖК в профилактике рецидивов фибрилляции предсердий после электрической кардиоверсии у 199 пациентов, получавших также амиодарон и ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы. Лечение ω -3 ПНЖК привело к значительному снижению частоты рецидивов фибрилляции предсердий. Разница между группами была статистически значимой уже через 3 мес после начала лечения и достигла максимума через 1 год [76].

В настоящее время эффективность ω -3 ПНЖК во вторичной профилактике фибрилляции предсердий изучается в исследовании FORWARD [77], в которое планируется включить 1 400 пациентов с пароксизмальной или персистирующей формами фибрилляции предсердий.

Что касается желудочковых тахикардий, то недавно в одном из клинических исследований было обнаружено, что внутривенная инфузия 3,8 г лекарственного препарата ω -3 ПНЖК приводила к полному прерыванию желудочковой тахикардии, вызванной программной стимуляцией у 5 из 7 пациентов [78]. Инте-

ресные результаты зарегистрированы в исследовании Christensen J.H. с соавт., где было показано, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора более часто применялась у пациентов с низкими сывороточными концентрациями ω -3 ПНЖК [79]. Результаты недавно проведенного крупного рандомизированного исследования SOFA с участием 546 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, которым был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор, свидетельствуют о недостоверной тенденции к улучшению выживаемости среди пациентов, принимавших препарат ЭПК и ДГК в дозе 2000 мг/сут [80]. Аналогичные данные получены и в другом недавно проведенном рандомизированном исследовании, в котором отмечалось увеличение периода времени до наступления смерти или первого случая активации имплантированного кардиовертер-дефибриллятора в группе пациентов, дополнительно получавших ω -3 ПНЖК [81].

В заключение необходимо отметить, что преимуществами ω -3 ПНЖК перед «чистыми» антиаритмическими являются доказанные безопасность (в частности, отсутствие аритмогенного действия) и эффективность в профилактике сердечно-сосудистых исходов. Исходя из этого ω -3 ПНЖК следует назначать в первую очередь пациентам с нарушениями ритма на фоне ИБС и/или сердечной недостаточности, принимая во внимание их благоприятное влияние на выживаемость таких больных. Перспективно дальнейшее изучение эффективности стандартизированных препаратов ω -3 ПНЖК (Омакор), обладающих прямыми антиаритмическими свойствами и оказывающих влияние на ремоделирование предсердий (т.е. субстрат аритмии).

ω -3 индекс

После того как была показана связь между высоким уровнем ω -3 жирных кислот в крови и снижением риска сердечно-сосудистых событий, появилась возможность обсуждения того, что биомаркеры ω -3 ПНЖК могут иметь клиническое значение для определения прогноза, и в первую очередь прогноза внезапной сердечной смерти [82].

В этой связи исследователями был предложен ω -3 индекс, который был определен как процентное количество ЭПК и ДГК в мембране красных кровяных клеток, если суммарное количество всех жирных кислот составляет 100% [82]. К настоящему времени показано, что данный показатель хорошо коррелирует с остальными биомаркерами ω -3 жирных кислот, такими как определение содержания ЭПК и ДГК в крови, состава жирных кислот в сердечных пробах, сывороточных концентраций ЭПК и ДГК, и другими [83]. Очень важно, что период его полужизни в 4-6 раз больше, чем у ЭПК и ДГК в сыворотке, поэтому ω -3 индекс отражает суммарный прием ω -3 жирных кислот аналогично уров-

ню гликозилированного гемоглобина, отражающего метаболизм глюкозы при диабете. В лабораториях ω -3 индекс определяют в соответствии со стандартизированной методикой под строгим контролем качества.

Результаты исследований показывают, что риск внезапной сердечной смерти, связанный с ω -3 индексом, равным 3,3%, в 10 раз выше, чем риск внезапной сердечной смерти, связанный с ω -3 индексом, равным 7% [84]. Например, внезапная сердечная смерть среди здоровых японцев практически не встречается (число случаев равно 7,8/100000) [85]. Это может иметь объяснение в том, что в Японии регистрируется высокий уровень ω -3 жирных кислот, что подтверждается изучением и ω -3 индекса [86]. Напротив, в Европе, в областях, где ω -3 индекс равен примерно 3,3%, число случаев внезапной сердечной смерти в популяции составляет 122/100000, и это в 15,5 раз больше, чем зарегистрировано в Японии [87]. В исследовании JELIS (упомянутом выше), проведенном в Японии на пациентах с гиперлипидемией, из которых 20% страдали коронарной болезнью сердца, риск внезапной сердечной смерти в исследуемой популяции составлял 40/100000 [86]. В исследовании HOPE, похожем исследовании, но проведенном уже среди пациентов западной популяции, риск составил 207/100000 [88]. Соответственно, риск, выявленный при помощи ω -3 индекса, может варьировать в 15 раз, что делает ω -3 индекс высокодифференциальным фактором прогноза.

Очень важно, что ω -3 индекс можно рассматривать в качестве изменяемого фактора риска, что очень сходно с липопротеидами низкой плотности [89]. Как и в случае с липопротеидами низкой плотности, уровень ω -3 индекса определяется диетой и, вероятно, имеет генетическую компоненту. Более того, у пациента можно ожидать изменение ω -3 индекса после изменений питания, при лечении ω -3 ПНЖК и при изменении других факторов.

В настоящее время исследователи для профилактики внезапной сердечной смерти у лиц с ω -3 индексом менее 7% рекомендуют прием ЭПК и ДГК [89].

Заключение

Резюмируя, можно отметить, что ω -3 ПНЖК эффективно снижают количество случаев внезапной смерти и инфаркта миокарда, а также продлевают жизнь после инфаркта миокарда и при хронической сердечной недостаточности.

В настоящее время в России зарегистрирован единственный стандартизированный по качественному и количественному составу препарат ω -3 ПНЖК (Омакор), доказавший свою эффективность по результатам крупномасштабных клинических исследований в лечении липидных расстройств, первичной и вторичной профилактики ИБС, ХСН и нарушениях сердечного ритма.

Литература

1. Dyerberg J. Coronary heart disease in Greenland Inuit: A paradox. Implication for Western diet patterns. *Artic Med Res* 1989; 48: 47–54.
2. Hirai A., Terano T., Saito H. Clinical and epidemiological studies of eicosapentaenoic acid in Japan. Lands WEM, ed. Proceedings of the AOCs short course on polyunsaturated fatty acids and eicosanoids. Champaign, IL: American Oil Chemists Society, 1987; p. 9–24.
3. Kromhout D., Bosschier E.B., Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 1205–9.
4. von Schacky C. The role of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5: 139–45.
5. Harris W.S. Extending the cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 375–80.
6. Bittner S.B., Tucker W.F., Cartwright I. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis. *Lancet* 1988; 1: 378–80.
7. Siscovick D.S., Raghunathan T.E., King I., Weinmann S., Wicklund K.G., Albright J. et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *J Am Med Assoc* 1995; 275: 836–7.
8. Albert C.M., Campos H., Stampfer M.J., Ridker P.M., Manson J.E., Willett W.C. et al. Blood levels of long-chain ω -3 fatty acids and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2002; 346: 113–8.
9. Erkkila A.T., Lehto S., Pyorala K., Uusitupa M.I.J. ω -3 fatty acids and 5-y risks of death and cardiovascular disease events in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 65–71.
10. von Schacky C. Prophylaxis of atherosclerosis with marine omega-3 fatty acids – a comprehensive strategy. *Ann Int Med* 1987; 107: 890–9.
11. Stillwell W., Wassail S.R. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem PhysLipids* 2003; 126: 1–27.
12. Ma D.W., Seo J., Switzer K.C., Fan Y.Y., McMurray D.N., Lupton J.R., Chapkin R.S. ω -3 PUFA and membrane microdomains: a new frontier in bioactive lipid research. *J Nutr Biochem* 2004; 15: 700–6.
13. Li Q., Wang M., Tan L., Wang C., Ma J., Li N., Li Y., Xu G., Li J. Docosahexaenoic acid changes lipid composition and interleukin-2 receptor signaling in membrane rafts. *J Lipid Res* 2005; 46: 1904–13.
14. Calder P.C. ω -3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1505S–19S.
15. Davidson M.H. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol.*, 2006; 98: 271–33i.
16. Deckelbaum R.J., Worgall T.S., Seo T. ω -3 fatty acids and gene expression. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1520S–5S.
17. Harris W.S. ω -3 Fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (suppl): 1645S–54S.
18. Harris W.S., Bulchandani D. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 387–93.
19. von Schacky C. A review of omega-3 ethyl esters for cardiovascular prevention and treatment of increased blood triglyceride levels. *Vase Health and Risk Management*, 3, in press.
20. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with ω -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E in 11,324 patients with myocardial infarction: results of the GISSI Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447–55.
21. GISSI-HF investigators. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008, 372, 1223–1130.
22. Thies F., Garry J.M., Yaqoob P., Rerkasem K., Williams J., Shearman C.P. et al. Association of ω -3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 477–85.
23. von Schacky C., Angerer P., Kothny W., Theisen K., Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 554–62.
24. He K., Rimm E.B., Merchant A., Rosner B.A., Stampfer M.J., Willett W.C. et al. Fish consumption and risk of stroke in men. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 3130–6.
25. Morgan D.R., Dixon L.J., Hanratty C.G., El-Sherbeeny N., Hamilton P.B., McGrath L.T. et al. Effects of dietary omega-3 fatty acid supplementation on endothelium-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 97: 547–51.
26. Geleijnse J.M., Giltay E.J., Grobbee D.E., Donders A.R., Kok F.J. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1493–9.
27. Goodfellow J., Bellamy M.F., Ramsey M.W., Jones C.J.H., Lewis M.J. Dietary Supplementation With Marine Omega-3 Fatty Acids Improve Systemic Large Artery Endothelial Function in Subjects With Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 265–70.
28. Psota T.L., Gebauer S.K., Kris-Etherton P. Dietary omega-3 fatty acid intake and cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2006; 98: 3i–18i.
29. Jacobson T.A. Secondary prevention of coronary artery disease with omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol* 2006; 98: 61i–70i.
30. Wang C., Harris W.S., Chung M. et al. ω -3 fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 5–17.
31. Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al. Early protection against sudden death by ω -3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897–903.
32. Marchioli R. Treatment with polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: results of GISSI-Prevenzione trial. *Eur Heart J* 2001; 3: D85–96.
33. Macchia A., Levantesi G., Franzosi M.G. et al. For the GISSI-Prevenzione Investigators. Left ventricular systolic dysfunction, total mortality, and sudden death in patients with myocardial infarction treated with ω -3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 904–09.
34. Marchioli R., Levantesi G., Macchia A. et al. For the GISSI-Prevenzione Investigators. Antiarrhythmic mechanisms of ω -3 fatty acids and the results of the GISSI-Prevenzione trial. *J Membrane Biol* 2005; 206: 117–28.
35. Studer M., Briel M., Leimenstoll B., Glass T.R., Bucher H.C. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005; 165: 725–30.
36. de Lorgeril M., Salen P., Martin J.L., Renaud S., Monjaud I., Mamelle N., Delaye J. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779–85.
37. Singh R.B., Dubnov G., Niaz M.A., Ghosh S., Singh R., Rastogi S.S., Manor O., Pella D., Berry E.M. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 1455–61.
38. Smith S.C., Allen J., Blair S.N., Bonow R.O., Brass L.M., Fonarow G.C. et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006; 113: 2363–72.
39. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., Brotons C., Cifkova R., Dallongeville J. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601–10.
40. Priori S.G., Altiot E., Blomstrom-Lundqvist C., Bossaert L., Breithardt G., Brugada P. et al. European Society of Cardiology update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 13–5.
41. Van der Werf F., Ardissino D., Betriu A., Cokkinos D.V., Falk E., Fox K.A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28–66. *Ernahrung Gohlke H. Z Kardiol* 2005; 94 (Suppl 3): III/22–9.
42. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. et al, for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248–61.
43. He K., Song Y., Davlig M.L., Liu K. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke* 2004; 35: 1538–8.
44. He K., Song Y., Davlig M.L., Liu K., Van Horn L., Dyer A.R., Greenland P. Accumulated evidence on fish consumption and coronary heart disease mortality. A meta-analysis of cohort studies. *Circulation* 2004; 109: 2705–11.
45. Mozaffarian D., Rimm E.B. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006; 296: 1885–99.
46. London B., Albert C., Anderson M.E. et al. Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office Of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation* 2007; 116: e320–35.
47. Chin J.P., Gust A.P., Nestel P.J., Dart A.M. Marine oils dose-dependently inhibit vasoconstriction of forearm resistance vessels in humans. *Hypertension* 1993; 21: 22–28.
48. Li Q., Zhang Q., Wang M. et al. Docosahexaenoic acid affects endothelial nitric oxide synthase in caveolae. *Arch Biochem Biophys* 2007; 466: 250–59.
49. Grimsgaard S., Bona K.H., Hansen J.B., Myhre E.S. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 52–59.
50. Mozaffarian D., Geelen A., Brouwer I.A., Geleijnse J.M., Zock P.L., Katan M.B. Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2005; 112: 1945–52.
51. Mozaffarian D., Bryson C.L., Lemaitre R.N., Burke G.L., Siscovick D.S. Fish intake and risk of incident heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2015–21.
52. Mozaffarian D., Stein P.K., Primeas R.J., Siscovick D.S. Dietary fish and ω -3 fatty acid consumption and heart rate variability in US adults. *Circulation* 2008; 117: 1130–37.
53. Mozaffarian D., Geelen A., Brouwer I.A., Geleijnse J.M., Zock P.L., Katan M.B. Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation* 2005; 112: 1945–52.
54. Raitt M.H., Connor W.E., Morris C. et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2884–91.
55. Chin J.P., Gust A.P., Nestel P.J., Dart A.M. Marine oils dose-dependently inhibit vasoconstriction of forearm resistance vessels in humans. *Hypertension* 1993; 21: 22–28.
56. Li Q., Zhang Q., Wang M. et al. Docosahexaenoic acid affects endothelial nitric oxide synthase in caveolae. *Arch Biochem Biophys* 2007; 466: 250–59.
57. Grimsgaard S., Bona K.H., Hansen J.B., Myhre E.S. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 52–59.
58. Mozaffarian D., Stein P.K., Primeas R.J., Siscovick D.S. Dietary fish and ω -3 fatty acid consumption and heart rate variability in US adults. *Circulation* 2008; 117: 1130–37.
59. Mozaffarian D., Gottdiener J.S., Siscovick D.S. Intake of tuna or other broiled or baked fish versus fried fish and cardiac structure, function, and hemodynamics. *Am J Cardiol* 2006; 97: 216–22.
60. Effects of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids on Left Ventricular Function and Functional Capacity in Patients With Dilated Cardiomyopathy/ Savina Nodari, Marco Triggiani, Umberto Campia, Alessandra Manerba, Giuseppe // J. Am. Coll. Cardiol. 2011; 57: 870–879.
61. London B., Albert C., Anderson M.E. et al. Omega-3 fatty acids and cardiac arrhythmias: prior studies and recommendations for future research: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute and Office Of Dietary Supplements Omega-3 Fatty Acids and their Role in Cardiac Arrhythmogenesis Workshop. *Circulation* 2007; 116: e320–35.

62. Di Stasi D., Bernasconi R., Marchioli R. et al. Early modifications of fatty acid composition in plasma phospholipids, platelets and mononucleates of healthy volunteers after low doses of ω -3 polyunsaturated fatty acids. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:183-90.
63. Arterburn L.M., Hall E.B., Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of ω -3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (suppl): 1467S76S.
64. Hibbeln J.R., Nieminen L.R.G., Blasbalg T.L., Riggs J.A., Lands W.E.M. Healthy intakes of ω -3 and ω -6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (suppl): 1483S-93S.
65. Ninio D., Murphy K., Howe P., Saint D. Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2005, 16, 1189-1194.
66. Savelieva I., Kourliouros A., Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn-Schmied Arch. Pharmacol.*, 2010, 381, 207-219.
67. Hallaq H., Smith T.W., Leaf A. Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:1760-4.
68. Grimsgaard S., Bonna K.H., Hansen J.B., Myhre E.S. Effects of highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on hemodynamics in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:52-9.
69. Kang J.X., Leaf A. Antiarrhythmic effects of polyunsaturated fatty acids: recent studies. *Circulation* 1996; 94:1774-80.
70. Li G., Sun H., Zhang X. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit transient outward and ultra-rapid delayed rectifier K⁺-currents and Na⁺ current in human atrial myocytes. *Cardiovasc. Res.*, 2009, 81, 286-293.
71. Mozaffarian D., Psaty B., Rimm E. et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation*, 2004, 110, 368-373.
72. Virtanen J., Murus J., Voutilainen S., Tuomainen T. Serum long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of hospital diagnosis of atrial fibrillation in men. *Circulation*, 2009, 120, 2315-2321.
73. Berry J., Passman R., Prineas R. et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and incident atrial fibrillation: the Women's Health Initiative. *Heart Rhythm*, 2008, 5 (Suppl), S22 (Abstract).
74. Brouwer I., Heeringa J., Geleijnse J. et al. Intake of very long-chain ω -3 fatty acids from fish and incidence of atrial fibrillation. The Rotterdam study. *Am. Heart J.*, 2006, 151, 857-862.
75. Frost L., Vestergaard P. ω -3 Fatty acids consumed from fish and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish diet, cancer, and health study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, 81, 50-54.
76. Nodari S., Triggiani M., Campia U. et al. ω -3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective randomized study. *Circulation*, 2011, 124, 1100-1106.
77. Macchia A., Varini S., Grancelli H. et al. The rationale and design of the FOR omega ARD Trial: A randomized, double-blind, placebo-controlled, independent study to test the efficacy of ω -3 PUFA for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with previous atrial fibrillation. *Am. Heart J.*, 2009, 157 (3), 423-427.
78. Schrepf R., Limmert T., Weber P.C., Theisen K., Sellmayer A. Immediate effects of ω -3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. *Lancet* 2004; 363:1441-2.
79. Christensen J.H., Riahi S., Schmidt E.B. et al. ω -3 fatty acids and ventricular arrhythmias in patients with ischaemic heart disease and implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2005; 7:338-44.
80. Cleland J.G., Coletta A.P., Lammiman M. et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology meeting 2005: CARE-HF extension study, ESSENTIAL, CIBIS-III, S-ICD, ISSUE-2, STRIDE-2, SOFA, IMAGINE, PREAMI, SIRIUS-II and ACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:1070-5.
81. Leaf A., Albert C.M., Josephson M. et al. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil ω -3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112:2762-8.
82. Harris W.S., von Schacky C. The omega-3 index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004; 39:212-20.
83. Harris W.S., Sands S.A., Windor S.L., Ali H.A., Stevens T.L., Magalski A. et al. Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation* 2004; 110:1645-9.
84. Siscovick D.S., Raghunathan T.E., King I., Weinmann S., Wicklund K.G., Albright J. et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids and the risk of primary cardiac arrest. *J Am Med Assoc* 1995; 275:836-7.
85. Iso H. et al, JPHC Study Group. Intake of fish and ω -3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center-based (JPHC) study cohort I. *Circulation* 2006; 113:195-202.
86. Yokoyama M., Origasa H. For the JELIS Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPIC Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J* 2003.
87. Moore M.J., Glover B.M., McCann C.J., Cromie N.A., Ferguson P., Catnesy D.C. et al. Demographic and temporal trends in out of hospital sudden cardiac death in Belfast. *Heart* 2006; 92:311-5.
88. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342:145-53.
89. Harris W.S., Sands S.A., Windor S.L., Ali H.A., Stevens T.L., Magalski A. et al. Omega-3 fatty acids in cardiac biopsies from heart transplantation patients: correlation with erythrocytes and response to supplementation. *Circulation* 2004; 110:1645-9.

Поступила 15.02. 2012
Принята в печать 15.02.2012

РАНОЛАЗИН ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В.П. Лупанов*

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Ранолазин при ишемической болезни сердца

В.П. Лупанов*

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Приводятся исследования нового антиангинального препарата — ингибитора натриевых каналов ранолазина. Рассматриваются показания, противопоказания, основные клинические исследования препарата у больных ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, острый коронарный синдром, медикаментозное лечение, ранолазин.

РФК 2012;8(1):103–109

Ranolazine in ischemic heart disease

V.P. Lupanov*

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretaya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Study results of a new anti-anginal drug (an inhibitor of sodium channels — ranolazine) are presented. Indications, contraindications, major clinical trials of the drug in patients with ischemic heart disease are considered.

Key words: ischemic heart disease, angina, acute coronary syndrome, medication, ranolazine.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(1):103–109

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

Несмотря на активную антиангинальную терапию и широкое использование реваскуляризации миокарда (чрескожные коронарные вмешательства, коронарное шунтирование), число больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) в развитых странах увеличивается, многие больные продолжают испытывать симптомы стенокардии и отмечают прогрессирование заболевания [1–3]. Кроме того, у более чем 25% пациентов после успешной реваскуляризации миокарда даже при оптимальной медикаментозной терапии через 5 лет вновь появляются симптомы ишемии [4].

В настоящее время при лечении ИБС наряду с препаратами гемодинамического действия (нитраты, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция) применяются антитромбоцитарные (аспирин, клопидогрел), липид-снижающие препараты (статины), ингибиторы АПФ, а также препараты, влияющие на метаболизм миокарда.

Некоторые препараты метаболического действия уменьшают ишемию за счет усиления метаболизма глюкозы по сравнению с метаболизмом жирных кислот. Например, триметазидин успешно используется в клинической практике на протяжении нескольких лет, но не во всех странах.

В последние годы появилось большое число клинических работ, в которых продемонстрирована антиангинальная и антиишемическая эффективность представителя нового класса препаратов — ингибитора натриевых каналов ранолазина [5–7]. Этот препарат может успешно применяться в комбинации с препаратами гемодинамического действия.

Сведения об авторе:

Лупанов Владимир Павлович — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела атеросклероза ИКК им. А.Л. Мясникова РКНПК

Ранолазин

Ранолазин — препарат пиперазинового ряда, модулирующий метаболические процессы миокарда, запатентован в 1986 г. и применяется в США с одобрения FDA с 2006 г. (торговое название RANEXA) у больных ИБС при стабильной стенокардии и в тех случаях, когда стандартная антиангинальная терапия не приводит к клиническому эффекту. В апреле 2008 г. Американская компания CV Therapeutics получила разрешение Европейского агентства по оценке лекарственных средств (EMA) на маркетинг препарата ранолазин пролонгированного действия для применения в качестве симптоматического лечения у пациентов с хронической стабильной стенокардией, резистентных к другой лекарственной терапии стенокардии. Ранолазин недавно разрешен к применению (EMA), однако информации о препарате в РФ недостаточно.

Дозировка

Ранолазин выпускается как для перорального, так и для внутривенного применения, но только таблетированная форма с замедленным высвобождением (slow release, SR) по 500 мг и 1000 мг два раза в день используются в клинической практике.

В 1994 г. в двойном слепом исследовании Ranolazine Study Group [8] у 318 больных стабильной стенокардией 4-нед терапия ранолaziном в дозах 30, 60 и 120 мг, назначаемого 3 раза/сут, не выявила его преимуществ перед плацебо (частота приступов, показатели толерантности к нагрузке (через 1 и 8 ч после приема) и результаты холтеровского 48-часового ЭКГ мониторингирования достоверно не отличались). По-видимому, это объясняется недостаточной дозой препарата и примененной лекарственной формой ранолазина немедленного высвобождения.

Биодоступность препарата при приеме внутрь составляет от 35% до 50%; прием пищи не влияет на степень абсорбции препарата. Время максимальной концентрации в плазме SR-форм ранолазина равняется 4-6 ч. Эффективная концентрация в плазме, базирующаяся на результатах клинических исследований, колеблется от 2 до 6 $\mu\text{моль/л}$ [9]. Более чем 70% препарата экскретируется в виде метаболитов через почки.

В настоящее время рекомендуется начальная доза ранолазина 500 мг дважды в день, при необходимости возможно ее увеличение до 1000 мг 2 раза/день. Препарат назначается в таблетированной форме с замедленным высвобождением. Рекомендуется уменьшение максимальной дозы до 500 мг 2 раза/день у пациентов, принимающих дилтиазем, верапамил и другие препараты, частично метаболизирующиеся в печени через изоферменты цитохрома P450.

Ранолазин при стабильной стенокардии

Главными целями лечения стабильной стенокардии являются улучшение качества жизни пациентов путем снижения тяжести и/или частоты симптомов, улучшение функционального резерва (функционального класса) и улучшение прогноза.

Ранолазин — новый уникальный антиангинальный препарат, который применяется для лечения стабильной стенокардии. В отличие от стандартных антиангинальных препаратов он не влияет на гемодинамические показатели сердца (АД, ЧСС), что открывает новый подход к лечению ИБС.

Хотя механизм действия ранолазина полностью не ясен, в настоящее время считается, что препарат является селективным ингибитором поздних натриевых каналов, уменьшает нарушения желудочковой реполяризации и сократимости, связанные с ишемией миокарда [10-12].

Ранее предполагалось, что ранолазин модулирует метаболизм ишемизированных миоцитов — вызывает переключение энергетического обмена в сердце от окисления свободных жирных кислот к окислению глюкозы, благодаря ингибированию 3-кетоацетил-КоА-тиолазы (3-KAT) с длинной цепью и прямому стимулированию пируватдегидрогеназы, что повышает утилизацию кислорода ишемизированным миокардом: на каждый моль потребляемого кислорода образуется большое количество АТФ [13,14]. Считалось также, что ранолазин — обратимый ингибитор НАД⁺-Н-дегидрогеназы в митохондриях, приводящий к увеличению эффективности метаболизма.

В дальнейших исследованиях было показано, что препарат угнетает поздние натриевые каналы, которые «работают» в диастолу и приводят к снижению концентрации кальция в клетке.

Однако в небольших дозах ранолазин не способен оказывать достаточный антиангинальный эффект при монотерапии [15,16], поэтому его чаще применяют в комбинированном лечении больных ИБС, в частности при стабильной стенокардии, вместе с бета-адреноблокаторами или антагонистами кальция [7].

Одними из первых сравнение немедленно высвобождающегося ранолазина с плацебо у больных стенокардией провели Pepine C.J. и Wolf A.A. [15] в 1999 г. В этом исследовании показано, что при приеме ранолазина продолжительность нагрузки, время нагрузки до появления стенокардии и время нагрузки до появления депрессии сегмента ST на 1 мм достоверно увеличивались. Однако эффект был непостоянный, а доза — неадекватной для длительного приема.

В исследовании Rousseau M.F. [18] проводилось сравнительное изучение ранолазина и атенолола у 158 больных хронической ИБС (стабильная стенокардия). Пациенты были рандомизированы (использовали двойной слепой перекрестный метод) на группы, принимающие ранолазин немедленно высвобождающегося в дозе 400 мг 3 раза/день, атенолол 100 мг в день или плацебо. Лечение в каждой группе продолжалось 1 нед. Нагрузочный тест был проведен в конце каждого недельного периода лечения. Было показано, что терапия ранолазином и атенололом вызывала статистически значимое улучшение переносимости нагрузки во всех группах лечения по сравнению с плацебо. Отмечались значительное увеличение продолжительности нагрузки и снижение вызванной нагрузкой ишемии и стенокардии. Эффективность ранолазина и атенолола была эквивалентной. При приеме ранолазина в отличие от атенолола не было отмечено снижения АД, ЧСС и двойного произведения ($\text{ЧСС}_{\text{max}} \times \text{систолическое АД}$) при нагрузке.

Вместе с тем разовая доза ранолазина в 240 мг оказывала аддитивный эффект при добавлении препарата к терапии метопрололом (200 мг/сут), пропранололом (100 мг/сут) или дилтиаземом (180 мг/сут). При этом не отмечено изменений максимальной величины двойного произведения. Ранолазин оказывает антиишемический эффект, приводя к увеличению переносимости физической нагрузки, не влияя при этом на ЧСС и АД. Однако добавление ранолазина к этим препаратам часто вызывало такие побочные эффекты, как головная боль, головокружение и астения, хотя выраженность их и была умеренной [19].

В контролируемом исследовании по данным пробы с физической нагрузкой на тредмиле назначение 312 больным со стабильной стенокардией ранолазина в больших дозах (400 мг 2-3 раза/день) оказывало антиишемический эффект при высокой концентрации препарата в плазме крови (от 1576 нг/мл на пике концентрации до 602 нг/мл перед приемом следующей

дозы). По-видимому, следует поддерживать более высокие концентрации ранолазина в крови, чтобы обеспечить антиангинальный и антиишемический эффекты при физической активности больного в период приема препарата 2-3 раза/день [17]. Для этого в настоящее время проводится назначение лекарственной формы ранолазина пролонгированного действия.

Ранолазин является безопасным дополнительным препаратом к проводимой традиционной антиангинальной терапии хронической стабильной стенокардии, особенно при «агрессивной» комбинированной терапии тяжелой стабильной стенокардии [20,21] и безболевой ишемии миокарда [22].

Три рандомизированных исследования показали эффективность ранолазина у больных ИБС, выражающуюся в увеличении толерантности к физической нагрузке, снижении эпизодов стенокардии, снижении потребления таблеток нитроглицерина. Побочные эффекты включали головокружение, запор, тошноту и потенциальную возможность удлинения скорректированного интервала QT (QT_c).

В контролируемых клинических исследованиях оценивалось лечение ранолазином у 2 018 пациентов со стабильной стенокардией. Пациенты принимали препарат RANEXA (ranolazine extended-release) в виде таблеток. Всего 1 026 больных были включены в 3 двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследования — MARISA, ERICA, CARISA [16,23-24] продолжительностью от 6 нед до 1 г. (табл. 1). Кроме того, дополнительно 1 251 пациент получал лечение препаратом RANEXA в открытом продолжительном исследовании: 1 221 пациент получал длительно более 1 г., 613 — более двух лет, 531 — более 3 лет и 326 пациентов — более 4 лет.

В исследовании MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina) изучали влияние трех различных доз ранолазина (по 500, 1000 или 1500 мг дважды/день) на общую продолжительность нагрузки у 191 пациента со стенокардией, лимитированной нагрузкой. Все дозы ранолазина при монотерапии хорошо переносились и оказались эффективными в снижении частоты стенокардии и увеличении продолжительности нагрузки (соответственно на 94, 103 и 116 сек; $p < 0,005$ по сравнению с плацебо) [16].

В исследовании ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) выяснялось, может ли ранолазин уменьшать у больных частоту приступов стенокардии при персистирующих симптомах, несмотря на прием максимально рекомендуемых доз амлодипина. У 565 больных стабильной стенокардией с известной ИБС, принимающих максимальные дозы амлодипина, но имеющих три и более приступов стенокардии в нед, дополнительно назначался ранолазин. Больные были рандомизированы на группы, принимавшие ра-

нолазин 1000 мг 2 раза/день и плацебо в течение 6 нед. Результаты показали, что ранолазин в комбинации с амлодипином достоверно снижает частоту приступов стенокардии по сравнению с монотерапией амлодипином (2,88 против 3,31 приступов стенокардии в нед; $p = 0,028$). Средняя частота приема таблеток нитроглицерина в неделю снизилась до 2,03 против 2,68 при монотерапии амлодипином ($p = 0,014$) [23].

В исследовании CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina) пациенты были рандомизированы на 3 параллельные группы. Первичной целью исследования являлось сравнение влияния ранолазина в дозе 750 мг или 1000 мг против плацебо на продолжительность нагрузки при пробе на тредмиле у 823 больных с персистирующими симптомами стабильной стенокардии, несмотря на применение максимальных доз атенолола, амлодипина или дилтиазема. Исследование продемонстрировало способность ранолазина улучшать переносимость нагрузки (продолжительность нагрузки увеличилась на 115,6 сек от исходной в двух группах, принимавших ранолазин, против 91,7 сек в группе плацебо; $p = 0,01$), отмечалось также увеличение времени нагрузки до появления стенокардии [25]. Все это происходило на фоне снижения эффекта стандартных антиангинальных препаратов.

Ранолазин у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.

В недавно проведенном международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes — Thrombolysis in Myocardial Infarction) оценивали эффективность и безопасность ранолазина у 6 560 пациентов из 440 центров 17 стран с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и с умеренным либо высоким риском, у которых перед госпитализацией имелась стабильная стенокардия. Больные рандомизированы в соотношении 1:1 на внутривенное введение ранолазина с последующим приемом ранолазина замедленного высвобождения (по 1000 мг дважды/сут; $n = 1789$) либо плацебо ($n = 1776$) внутрь в дополнение к стандартной терапии (аспирин 95%, бета-адреноблокаторы 89%, статины 78%). Медиана наблюдения составила 348 сут. Частота регистрации первичной конечной точки исследования (включавшей комбинацию смерти от сердечно-сосудистой причины, инфаркта миокарда и рецидива ишемии миокарда) была практически одинаковой в группах ранолазина и плацебо (21,8% и 23,5%; отношение рисков 0,92) [26]. Тем не менее, риск

Таблица 1. Основные клинические исследования ранолазина [11]

Характеристика	MARISA [23]	CARISA [25]	ERICA [24]	MERLIN-TIMI 36 [26]
Показания к включению	Стабильная стенокардия	Стабильная стенокардия	Стабильная стенокардия	Нестабильная стенокардия, ОКС без подъема сегмента ST
Число больных, n	175	823	565	3500
Период наблюдения	12 и 24 мес	3, 12 и 24 мес	6 нед	348 дн
Доза ранолазина	500, 1000, 1500 мг 2 раза/день	750 или 1000 мг 2 раза/день	1000 мг 2 раза/день	1000 мг 2 раза/день
Первичная конечная точка (ранолазин против плацебо)	Увеличение продолжительности физической нагрузки	Увеличение продолжительности физической нагрузки	Снижение частоты приступов стенокардии	Комбинированная: (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, рецидив стенокардии)
Вторичная конечная точка (ранолазин против плацебо)	Время до появления стенокардии, время до появления на ЭКГ депрессии сегмента ST ≥ 1 мм	Время до появления стенокардии при пробе с физической нагрузкой	Частота применения нитратов в неделю	Синкопе, увеличение продолжительности интервала QT на ЭКГ и возобновление ишемии
Побочные эффекты	Головокружение, тошнота, астения	Головокружение, запор, астения	Запор, головокружение и периферические отеки	Тошнота и запор
Комментарии	—	Проводимая антиангинальная терапия включала атенолол 50 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут и дилтиазем 180 мг/сут	—	Другими конечными точками наблюдения были все случаи смерти и аритмии, сопровождающиеся симптомами. Признаками рецидива ишемии являлись: 1) ЭКГ изменения, потребовавшие госпитализации, или 2) срочной реваскуляризации миокарда, или 3) ухудшение стенокардии на один ФК и более, потребовавшее срочного усиления антиангинальной терапии

ОКС=острый коронарный синдром, ФК=функциональный класс

рецидивирующей ишемии миокарда был достоверно ниже на фоне приема ранолазина (13,9% против 16,1%; отношение рисков 0,87; $p=0,03$). Риск сердечно-сосудистой смерти или инфаркта миокарда существенно не различался в обеих группах (отношение рисков 0,9). Анализ дополнительных конечных точек (см. табл. 1) подтвердил антиангинальную эффективность ранолазина. Так, на фоне приема препарата на 23% ниже был риск ухудшения симптомов стенокардии и на 19% ниже вероятность назначения дополнительного лекарственного средства. Безопасность ранолазина и плацебо была сопоставимой. Единственным исключением было некоторое увеличение частоты синкопе в группе ранолазина и регистрируемых при холтеровском мониторинге клинически значимых аритмий в группе плацебо (83,1% против 73,7% у принимавших ранолазин; отношение рисков 0,89; $p<0,001$).

На основании проведенного анализа более чем 3 500 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и предшествующей стабильной стенокардией авторы сделали вывод, что ранолазин оказывает значительный антиангинальный эффект, достоверно снижая частоту рецидивирующей ишемии миокарда. Терапия препаратом показала свою безопасность без увеличения риска общей смертности, частоты внезапной смерти и документированной симптомной аритмии. На основании полученных доказательств было показано, что ранолазин является эффективным антиангинальным и антиишемическим средством, которое, однако, не оказывает влияния на смертность от сердечно-сосудистых причин и риск развития инфаркта миокарда и поэтому не может быть использовано для вторичной сердечно-сосудистой профилактики, а также для профилактики рецидивов стенокардии у бессимптомных больных, перенесших ОКС.

Оценка антиаритмического эффекта ранолазина

Ранолазин ингибирует позднюю фазу натриевого потока внутри клетки во время реполяризации (поздний I_{Na}), что вызывает снижение концентрации внутриклеточного натрия и перегрузку кардиомиоцитов кальцием. Известно, что перегрузка клетки натрием приводит как к механической дисфункции миокарда, сопровождающей ишемию, так и к его электрической нестабильности. В исследовании MERLIN оценивалась антиаритмическая эффективность ранолазина.

Холтеровское мониторирование ЭКГ было выполнено в течение первых 7 сут у больных с ОКС без подъема сегмента ST после рандомизации в группу ранолазина или плацебо. Клиническое наблюдение в среднем продолжалось не менее 12 мес. Ранолазин продемонстрировал антиаритмическое действие в течение первой нед после госпитализации больных. Терапия ранолазином привела к достоверному снижению частоты аритмий. В частности, у меньшего числа больных регистрировались эпизоды желудочковой тахикардии более 8 комплексов (5,3% против 8,3% в контроле; $p < 0,001$); суправентрикулярной тахикардии (44,7% против 55,0% в контроле; $p < 0,001$) и отмечена тенденция к снижению частоты пароксизмов фибрилляции предсердий (1,7% против 2,4%; $p = 0,08$). Более того, в группе ранолазина реже, чем в контроле, встречались паузы продолжительностью более 3 сек (3,1% против 4,3%; $p = 0,01$). В работе не отмечено межгрупповых различий в частоте развития полиморфной желудочковой тахикардии, а также в частоте внезапной смерти.

В связи с тем, что ранолазин, по-видимому, влияет на метаболизм жирных кислот таким образом, что глюкоза становится преимущественным субстратом в метаболизме миокарда [27,28], возможно, он может оказаться полезным для профилактики фибрилляции желудочков как причины внезапной смерти [29].

Недавно появились работы о благоприятном влиянии ранолазина на функцию эндотелия сосудов у больных стабильной стенокардией. В исследовании Deshmukh S.H. et al. [30] у 27 больных со стабильной ИБС лечение ранолазином (1000 мг 2 раза/день в течение 6 нед) значительно увеличивало эндотелиальную вазодилатацию при пробе с реактивной гиперемией на плечевой артерии по сравнению с плацебо. Другие маркеры воспаления, такие как уровень высокочувствительного С-реактивного белка и симметричного диметиларгинина снижались в группе лечения. Точные механизмы этих эффектов не ясны.

Ранолазин не изменяет значимо уровни глюкозы и липидов в крови и не влияет на функцию печени. Однако у больных со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности препарат противопоказан из-

за увеличения его концентрации в плазме и увеличения его влияния на интервал QT_c ЭКГ.

Ранолазин снижает показатели уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) у пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа. Среди пациентов с ИБС высокого риска ранолазин улучшает контроль гликемии у больных СД и снижает риск развития гипергликемии у пациентов с риском развития СД. При этом ранолазин продемонстрировал эффективное и в целом безопасное антиангиальное действие у больных СД, что делает его перспективным антиишемическим препаратом при сочетании стабильной стенокардии и нарушенного метаболизма глюкозы [26,31]. Механизм гликометаболического действия ранолазина остается неизвестным. В эксперименте препарат повышал секрецию инсулина, стимулированную глюкозой, возможно, за счет воздействия на ионные каналы бета-клеток поджелудочной железы.

Путем влияния на поздние натриевые каналы ранолазин благоприятно влияет на сократимость миокарда и диастолическое напряжения, а также улучшает диастолическую функцию у больных с сердечной недостаточностью. В исследовании MERLIN-TIMI 36 в подгруппе пациентов с повышением уровня мозгового натрийуретического пептида ранолазин снижал показатели первичной комбинированной конечной точки [26].

Побочные эффекты

Ранолазин быстро метаболизируется в печени, в частности с участием изоферментов цитохрома P450 (CYP 3A4 и CYP 2D6 изоферментов), а также Р-субстрата глюкопротеина. Система цитохрома P450 участвует в окислении многочисленных соединений, в том числе и лекарств. Следует также учитывать вероятность развития потенциально значимого лекарственного взаимодействия, особенно с кетоконазолом и др., которые метаболизируются с участием потенциального ингибитора CYP3A, что может повышать концентрацию ранолазина в крови в 3 раза и более. К средним ингибиторам CYP3A относятся дилтиазем, верапамил, эритромицин, грейпфрутовый сок и др. При комбинированном применении ранолазин может увеличить концентрацию в плазме крови симвастатина и дигоксина [32-34].

Имеется определенный риск при одновременном приеме ранолазина и препаратов, удлиняющих интервал QT. Поэтому необходимо соблюдать осторожность, контролировать ЭКГ, учитывая возможные фармакологические взаимодействия ранолазина с указанными препаратами.

Интервал QT. Ранолазин ингибирует поздние потенциалы натриевых каналов и увеличивает QT_c (дозозависимое действие). В исследовании CARISA среднее увеличение QT_c интервала составляло 6,1 мс при

приеме дозы 750 мг/сут и 9,2 мс — дозы 1000 мг/сут. Подобное увеличение интервала QT_c наблюдалось и в исследовании MARISA: при приеме 500 мг/сут — на 6 мс, 1000 мг/сут — 7 мс и 1500 мг/сут — на 11 мс. Удлинение интервала QT_c повышает возможность индукции аритмии и неустойчивой желудочковой пароксизмальной тахикардии — пируэтной тахикардии (*torsades de pointes*), при которой комплекс QRS непрерывно меняется по форме, направлению, амплитуде и длительности, часто сопровождаются повторными обмороками и могут вызывать фибрилляцию желудочков [38]. Однако ни в одном из 4-х приведенных в табл. 1 исследований этого феномена не наблюдалось. Поскольку препарат удлиняет интервал QT, стоит назначать его лишь тем больным, которые не отвечают на другие антиангинальные средства. Рекомендуется сочетать ранолазин с амлодипином, бета-адреноблокаторами и нитратами. У женщин влияние ранолазина на снижение тяжести симптомов стенокардии и повышение толерантности к нагрузке ниже, чем у мужчин [35].

В клинических исследованиях в популяции больных с острым коронарным синдромом при приеме ранолазина не было показано увеличения риска возникновения аритмии и внезапной смерти. Однако в небольшой работе при увеличении дозы выше 1000 мг 2 раза/день и приеме других препаратов, увеличивающих QT_c интервал, либо при приеме других препаратов, ингибирующих натриевые каналы, было показано, что ранолазин может привести к увеличению интервала QT. С другой стороны, некоторые исследователи показали благоприятное влияние ранолазина на электрофизиологические показатели и обнаружили у препарата антиаритмические свойства [36].

Другие побочные эффекты. В контролируемых исследованиях по лечению стенокардии ранолазином в рекомендованных дозах около 6% пациентов прекратили лечение из-за побочных эффектов, по сравнению с 3% пациентов в группе плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами, которые приводили к

прекращению лечения препаратом RANEXA по сравнению с приемом плацебо, были головокружение (1,3% и 0,1%), тошнота (1% и 0%), астения, запор и головная боль (каждый признак около 0,5% против 0%). В большинстве случаев эти симптомы были умеренными, они встречались в первые недели терапии. Если доза ранолазина более 1000 мг дважды/день плохо переносилась больными, ее приходилось уменьшать.

В контролируемых клинических исследованиях больных со стенокардией наиболее часто сообщается о следующих побочных реакциях при применении ранолазина (>4% на препарате по сравнению с плацебо): головокружение (6,2%), головная боль (5,5%), запор (4,5%), тошнота (4,4%). Головная боль носит дозозависимый характер.

Заключение

Ранолазин — новый антиангинальный препарат, который эффективен в лечении стабильной стенокардии. Препарат рекомендуется назначать больным стабильной стенокардией, у которых отмечается недостаточный эффект при приеме препаратов первой линии (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты) или отмечаются выраженные побочные эффекты [37, 38].

У больных стенокардией напряжения ранолазин повышает толерантность к физической нагрузке и уменьшает тяжесть постишемических нарушений диастолической функции миокарда, не влияя на факторы, определяющие потребность миокарда в кислороде (частоту сердечных сокращений и артериальное давление). Уникальный механизм действия препарата и хорошая переносимость позволяют использовать его у больных ИБС с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями — сердечной недостаточностью и аритмиями [39,40]. Дальнейшие исследования покажут, может ли ранолазин влиять на такие конечные точки, как сердечно-сосудистая смерть и инфаркт миокарда у пациентов с ИБС [41-44].

Литература

1. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina — summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines [Committee on management of patients with chronic stable angina]. *Circulation* 2003; 107: 149-158.
2. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris — executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-1381.
3. National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2008; 6 (suppl 4): 1-40. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 6 (приложение 4): 1-40).
4. Berger P. Ranolazine and other antianginal therapies in era of the drug-eluting stent. *JAMA* 2004; 291 (3): 365-367.
5. Bassand J-P. Clinical implications of inhibitor of the late sodium current: ranolazine. *Eur Heart J* 2006; 8 (Suppl. A): A14-A19.
6. Aslam S., Gray D. Ranolazine (Renexa) in the treatment of chronic stable angina. *Advances in Therapy* 2010; 27(4): 193-201.
7. Patel P.D., Arora R.R. Utility of ranolazine in chronic stable angina patients. *Cardiovasc Health Risk Manag* 2008; 4(4): 819-824.
8. Thadani U., Ezekowitz M., Fenney L., Chiang Y-K; for the Ranolazine Study Group. Double-blind efficacy and safety study of a novel anti-ischemic agent, ranolazine, versus placebo in patients with chronic stable angina pectoris. *Circulation* 1994; 90: 726-734.
9. Chaitman B.R. Efficacy and Safety of a Metabolic Modulator Drug in Chronic Stable Angina: Review of Evidence from Clinical Trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004; 9(1) suppl: S47-S64.
10. Lee L., Horowitz J., Flenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004; 25: 634-641.
11. Nash D.N., Nash S.D. Ranolazine for chronic stable angina. *Lancet* 2008; 372: 1335-1341.
12. Vadnais D.S., Wenger N.K. Emerging clinical role of ranolazine in the management of angina. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 517-530.
13. Lopaschuk G.D., Kantor P.F., Dyck J.R.B. Optimizing cardiac metabolism: a new reference approach in the management of ischemic heart disease? *Medicographia* 1999; 21(2):109-115.
14. Anderson J.R., Nawarskas J.J. Ranolazine. A metabolic modulator for the treatment of chronic stable angina. *Cardiol Rev* 2005; 13: 202-210.
15. Pepine C.J., Wolff A.A. A controlled trial a novel anti-ischemic agent, ranolazine, in chronic stable angina pectoris that is responsive to conventional antianginal agents. *Ranolazine Study Group. Am J Cardiol* 1999; 84: 46-50.

16. Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O., et al. for the MARISA Investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1375-1382.
17. Metelitsa V.I. Handbook of clinical pharmacology of cardiovascular drugs. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2005. Russian (Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств, М.: Медицинское информационное агентство; 2005).
18. Rousseau M.F., Pouleur H., Cocco G., Wolff A.F. Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2005; 95: 311-316.
19. Cocco G., Rousseau M.F., Bouvy T. et al. Effects of a new metabolic modulator, ranolazine, in exercise tolerance in angina pectoris patients treated with beta-blocker or diltiazem. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 131-138.
20. Koren M.J., Crager M.R., Sweeney M. Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe chronic stable angina. The Ranolazine open label experience (ROLE). *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1027-1034.
21. Cairns J.A. Ranolazine: augmenting the antianginal armamentarium. *JACC* 2006; 48 (3): 576-578.
22. Conti C.R. Ranolazine and Silent Ischemia. *JACC* 2011; 58(10): 1083.
23. Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A. et al. for the ERICA investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 566-575.
24. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O. et al. Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina (CARISA) Investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 309-316.
26. Wilson S.R., Scirica B.M., Braunwald E., et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(17): 1510-1516.
26. Bagger J.P., Belker H.E., Thomassen A., Nielsen T.T. Effect of ranolazine on ischemic threshold, coronary sinus blood flow, and myocardial metabolism in coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11(3): 479-484.
27. Stone P.H. Ranolazine: New Paradigm for Management of Myocardial Ischemia, Myocardial Dysfunction, and Arrhythmias. *Cardiology Clinics* 2008; 26 (4):603-614.
28. Oliver M.F., Opie L.H. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343: 155-158.
29. Deshmukh S.H., Patel S.R., Pinassi E. et al. Ranolazine improves endothelial function in patients with stable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2009; 20(5): 343-347.
30. Timmis A.D., Chaitman B.R., Grager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006; 27(1): 42-48.
31. Siddiqui M.A., Kean S.J. Ranolazine: a review of its use in chronic stable angina pectoris. *Drugs* 2006; 66 (5): 693-710.
32. Dobesh P.P., Trujillo T.C. Ranolazine: a new option in the management of chronic stable angina. *Pharmacotherapy* 2007; 27(12): 1659-1676.
33. Jerling M., Huan B.L., Leung K. et al. Studies to investigate the pharmacokinetic interaction between ranolazine and ketoconazole, diltiazem or simvastatin during combined administration in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 422-433.
34. Wenger N.K., Chaitman B., Vetrovec G.W. Gender comparison of efficacy and safety of ranolazine for chronic angina pectoris in four randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2007; 99: 11-18.
35. Antzelevitch C., Belardinelli L., Zygmunt A.C., et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation* 2004; 110: 904-910.
36. Keating G.M. Ranolazine: a review of its use in chronic stable angina pectoris. *Drugs* 2008; 68(17): 2483-2503.
37. Reddy B.M., Weintraub H.S., Schwartzbard A.Z. Ranolazine. A New Approach to Treating an Old Problem. *Tex Heart Inst J* 2010; 37(6): 641-647.
38. Michels G., Kochanek M., Hoppe U.C. Ranolazine – an additional anti-anginal drug. *Dtsch Med Wochenschr* 2010 135(41):2037-2040.
39. Maier L.S. A novel mechanism for treatment of angina, arrhythmias, and diastolic dysfunction: inhibition of late I(Na) using ranolazine. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 54(4): 279-286.
40. Truffa A.M., Newby L.K., Melloni C. Extended-release ranolazine: critical evaluation of its use in stable angina. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 536-539.
41. Stone P.Y. The Anti-Ischemic Mechanism of Action of Ranolazine in Stable Ischemic Heart Disease. *JACC* 2010; 56(12): 934-942.
42. Makielski J.C., Valdivia C.R. Ranolazine and late cardiac sodium current – a therapeutic target for angina, arrhythmia and more? *Br J Pharmacol* 2006; 148(1): 4-6.
43. Reffelmann T., Kloner R.A. Ranolazine: anti-anginal drug with further therapeutic potential. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2010; 8(3): 319-329.

Поступила 19.12. 2011

Принята в печать 20.12.2011

ЭФФЕКТ УРСОДЕОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ПЕРЕКРЕСТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

S. von Haehling^{1,2*}, J.C. Schefold³, E.A. Jankowska^{4,5}, J. Springer^{1,6}, A. Vazir⁷, P.R. Kalra⁸, A. Sandek¹, G. Fauler⁹, T. Stojakovic⁹, M. Trauner¹⁰, P. Ponikowski^{4,5}, H-D. Volk^{11,12}, W. Doehner^{1,13}, A. J. S. Coats⁶, P. A. Poole-Wilson⁷, S. D. Anker^{1,14}

¹ Прикладные исследования кахексии, отделение кардиологии, медицинская школа Шарите, кампус Virchow-Klinikum, Берлин, Германия. ² Центр сердечно-сосудистых исследований, медицинская школа Шарите, кампус Mitte, Берлин, Германия. ³ Отделение нефрологии и интенсивной терапии, медицинская школа Шарите, кампус Virchow-Klinikum, Берлин, Германия. ⁴ Кардиологическое отделение, Военный госпиталь, Вроцлав, Польша. ⁵ Отделение заболеваний сердца, Медицинский университет Вроцлава, Вроцлав, Польша. ⁶ Исследовательский парк Нориджа, Университет восточной Англии, Норидж, Великобритания. ⁷ Отделение клинической кардиологии, Национальный институт сердца и легких, Лондон, Великобритания. ⁸ Отделение кардиологии, больницы NHS Trust Портсмута, Портсмут, Великобритания. ⁹ Клинический институт медицинской и химической лабораторной диагностики, Медицинский университет Граца, Грац, Австрия. ¹⁰ Отдел гастроэнтерологии и гепатологии, отделение внутренней медицины III, Медицинский университет Вены, Вена, Австрия. ¹¹ Отделение иммунологии, медицинская школа Шарите, кампус Mitte, Берлин, Германия. ¹² Центр регенеративной терапии Берлина-Бранденбурга, медицинская школа Шарите, кампус Virchow-Klinikum, Берлин, Германия. ¹³ Берлинский центр исследований инсульта, медицинская школа Шарите, Берлин, Германия. ¹⁴ Центр клинических и фундаментальных исследований IRCCS Сан-Раффаэле, Рим, Италия

Адаптированный перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology под контролем экспертов ВНОК.

Статья S. von Haehling, J.C. Schefold, E.A. Jankowska, J. Springer, A. Vazir, P.R. Kalra, A. Sandek, G. Fauler, T. Stojakovic, M. Trauner, P. Ponikowski, H-D. Volk, W. Doehner, A. J. S. Coats, P. A. Poole-Wilson, S. D. Anker «Ursodeoxycholic Acid in Patients With Chronic Heart Failure. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial» впервые опубликована в J Am Coll Cardiol 2012;59:585-92. © 2012 by the American College of Cardiology Foundation

Перевод: Чипигина Н.С.

Эффект урсодеоксихолевой кислоты у больных хронической сердечной недостаточностью. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование

S. von Haehling^{1,2*}, J.C. Schefold³, E.A. Jankowska^{4,5}, J. Springer^{1,6}, A. Vazir⁷, P.R. Kalra⁸, A. Sandek¹, G. Fauler⁹, T. Stojakovic⁹, M. Trauner¹⁰, P. Ponikowski^{4,5}, H-D. Volk^{11,12}, W. Doehner^{1,13}, A. J. S. Coats⁶, P. A. Poole-Wilson⁷, S. D. Anker^{1,14}

¹ Прикладные исследования кахексии, отделение кардиологии, медицинская школа Шарите, кампус Virchow-Klinikum, Берлин, Германия. ² Центр сердечно-сосудистых исследований, медицинская школа Шарите, кампус Mitte, Берлин, Германия. ³ Отделение нефрологии и интенсивной терапии, медицинская школа Шарите, кампус Virchow-Klinikum, Берлин, Германия. ⁴ Кардиологическое отделение, Военный госпиталь, Вроцлав, Польша. ⁵ Отделение заболеваний сердца, Медицинский университет Вроцлава, Вроцлав, Польша. ⁶ Исследовательский парк Нориджа, Университет восточной Англии, Норидж, Великобритания. ⁷ Отделение клинической кардиологии, Национальный институт сердца и легких, Лондон, Великобритания. ⁸ Отделение кардиологии, больницы NHS Trust Портсмута, Портсмут, Великобритания. ⁹ Клинический институт медицинской и химической лабораторной диагностики, Медицинский университет Граца, Грац, Австрия. ¹⁰ Отдел гастроэнтерологии и гепатологии, отделение внутренней медицины III, Медицинский университет Вены, Вена, Австрия. ¹¹ Отделение иммунологии, медицинская школа Шарите, кампус Mitte, Берлин, Германия. ¹² Центр регенеративной терапии Берлина-Бранденбурга, медицинская школа Шарите, кампус Virchow-Klinikum, Берлин, Германия. ¹³ Берлинский центр исследований инсульта, медицинская школа Шарите, Берлин, Германия. ¹⁴ Центр клинических и фундаментальных исследований IRCCS Сан-Раффаэле, Рим, Италия.

Цель. Оценить влияние урсодеоксихолевой кислоты (УДХК) на функцию эндотелия и маркеры воспаления у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Введение. Эндотелиальная дисфункция, которая обычно наблюдается у больных ХСН, вносит вклад в возникающее при этом состоянии ограничение способности выполнять физические нагрузки. Бактериальные липополисахариды могут способствовать высвобождению провоспалительных цитокинов и усугублять эндотелиальную дисфункцию. УДХК — желчная кислота, используемая при лечении заболеваний печени с холестазом, обладает противовоспалительным и цитопротекторными свойствами и может способствовать образованию смешанных мицелл вокруг липополисахарида. Эти свойства могут быть полезными для улучшения периферического кровотока у пациентов с ХСН.

Материал и методы. Проведено проспективное одноцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое перекрестное исследование УДХК у 17 пациентов мужского пола с клинически стабильной ХСН II/III функционального класса по New York Heart Association (NYHA) с фракцией выброса левого желудочка <45%. Пациенты рандомизированно получали лечение УДХК по 500 мг два раза/день в течение 4 нед и плацебо в течение еще 4 нед. Первичной конечной точкой исследования был пиковый постшимический периферический кровоток в верхней конечности, оцененный посредством тензометрической плетизмографии.

Результаты. Исследование завершили 16 больных. Все больные хорошо перенесли лечение УДХК. По сравнению с применением плацебо, лечение УДХК значительно улучшало пиковый постшимический кровоток в верхней конечности (+18%; $p=0,038$), также при лечении УДХК наблюдалась тенденция к улучшению пикового постшимического кровотока в нижней конечности (+17%; $p=0,079$). У больных улучшалась функция печени: после лечения УДХК уровни γ -глутамилтрансферазы, аспартаттрансаминазы и растворимых рецепторов фактора некроза опухоли α 1-го типа были ниже, чем после применения плацебо ($p<0,05$ для всех сравнений). Изменений результатов теста с 6-минутной ходьбой и функционального класса ХСН (NYHA) не выявлено; уровни фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6 не изменились или повысились при лечении УДХК в сравнении с плацебо.

Заключение. УДХК хорошо переносится больными ХСН. Лечение УДХК улучшает периферическое кровообращение и связано с положительной динамикой уровней маркеров функции печени.

Ключевые слова: кровоток, цитокины, сердечная недостаточность, воспаление, урсодеоксихолевая кислота.

РФК 2012;8(1):110-117

*Автор, ответственный за переписку: stephan.von.haehling@web.de

Доктор Kalra получал денежное вознаграждение и оплату консультаций от фирм Servier, Vifor, Amgen, Fresenius, AstraZeneca, Pfizer, A Menharini, MSD, и Boehringer Ingelheim. Доктор Trauner входит в управление Фальк фонда и имеет неограниченные исследовательские гранты от Falk и Intercept. Доктор Coats является консультантом и акционером компании PsioXus. Все остальные авторы сообщили, что они не имели финансовых взаимоотношений, о которых следует представлять сведения в соответствии с темой этой статьи. Доктор Poole-Wilson скончался

Рукопись получена 16 февраля 2011, исправленная рукопись получена 22 сентября 2011, принята в печать 17 октября 2011

Патофизиологические механизмы сердечной недостаточности не ограничиваются только недостаточностью насосной функции сердца — имеют значение также выраженные нарушения состояния мышечно-скелетной, нейроэндокринной, иммунной систем и почек [1]. Ключевым аспектом хронической сердечной недостаточности (ХСН) является эндотелиальная дисфункция, которая влияет на выраженность клинических симптомов у больных [2] и таким образом отражается на качестве жизни пациентов. Провоспалительные цитокины участвуют в развитии эндотелиальной дисфункции [1], влияют на прогрессирование заболевания и истощение мышечной массы [3,4]. Наиболее значимым цитокином в этом аспекте является фактор некроза опухоли (ФНО)- α . Однако попытки клинического применения специфических антител для блокирования избыточной продукции ФНО- α при ХСН были в значительной мере безуспешными [5–7].

Одна из существующих гипотез рассматривает активацию провоспалительных цитокинов как следствие изменения морфологии стенки кишечника и его барьерной функции [8,9]. Таким образом, липополисахариды (ЛПС) — эндотоксины, которые являются компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий, — могут попадать в кровоток через отечную стенку кишечника в периоды декомпенсации сердечной недостаточности либо просто вследствие нарушения морфологии кишки [1]. Ингибирование ЛПС может быть клинически более значимым, чем терапия, направленная на отдельные цитокины, образующиеся при воздействии ЛПС [9,10]. Интерес в этом отношении вызывает урсodeоксихолевая кислота (УДХК) — желчная кислота, используемая при лечении больных холестатическими заболеваниями печени и, по-видимому, способная образовывать смешанные мицеллы вокруг ЛПС, приводя к их детоксикации [11,12]. УДХК является физиологическим компонентом человеческой желчи,

которая использовалась при холестатических заболеваниях печени, таких как первичный билиарный цирроз [13]. Этот лекарственный препарат продается с 1950-х гг. в Японии и с середины 1980-х гг. в западных странах [14]. Его структура была впервые описана Iwasaki в 1936 г. [15]. В 1970-х гг. стало очевидным, что УДХК может растворять камни в желчном пузыре [16].

Мы предположили, что кратковременное применение УДХК у больных ХСН может способствовать улучшению периферического кровотока вследствие снижения уровня провоспалительных цитокинов. Нами проведено рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое перекрестное исследование применения УДХК у больных стабильной ХСН.

Материал и методы

Включение пациентов и конечные точки исследования. В проспективное исследование нами были включены 17 пациентов из Клиники специалистов по сердечной недостаточности Королевской больницы в Бромптоне (Бромптон, Лондон, Великобритания), у которых, в соответствии с современными рекомендациями Европейского общества кардиологов [17], была диагностирована клинически стабильная ХСН с фракцией выброса левого желудочка $<45\%$. Причинами хронической сердечной недостаточности у больных были ишемическая болезнь сердца или дилатационная кардиомиопатия. Больные со стенокардией напряжения, периферическими отеками или признаками отека легких, клиническими проявлениями инфекции, тяжелыми нейромышечными заболеваниями, ревматоидным артритом, выраженной почечной дисфункцией (креатинин плазмы >250 $\mu\text{моль/л}$), раком в исследование не включались. Также были исключены больные моложе 18 лет и пациенты с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда в анамнезе или инсультом, перенесенным в течение последних 3 мес.

Исследование имело перекрестный дизайн, было рандомизированным, плацебо-контролируемым и двойным слепым. В течение всего исследования никто из исследователей, участвовавших в клинической или лабораторной оценке больных, не имел информации о распределении больных в группы лечения. Дизайн исследования представлен на рис. 1. После исходной оценки больные были рандомизированы в группы лечения УДХК (500 мг два раза/день) либо применения соответствующего плацебо в течение 4 нед. После этого периода лечения следовал 4-нед период «отмывки», в течение которого больные не получали изучаемый препарат. И, наконец, в течение последующих 4 нед вновь проводили лечение, заменив у каждого из больных ранее применявшийся препарат на препарат сравнения. Оценка всех изучавшихся параметров проводилась исходно перед включением в исследование

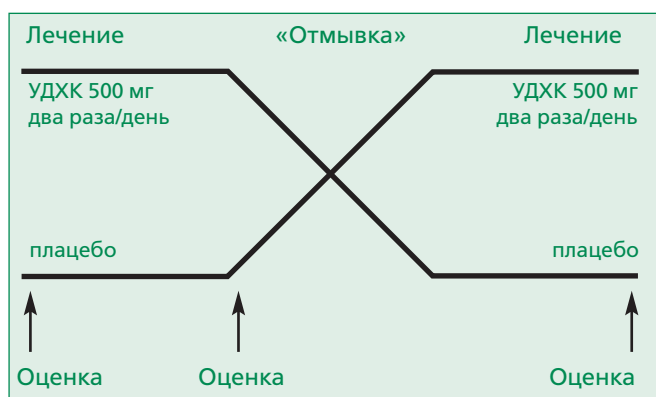


Рис. 1. Дизайн исследования.

Больные были рандомизированно распределены в один из 2-х «рукавов» лечения; им были назначены урсodeоксихолевая кислота (УДХК) либо плацебо. После 4-недельного периода «отмывки» было вновь начато лечение с заменой лекарственного препарата

и после каждого из двух периодов лечения (УДХК и плацебо). Капсулы УДХК и соответствующие им капсулы, содержащие плацебо, были предоставлены производителем (Dr. Falk Pharma GmbH, Фрайбург, Германия) безвозмездно (как неограниченный грант). Производитель не играл никакой роли в разработке или проведении исследования и не принимал участия в анализе данных.

Первичной конечной точкой исследования было сравнение пикового постишемического кровотока в верхней конечности после лечения УДХК и плацебо. Вторичные исходы включали сравнительные изменения пикового постишемического кровотока в нижней конечности, функционального класса ХСН по классификации New York Heart Association (NYHA) и результатов теста с 6-минутной ходьбой, а также клеточных маркеров функции иммунной системы, уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке и продукции цитокинов, стимулированной ЛПС. Ранее проведенные рандомизированные исследования показали, что доза УДХК от 10 до 15 мг/кг/день (средняя доза 1018 мг/день) безопасна и эффективно снижает частоту отторжения при трансплантации печени [18-20]. Доза УДХК, использованная в нашем исследовании, была выбрана с учетом опыта этих исследований. Местный комитет по этике одобрил исследование, и все больные дали письменное информированное согласие.

Забор крови и исследование цитокинов. Забор цитратной венозной крови производился из локтевой вены рано утром после того, как больной отдыхал в положении лежа на спине в течение 15 мин. Обработка крови завершалась в течение 1 ч, образцы сыворотки немедленно центрифугировали и хранили до окончательного анализа при температуре -80°C . Уровни интерлейкина-6, ФНО- α и растворимых рецепторов фактора некроза опухоли- α 1 типа (рФНО) в сыворотке определяли, используя коммерческие наборы высокочувствительного фермент-связанного иммуносорбентного анализа (Quantikine HS, R&D Systems, Minneapolis, Minnesota); нижними пределами определения были уровни 0,039 пг/мл, 0,106 пг/мл и 7,8 пг/мл, соответственно.

Аликвоты по 1 мл цельной крови, разведенной RPMI 1640 1:1 с добавлением 10 ед/мл гепарина, помещались в 1,5 мл пробирки Eppendorf. Эндотоксин, полученный из *Escherichia coli* (серотип 0111:B4), добавлялся для получения разведений 0,1; 1; 10 и 100 нг/мл. Разведение, аликвотирование и добавление стимуляторов проводилось в стерильных условиях. Пробы без добавления стимулятора служили контролем. Образцы цельной крови инкубировали в течение 6 ч во влажной атмосфере (при 37°C ; 5% CO_2). После инкубации пробы центрифугировали со скоростью 1500 об/мин в течение 5 мин. Супернатанты собирали и хранили до окончательной оценки при температуре -80°C .

Жизнеспособность клеток составляла $>90\%$ при оценке методом исключения трипанового синего. Концентрация ФНО- α в супернатанте культуры клеток измерялась с применением наборов стандартного фермент-связанного иммуносорбентного анализа (R&D Systems) в соответствии с инструкциями производителя. Нижний предел обнаружения был 15 пг/мл. До анализа все образцы хранились в замороженном при температуре -80°C состоянии. Анализы всех образцов дублировались, и образцы размораживались только один раз непосредственно для анализа.

Оценка уровня желчных кислот в сыворотке. Все желчные кислоты (холиевая кислота, деоксихолиевая кислота, хенодеоксихолиевая кислота, литохолиевая кислота, УДХК) определялись как неконъюгированные кислоты и как конъюгаты с таурином и глицином методом tandemной масс-спектрометрии в соответствии с ранее описанной методикой [21]. Все субфракции желчных кислот (свободные кислоты и их соответствующие конъюгаты) анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с мониторингом множественных реакций в 3 различных множественных реакциях в ходе одного запуска. Высокоэффективная жидкостная хроматография проводилась на обращенно-фазовой (C18) колонке с применением градиента метанол/вода для хроматографического раствора изобарических желчных кислот. Количественная оценка проводилась с использованием дейтерированных внутренних стандартов и корреляции отношений площадей пиков методом линейной регрессии.

Оценка кровотока. Кровоток в верхней и нижней конечностях исследовался веноокклюзивной тензометрической плетизмографией (EC4, D.E. Hokanson, Inc., Bellevue, Вашингтон) и определялся в $\text{мл} \times 100 \text{ мл}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$ в соответствии с ранее описанной методикой [22]. Метод включает прикрепление тензорного датчика — тонкой растяжимой эластической трубки, заполненной ртутью, — вокруг всей окружности конечности. Так как все включенные в исследование пациенты были «правшами», все измерения у них выполнялись на самых крупных отделах правой верхней и правой нижней конечностей. Кровоток в покое оценивался после 15 мин отдыха в положении лежа на спине с удобным, слегка приподнятым положением правой ноги. Стимулированный пиковый кровоток при реактивной гиперемии оценивался непосредственно после прекращения 3-минутной тотальной ишемии, которую вызывали внешней компрессией соответствующей конечности надуванием манжетки на 30 мм рт.ст. выше систолического артериального давления. Затем кровоток измеряли с интервалами в 10 сек в течение 2 мин. Скорость кровотока регистрировалась плетизмографом. Самая высокая зарегистрированная скорость расценивалась как пиковая скорость кровотока.

Статистический анализ. Данные представлены в виде «математическая средняя $\pm$ стандартное отклонение». Первичные (постишемический пиковый кровоток в верхних конечностях) и вторичные исходы анализировались на наличие эффекта периода или остаточного эффекта в соответствии с рекомендациями Hills и Armitage [23]. Таких эффектов не было обнаружено (за исключением эффекта периода для щелочной фосфатазы [ЩФ]) и поэтому результаты представлены объединенно в следующем порядке: исходные, после активного лечения и после приема плацебо. Простая регрессия, парный и непарный *t* тест Стьюдента и хи-квадрат тест применялись в соответствии с необходимостью. Для анализа влияния возрастающих доз ЛПС *ex vivo* (вне организма) был использован дисперсионный анализ повторных измерений. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

В исследование были включены 17 пациентов мужского пола с хронической сердечной недостаточностью II и III функциональных классов NYHA. Исходные демографические характеристики больных представлены в табл. 1. Лекарственные препараты, которые принимали больные, указаны в табл. 2. 8 больных были рандоми-

зировано распределены в группу, где сначала применялась УДХК, и 9 больных — в группу, где сначала применялось плацебо. В соответствии с оценкой по числу возвращенных капсул УДХА, больные соблюдали режим лечения на 100%. Все больные хорошо переносили УДХК; значимых различий между больными в двух группах лечения не наблюдалось, за исключением немного более высокого уровня аспартаттрансаминазы (АСТ) в группе больных, которые сначала принимали УДХК (табл. 1). В течение первых дней один больной из группы плацебо отозвал согласие участвовать в исследовании и был исключен из всех дальнейших анализов.

Оценка кровотока и клинических показателей.

Значимых изменений кровотока «покоя» в руках или ногах после лечения УДХК не выявлено ($p = 0,7$ в обоих случаях) (рис. 2), однако лечение УДХК значительно улучшало пиковый постишемический кровоток по сравнению с результатами в фазе применения плацебо: после лечения УДХК пиковый постишемический кровоток в верхней конечности был на 18% больше ($p = 0,038$) и наблюдалась тенденция к увеличению пикового постишемического кровотока в нижней конечности на 17% ($p = 0,079$) (рис. 2). Это не было связано с улучшением оценки функционального класса NYHA или результатов теста с 6-минутной ходьбой (табл. 3).

Таблица 1. Исходные показатели у больных ХСН в двух группах лечения

	УДХК (первый период лечения)	Плацебо (первый период лечения)	Значение p
Мужчины/женщины	8/0	8/0	NS*
Функциональный класс NYHA	2,3 $\pm$ 0,6	2,6 $\pm$ 0,4	NS
Этиология (ишемическая/неишемическая)	5/3	7/1	NS
Фракция выброса, %	32,5 $\pm$ 8,0	30,4 $\pm$ 10,1	NS
Возраст, годы	62,0 $\pm$ 15,0	69,5 $\pm$ 9,0	NS
Индекс массы тела, кг/м ²	29,5 $\pm$ 4,3	28,7 $\pm$ 6,6	NS
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	107,5 $\pm$ 14,5	113,5 $\pm$ 16,4	NS
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	67,4 $\pm$ 9,3	69,4 $\pm$ 10,3	NS
Частота ритма сердца, в мин	66,1 $\pm$ 10,3	68,3 $\pm$ 12,8	NS
Тест с 6-минутной ходьбой, м	407,8 $\pm$ 168,3	391,3 $\pm$ 85,1	NS
Кардиостимулятор или ИКВД, да/нет	5/3	3/5	NS*
Гемоглобин г/л	13,4 $\pm$ 1,3	14,4 $\pm$ 1,3	0,16
Лейкоциты крови $\times 10^9$ /л	7,6 $\pm$ 1,6	6,2 $\pm$ 2,0	0,15
Натрий, моль/л	136,5 $\pm$ 1,5	137,1 $\pm$ 2,9	NS
Калий, моль/л	4,3 $\pm$ 0,6	4,5 $\pm$ 0,5	NS
γ -глутамилтрансфераза, Ед/л	47,3 $\pm$ 26,6	44,3 $\pm$ 20,9	NS
Аспартаттрансаминаза, Ед/л	25,1 $\pm$ 7,6	18,8 $\pm$ 3,5	0,0495
Креатинин, μ моль/л	134,1 $\pm$ 56,4	128,3 $\pm$ 53,2	NS
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	79,3 $\pm$ 53,9	69,0 $\pm$ 30,9	NS

Значения представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение или как n/n. NS — различия статистически незначимы с $p > 0,20$. *точный тест Фишера
ИКВД = имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; УДХК = урсоедоксихолевая кислота; ХСН = хроническая сердечная недостаточность;
NYHA = Нью-йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association)

Таблица 2. Лекарственные препараты, которые принимали больные ХСН в двух группах лечения на момент включения в исследование

	УДХК (первый период лечения)	Плацебо (первый период лечения)	Значение р
Петлевые диуретики, да/нет	7/1	7/1	NS
Ингибиторы АПФ, да/нет	5/3	6/2	NS
Блокаторы рецепторов ангиотензина, да/нет	4/4	5/3	NS
Бета-адреноблокаторы, да/нет	6/2	5/3	NS
Спиронолактон, да/нет	6/2	6/2	NS
Дигоксин, да/нет	5/3	1/7	0,12
Статины, да/нет	5/3	7/1	NS
Аспирин, да/нет	4/4	5/3	NS

Значения представлены как n/p. NS – различия статистически незначимы с $p > 0,20$. АПФ = ангиотензин-превращающий фермент; другие сокращения см. табл. 1

Лабораторные показатели, желчные кислоты и цитокины. В сравнении с плацебо лечение УДХК привело к значимому увеличению уровней тауро-УДХК и глико-УДХК в сыворотке (табл. 3). Наблюдалось в среднем 16-кратное увеличение уровня УДХК и 67-кратное увеличение уровней суммарно всех субфракций УДХК в сыворотке. Подробнее данные об изменениях уровня других желчных кислот приведены в Онлайн-таблице. Корреляций между кровотоком в верхней конечности и общим уровнем УДХК или любой из субфракций УДХК не выявлено ($p > 0,05$ для всех сравнений). При сравнении результатов, полученных после лечения УДХК, с результатами после применения плацебо было обнаружено значимое снижение сывороточного уровня γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и АСТ (табл. 3). Также наблюдалось значимое снижение уровня ЩФ сыворотки (табл. 3). Однако при этом выявлен значимый эффект периода для ЩФ ($p = 0,02$). Изменений сывороточных концентраций натрия, калия, креатинина, мочевой кислоты, общего белка, альбумина, С-реактивного белка, билирубина, липопротеинов

высокой плотности, липопротеинов низкой плотности и общего холестерина не было ($p > 0,05$ для всех показателей). После лечения УДХК мы выявили значимую корреляцию между уровнем УДХК и АСТ ($r_2 = 0,48$; $p = 0,005$) или общего билирубина ($r_2 = 0,29$; $p = 0,03$). Достоверных связей между уровнем общей УДХК и ЩФ, ГГТ или С-реактивного белка не было ($p > 0,05$ для всех показателей). Кроме того, после лечения УДХК мы обнаружили значительное снижение рРФНО-1 в сыворотке крови по сравнению с плацебо (табл. 3). Таких изменений уровней интерлейкина-6 или ФНО- α не отмечено (табл. 3).

Стимуляция цельной крови в эксперименте *ex vivo*. Образцы цельной крови больных ХСН выделяли возрастающие количества ФНО- α при стимуляции ЛПС в возрастающих дозах (данные не представлены). Это было закономерно как для крови, взятой до лечения, так и после лечения УДХК или плацебо (дисперсионный анализ повторных измерений; $p < 0,0001$ для всех анализов). При сравнении результатов оценки после лечения УДХК и плацебо никакого различия количеств ФНО- α ,

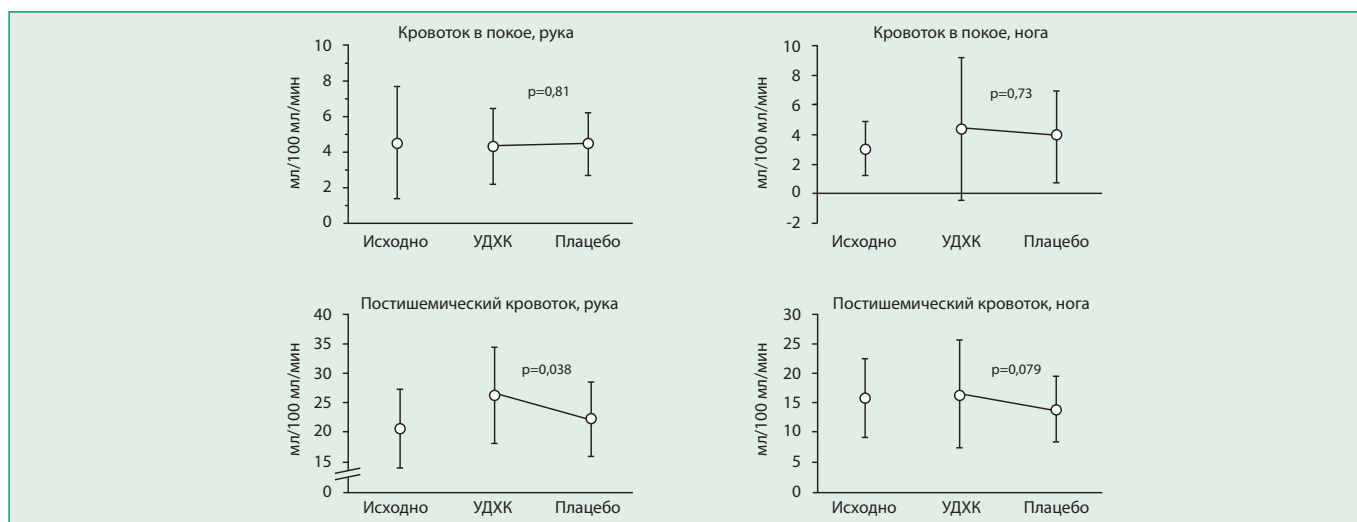


Рис. 2. Кровоток в покое и постшемический кровоток

Оценка кровотока в покое (верхняя панель) и постшемического кровотока (нижняя панель) в двух периодах лечения у 16 больных. Оценка кровотока проводилась тензометрической плетизмографией. УДХК = урсodeоксихолевая кислота

образующихся после стимуляции ЛПС в любых дозах, не наблюдалось ($p=0,3$ для всех анализов).

Полный анализ крови. Абсолютное количество лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов было значительно ниже после лечения УДХК, чем после лечения плацебо (табл. 3). После лечения УДХК число нейтрофилов было ниже, чем после применения плацебо (табл. 3). Кроме того, после лечения УДХК количество лимфоцитов было ниже, чем после применения плацебо (табл. 3). Таких различий не было отмечено для моноцитов, эозинофилов или базофилов ($p=0,15$ для всех показателей). Различий концентрации гемоглобина при сравнении показателей после лечения УДХК и применения плацебо не обнаружено (табл. 3). Кроме того, мы обнаружили значимые связи между уровнем общей УДХК и абсолютным числом лейкоцитов крови ($r_2=0,34$; $p=0,02$) или абсолютным числом лимфоцитов ($r_2=0,29$; $p=0,03$) после лечения УДХК.

Обсуждение

Мы показали, что лечение УДХК в дозе 500 мг два раза/день в течение 4 нед значительно увеличивает постшемический кровоток в верхней конечности. Кроме того, наблюдалась тенденция увеличения постшемического кровотока в ногах. Эти изменения были связаны со значительно более низкими сывороточными уровнями рФНО-1 и значимым снижением абсолютного числа нейтрофилов и лимфоцитов после лечения УДХК по сравнению с плацебо. Кроме того, мы отметили снижение ГТТ и АСТ сыворотки крови. Однако эти изменения не нашли отражения в улучшении результатов теста с 6-минутной ходьбой или снижении функционального класса NYHA в нашем небольшом исследовании. Не было отмечено изменений секреции ФНО- α стимулированной ЛПС в периферической крови в опытах *ex vivo*. Лечение УДХК в дозе, использованной в этом исследовании, хорошо переносилось пациентами с ХСН, у которых этот препарат ранее не применяли. Для оценки соблюдения режима лечения УДХК пациентом может быть полезной оценка измерения уровней желчных кислот в сыворотке.

На протяжении многих лет снижение периферического кровотока признается одним из основных факторов, ограничивающих толерантность к физической нагрузке у больных ХСН [24]. Хотя ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина, как известно, улучшают функцию эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и сердечной недостаточности, ограничение физических нагрузок остается серьезной проблемой, особенно у пациентов с ХСН. Желчные кислоты, как известно, имеют сосудорасширяющие свойства [25], и вывод о том, что УДХК оказывает благотворное воздействие на периферическое кровообращение, заслуживает внимания.

Степень улучшения периферического кровотока, наблюдавшаяся в нашем исследовании, аналогична наблюдающейся при диуретической терапии декомпенсированной сердечной недостаточности [26] или при лечении другими препаратами, такими как аллопуринол [27]. Более ранние исследования показали, что функция печени может иметь значение при ХСН, в двух исследованиях было показано, что билирубин является сильным прогностическим маркером у пациентов с сердечной недостаточностью [28,29].

Дефицит оксида азота связан с эндотелиальной дисфункцией, а ФНО- α и другие провоспалительные цитокины имеют отношение к её развитию [2]. Наше исследование не было предназначено для определения механизмов, лежащих в основе действия УДХК, однако прямая индукция оксида азота УДХК не представляется вероятной. Это согласуется с результатами ранее проведенного исследования, в котором лечение УДХК в течение 6 нед 11 пациентов с ишемической болезнью сердца привело к значительному улучшению независимой от оксида азота эндотелиальной вазодилатации, оцененной тензометрической плетизмографией на предплечье [30]. В этом исследовании больным вводили ацетилхолин и нитропруссид, чтобы оценить, соответственно, эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию, и авторы предположили, что в основе полученных ими результатов могут лежать противовоспалительные свойства УДХК [30]. Действительно, препятствие образованию ФНО- α или его растворимых рецепторов представляется возможным эффектом УДХК.

Мы обнаружили значительно более низкие уровни рФНО-1 после лечения УДХК, чем после применения плацебо. Хотя мы не можем исключить возможность случайной находки, считается, что уровень рФНО-1 лучше отражает долгосрочное воздействие на ФНО- α , чем непосредственно уровень ФНО- α [31]. Одним из свойств УДХК является то, что она, как и холестерин, поддерживает стабильность мембран и предотвращает повреждение мембран, вызванное механическими и химическими воздействиями [32]. Желчные соли присутствуют в желчи в виде смешанных мицелл, которые действуют как растворители и эмульгаторы холестерина, билирубина, лецитина, жирорастворимых витаминов, а также ЛПС [33]. УДХК присутствует в желчи человека в малых количествах, составляя около 3% желчи человека [14]. УДХК обладает мембраностабилизирующим и антиапоптотическим действием [34]. Возможно, что помимо воздействия на провоспалительные медиаторы эти косвенные эффекты также участвуют в улучшении кровотока, выявленном в нашем исследовании, хотя мы не смогли обнаружить прямой связи улучшения кровотока с уровнями общих УДХК-т или субфракций УДХК в сыворотке.

Таблица 3. Изменения функциональных и лабораторных показателей при лечении УДХК

	Исходно	УДХК	Плацебо	Значение p
Функциональные показатели (вторичные конечные точки)				
Функциональный класс NYHA	2,4 ± 0,5	2,4 ± 0,5	2,4 ± 0,5	NS
Тест с 6-минутной ходьбой, м	400 ± 129	437 ± 118	412 ± 131	NS
Гемодинамика				
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	110,5 ± 15,3	109,8 ± 21,3	109,9 ± 20,3	NS
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	68,4 ± 9,5	60,7 ± 8,8	62,6 ± 8,4	NS
Частота сердечных сокращений в 1 мин	67,2 ± 11,3	67,4 ± 12,8	68,2 ± 12,1	NS
Гемоглобин и лейкоциты				
Гемоглобин, г/л	13,9 ± 1,4	13,8 ± 1,1	13,8 ± 1,2	NS
Лейкоциты × 10 ⁹ /л	6,9 ± 1,9	6,9 ± 1,6	7,6 ± 1,7	0,0075
Лимфоциты × 10 ⁹ /л	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,5	1,7 ± 0,6	0,01
Моноциты × 10 ⁹ /л	0,39 ± 0,13	0,49 ± 0,21	0,48 ± 0,18	NS
Нейтрофилы × 10 ⁹ /л	4,7 ± 1,6	4,6 ± 1,5	5,1 ± 1,5	0,025
Биохимические показатели, функция печени и желчные кислоты				
γ-глутамилтрансфераза, Ед/л	45,8 ± 23,1	29,3 ± 12,2	37,2 ± 21,3	0,009
Аспартаттрансаминаза, Ед/л	21,9 ± 6,6	19,0 ± 5,9	22,3 ± 5,6	0,02
Щелочная фосфатаза, Ед/л	71,8 ± 27,7	76,9 ± 35,2	69,2 ± 28,2	0,01
Билирубин, μмоль/л	16,1 ± 4,3	15,3 ± 5,8	14,7 ± 3,1	NS
Общие желчные кислоты, μмоль/л	4,92 ± 3,09	17,22 ± 11,25	3,53 ± 2,63	0,002
Общие УДХК, μмоль/л	0,29 ± 0,58	13,72 ± 10,21	0,11 ± 0,13	0,0006
УДХК, μмоль/л	0,07 ± 0,20	7,16 ± 5,18	0,02 ± 0,04	0,0005
Тауро-УДХК, μмоль/л	0,02 ± 0,09	0,27 ± 0,43	0,0 ± 0,0	0,04
Глико-УДХК, μмоль/л	0,20 ± 0,39	6,29 ± 5,80	0,09 ± 0,11	0,003
Цитокины сыворотки				
Интерлейкин-6, пг/мл	4,38 ± 3,14	6,54 ± 9,71	3,85 ± 5,17	NS
ФНО-α, пг/мл	3,05 ± 3,90	2,91 ± 1,19	2,61 ± 1,17	NS
Растворимые рецепторы ФНО-α 1 типа, пг/мл	2390 ± 1280	1924 ± 925	2153 ± 1140	0,04
Значения представлены как средние ± стандартное отклонение. *При сравнении лечения УДХК и лечения плацебо; NS – различия статистически не значимы с p>0,20. ФНО-α = фактор некроза опухоли-α; другие сокращения см. табл. 1				

Bahrle и соавт. [35] сообщали, что УДХК может иметь благоприятный эффект после трансплантации сердца. В своем исследовании они сравнили частоту острых эпизодов отторжения трансплантата сердца у 21 пациента, получавшего УДХК (500 мг дважды/день в течение >8 нед) в связи с циклоспорин-индуцированным холестазом, и у 31 больных, которые не получали УДХК после пересадки сердца. Они обнаружили, что в первые 6 мес после трансплантации в группе больных, получавших УДХК, количество острых эпизодов отторжения было значительно ниже по сравнению с контрольной группой (p=0,005) [35]. Это может быть связано с иммуномодулирующими свойствами УДХК, которые включают в себя не только подавление продукции таких цитокинов, как ФНО-α и γ-интерферон, но и модуляцию функции Т-клеток и В-клеток [36]. Это согласуется с выявленным нами снижением количества лейкоцитов при лечении УДХК по сравнению с плацебо. Превосходное исследование Aouad и соавт. [12] показало, что перевязка общего желчного протока у крыс линии Lewis привела к значительному повышению уровня ЛПС в крови по сравнению с уровнем у контрольных животных. Это открытие позволило предположить, что желчные кислоты способны удерживать бактериальные компонен-

ты в кишечнике. Действительно, применение хенодеоксихолевой кислоты у крыс в этом исследовании было также связано со значительным уменьшением уровня ЛПС в плазме крови [12]. Поскольку повышенный уровень ЛПС отмечается у больных ХСН [10], улучшение постшемического кровотока, наблюдавшееся в нашем исследовании, могло быть связано с образованием вокруг ЛПС смешанных мицелл, содержащих УДХК. Следовательно, меньше провоспалительных медиаторов поступало в кровоток, что приводило к улучшению независимой от оксида азота функции эндотелия. Тем не менее, так как лечение УДХК влияло не на все измерявшиеся в нашем исследовании провоспалительные медиаторы, маловероятно, что этот механизм является единственным, определяющим полезные эффекты при лечении УДХК. Несомненно, альтернативные механизмы могут иметь даже более сильное влияние на клинический эффект УДХК, наблюдавшийся в нашем исследовании, поэтому оправданно дальнейшее изучение роли ЛПС при сердечной недостаточности.

Тот факт, что лечение УДХК в нашем исследовании было связано со значительным снижением в сыворотке крови АСТ и ГГТ, свидетельствует, что использовалась эффективная доза УДХК. Тем не менее, возможно, что

применявшаяся нами доза УДХК (1000 мг/сут) была слишком мала, чтобы улучшение функции эндотелия реализовалось в улучшении клинических показателей, в частности результатов теста с 6-минутной ходьбой. Например, доза УДХК, применяющаяся у пациентов с первичным билиарным циррозом, как правило, составляет 10–16 мг/кг массы тела в день (т.е. 700–1600 мг/день) [13]. Другая возможность состоит в том, что продолжительность лечения в нашем исследовании была слишком короткой для достижения клинического улучшения (например, усиления функции скелетных мышц).

Ограничения исследования. Число больных в нашем исследовании было небольшим, и проведение многочисленных статистических сравнений повышало вероятность случайных результатов. Хотя использование перекрестного дизайна усиливало статистическую мощность исследования, добавление второй базовой оценки изучавшихся показателей перед началом второго периода лечения, вероятно, обеспечило бы до-

полнительную информацию, особенно важную в связи с тем, что некоторые наши выводы были в большей мере обусловлены изменениями, выявленными в группе плацебо по сравнению с базовыми показателями, а не изменениями в группе УДХК как таковой. УДХК применяли в течение сравнительно короткого времени, и не ясно, будет ли более длительный период времени лечения усиливать эффект УДХК. Хотя УДХК хорошо переносилась больными в нашем исследовании, следует отметить, что к редким, но типичным побочным эффектам УДХК относятся запоры, тошнота и расстройство желудка. Хотя можно рассуждать об использовании нами оптимальных доз УДХК у больных ХСН, тот факт, что при лечении УДХК снизились сывороточные уровни ГГТ и АСТ, указывает, что нами были использованы патофизиологически соответствующие дозы.

Признательность

Авторы признательны Anna Strallegger за отличную техническую помощь.

Литература

1. Anker S.D., von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004;90:464–70.
2. Anker S.D., Volterrani M., Egerer K.R. et al. Tumour necrosis factor alpha as a predictor of impaired peak leg blood flow in patients with chronic heart failure. *QJM* 1998;91:199–203.
3. von Haehling S., Morley J.E., Anker S.D. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1:129–33.
4. von Haehling S., Anker S.D. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1:1–5.
5. Mann D.L., McMurray J.J., Packer M. et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etorcept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594–602.
6. Chung E.S., Packer M., Lo K.H., Fasanmade A.A., Willerson J.T. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133–40.
7. von Haehling S., Anker S.D. Future prospects of anticytokine therapy in chronic heart failure. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:163–76.
8. Anker S.D., Egerer K.R., Volk H.D., Kox W.J., Poole-Wilson P.A., Coats A.J. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:1426–30.
9. Sandek A., Bauditz J., Swidsinski A. et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1561–9.
10. Niebauer J., Volk H.D., Kemp M. et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1838–42.
11. Leuschner U., Leuschner M., Sieratzki J., Kurtz W., Hubner K. Gallstone dissolution with ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis and two years follow-up. A pilot study. *Dig Dis Sci* 1985;30:642–9.
12. Aouad K., Calmus Y., Nordlinger B., Myara A., Weill B., Poupon R. Immunosuppressive effects of endotoxins and bile acids in vivo in the rat. *Eur J Clin Invest* 1996;26:45–8.
13. Talwalkar J.A., Lindor K.D. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003;362: 53–61.
14. Ikegami T., Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatol Res* 2008;38:123–31.
15. Iwasaki T. Über die Konstitution der Ursodeoxycholsäure. *Z Physiol Chem* 1936;244:181–93.
16. Makino I., Shinozaki K., Yoshino K., Nakagawa S. Dissolution of cholesterol gallstones by long-term administration of ursodeoxycholic acid. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1975;72:690–702.
17. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388–442.
18. Clavien P.A., Sharara A.I., Camargo C.A. Jr., Harland R.C., Fitz J.G. Evidence that ursodeoxycholic acid prevents steroid-resistant rejection in adult liver transplantation. *Clin Transplant* 1996;10:658–62.
19. Söderdahl G., Nowak G., Duraj F., Wang F.H., Einarsson C., Ericzon B.G. Ursodeoxycholic acid increased bile flow and affects bile composition in the early postoperative phase following liver transplantation. *Transpl Int* 1998;11 Suppl 1:S231–8.
20. Fleckenstein J.F., Paredes M., Thuluvath P.J. A prospective, randomized, double-blind trial evaluating the efficacy of ursodeoxycholic acid in prevention of liver transplant rejection. *Liver Transpl Surg* 1998;4: 276–9.
21. Stojakovic T., Putz-Bankuti C., Fauler G. et al. Atorvastatin in patients with primary biliary cirrhosis and incomplete biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2007;46:776–84.
22. Volterrani M., Clark A.L., Ludman P.F. et al. Predictors of exercise capacity in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1994;15:801–9.
23. Hills M., Armitage P. The two-period cross-over clinical trial. *Br J Clin Pharmacol* 1979;8:7–20.
24. Wilson J.R., Martin J.L., Schwartz D., Ferraro N. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation* 1984;69:1079–87.
25. Bomzon A., Ljubuncic P. Bile acids as endogenous vasodilators. *Biochem Pharmacol* 1995;49: 581–9.
26. Sinoway L., Minotti J., Musch T. et al. Enhanced metabolic vasodilation secondary to diuretic therapy in decompensated congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;60: 107–11.
27. Doehner W., Schoene N., Rauchhaus M. et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002; 105:2619–24.
28. Allen L.A., Felker G.M., Pocock S. et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2009;11:170–7.
29. Shinagawa H., Inomata T., Koitabashi T. et al. Prognostic significance of increased serum bilirubin levels coincident with cardiac decompensation in chronic heart failure. *Circ J* 2008;72:364–9.
30. Sinisalo J., Vanhanen H., Pajunen P., Vapaatalo H., Nieminen M.S. Ursodeoxycholic acid and endothelial-dependent, nitric oxide-independent vasodilatation of forearm resistance arteries in patients with coronary heart disease. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:661–5.
31. Rauchhaus M., Doehner W., Francis D.P. et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060–7.
32. Güldütuna S., Deisinger B., Weiss A. et al. Ursodeoxycholate stabilizes phospholipid-rich membranes and mimics the effect of cholesterol: investigations on large unilamellar vesicles. *Biochim Biophys Acta* 1997;1326:265–74.
33. Ninomiya R., Matsuoka K., Moroi Y. Micelle formation of sodium chenodeoxycholate and solubilization into the micelles: comparison with other unconjugated bile salts. *Biochim Biophys Acta* 2003;1634: 116–25.
34. Paumgartner G. Medical treatment of cholestatic liver diseases: from pathobiology to pharmacological targets. *World J Gastroenterol* 2006; 12:4445–51.
35. Bährle S., Szabo G., Stiehl A. et al. Adjuvant treatment with ursodeoxycholic acid may reduce the incidence of acute cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:592–8.
36. Rodrigues C.M., Steer C.J. The therapeutic effects of ursodeoxycholic acid as an anti-apoptotic agent. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10: 1243–53.

Поступила 05.12. 2011

Принята в печать 06.12.2011

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ПОТЕНЦИАЛ ПРЕПАРАТОВ УРСОДЕОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

О.М. Драпкина*, О.Н. Корнеева

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. Сеченова.
119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): drapkina@bk.ru

В последнее время знание тонких патофизиологических механизмов привело к новым подходам лечения заболеваний. Известно, что немаловажную роль в развитии хронической сердечной недостаточности (ХСН) играет эндотелиальная дисфункция. Считается, что при ХСН ухудшается кровоснабжение кишки и изменяется состав кишечной микрофлоры. При этом увеличивается концентрация бактериальных липополисахаридов, что инициирует развитие воспаления и нарушения функции эндотелия у больных ХСН. Препараты урсодеоксихолевой кислоты (УДХК), применяемые при холестатических заболеваниях, обладают противовоспалительными и цитопротективными эффектами, изменяя количество бактериальных липополисахаридов.

Данные свойства УДХК побудили европейских ученых из 5 стран во главе с S. Naehling изучить эффективность УДХК у больных ХСН. В проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Ursodeoxycholic Acid in Patients With Chronic Heart Failure A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial (J Am Coll Cardiol 2012; 59: 585–92) были включены 17 мужчин с ХСН II-III функционального класса (NYHA) с фракцией выброса менее 45%. Пациенты получали 500 мг УДХК 2 раза/день в течение 4 нед или плацебо. Первичной конечной точкой служило снижение пика периферического кровотока после пробы с ишемией на плечевой артерии, исследуемой при помощи плетизмографии.

В результате 16 пациентов завершили исследование. Все пациенты хорошо перенесли прием УДХК. На фоне приема УДХК отмечалось улучшение кровотока после пробы с ишемией по данным плетизмографии на +18% ($p<0,038$). Также было обнаружено улучшение пика периферического кровотока на голени до +17% ($p<0,079$). В группе приема УДХК по сравнению с пла-

цебо отмечалось значительное улучшение ($p<0,05$) показателей функции печени: снижение уровней гамма-глутамилтрансферазы, аспарагиновой трансаминазы, рецептора 1 типа к фактору некроза опухоли альфа (ФНО). Не было отмечено статистической разницы по сравнению с плацебо при проведении теста 6-мин ходьбы, оценке функционального класса ХСН по NYHA и уровня ФНО.

Таким образом, согласно данной публикации, применение УДХК у пациентов с ХСН ассоциируется с улучшением периферического кровотока и функционального состояния печени. Можно сделать заключение, что данное исследование приоткрывает потенциал применения УДХК у больных с ХСН. Возможно, это позволит обсуждать вопрос о включении препаратов УДХК в схемы лечения больных ХСН.

В России имеются результаты собственного исследования по применению УДХК (препарат Урсосан) в кардиологии у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с патологией печени [1]. В данном исследовании показано усиление гиполипидемического эффекта терапии статинами и улучшение биохимических печеночных тестов у этих пациентов. Это, наряду с представленными в статье из JACC данными об эффективности УДХК при ХСН, позволяет рассмотреть вопрос о более широком применении УДХК у кардиологических пациентов.

Литература

1. Korneyeva O.N., Drapkina O.M. Potentials of ursodeoxycholic acid and statins in decrease of cardiovascular risk at patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Russian Medical News 2011;16(3):57-63. Russian (Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты и статинов для уменьшения сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Российские Медицинские Вести 2011;16(3):57-63)

Поступила 23.02. 2012

Принята в печать 23.02.2012

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна — д.м.н., профессор
кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого
МГМУ им. И.М. Сеченова

Корнеева Ольга Николаевна — к.м.н., ассистент той
же кафедры

СПРАВКА О РАБОТЕ РЕДАКЦИИ ЖУРНАЛА «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ» ЗА 2011 Г

Журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» основан в 2004 г., издается тиражом 5000 экземпляров 6 раз в год, включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, представлен в Российском индексе научного цитирования Index Copernicus и Ulrich's Periodicals Directory.

Статистика. За период с января по декабрь 2011 г. в редакцию журнала поступили 123 рукописи, из которых 3 были представлены в виде заключений совещаний экспертов российских и зарубежных профессиональных обществ. И 120 — в виде статей по различным аспектам фармакотерапии в кардиологии. Полный перечень статей, опубликованных в РФК в 2011 г., приведен в последнем номере 2011 г. на стр. 783-786. Статьи поступили из многих городов и областей Российской Федерации, в первую очередь из Москвы (более 40), Саратова (7), Твери (7), Кирова (4), Красноярска (4), Белгорода (2), Владивостока (2), Воронежа (2), Ростова-на-Дону (2), Волгограда (2), Казани, Кемерово, Тюмени и т.д., а также из стран СНГ — Украины, Таджикистана, Узбекистана.

В 2011 г. временной промежуток между поступлением статьи в редакцию и ее приемом в печать составил $34,5 \pm 43,2$ дней (от 1 до 191 дня), между поступлением статьи и ее публикацией, соответственно, $111,1 \pm 66,0$ дней (от 11 до 255,0 дней).

Содержание. Из статей, представленных в редакцию, наибольшее количество посвящено оригинальным исследованиям (40%), мнению специалистов (13%), клиническому опыту (10%). В предоставленных статьях также были отражены современные и актуальные вопросы клинической фармакологии, рекомендации по лечению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. В виде приложений к отдельным номерам журнала были изданы 5 национальных рекомендаций экспертов Всероссийского научного общества кардиологов совместно с другими профильными российскими обществами, ассоциациями и Европейского общества кардиологов совместно с другими профильными Европейскими ассоциациями по диагностике и лечению фибрилляций предсердий, эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, по допуску спортсменов с сердечно-сосудистыми отклонениями к спортивным тренировкам. В выпусках журналов были также представлены редакционные, архивные и информацион-

ные материалы, в том числе по клинической практике, форумам, юбилеям.

В сотрудничестве с журналом Американского Колледжа Кардиологов (JACC) были переведены на русский язык 4 статьи и представлен комментарий профессора С.Н. Терещенко к одной из статей: S. Nodari с соавт. «Влияние n-3 полиненасыщенных жирных кислот на функцию левого желудочка и функциональную способность у больных дилатационной кардиомиопатией». В числе других переводных статей были W.-J. Flu с соавт. «Срок начала предоперационной терапии бета-адреноблокаторами и эффект на исход операции на сосудах», L.D'.Elia с соавт. «Потребление калия, инсульт и сердечно-сосудистые заболевания. Мета-анализ проспективных исследований», G.Patti с соавт. «Влияние высоких и стандартных поддерживающих доз клопидогрела на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и воспаление у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство. Результаты рандомизированного исследования ARMYDA-150 мг».

Комментарии к представленным статьям. Из поступивших в редакцию и прошедших рецензирование статей 2 статьи не были рекомендованы к опубликованию и 3 статьи в настоящее время находятся на стадии согласования у авторов.

Больше всего замечаний рецензентов относилось к статьям, в которых были представлены результаты собственных исследований: несоблюдение основных требований к планированию и проведению клинических исследований и вследствие этого несоответствие поставленных целей и методов полученным результатам, их интерпретации и выводам. В таких случаях при принятии решения о публикации работы авторам было рекомендовано в заключении в полном объеме представлять ограничения исследования и, как следствие, интерпретации результатов и выводов. Такое решение, по мнению редакции, может стать частью образовательного компонента и улучшить в будущем качество предоставляемых для опубликования работ.

Другой наиболее уязвимой и сложной темой представленных в редакцию статей являются расчет и оценка социально-экономических потерь вследствие заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также фармакоэкономической эффективности различных лечебных мероприятий. Тема достаточно привлекательная и модная, требующая достаточной квалификации для проведения

максимально точного фармакоэкономического расчета, анализа полученных данных, их интерпретации и рекомендаций. В рецензиях таких работ, в первую очередь, много замечаний и комментариев относительно обоснованности используемых параметров для экономических расчетов и самих методов расчетов. Как правило, в таких работах авторы пользуются устаревшими отечественными или зарубежными данными, что существенно уменьшает точность полученных результатов расчетов и не отражает реальную экономическую эффективность предлагаемых методов вмешательства.

Особого внимания у рецензентов заслуживают статьи, которые отражают клинический опыт или мнение специалиста. По мнению рецензентов, клинический случай должен быть оригинальным, эксклюзивным в отношении как самого заболевания, так и клинического течения и подходов к терапии. Мнение специалиста должно быть достаточно информативным и отражать собственное заключение по спорным вопросам относительно заявленной проблемы.

Успехи в продвижении на включение журнала в международные базы данных и цитирования. В сентябре-октябре 2011 г. были поданы заявки на включение журнала в международную базу данных и цитирования Scopus, международную медико-биологическую реферативную базу данных EMBASE, в базы данных Directory of Open Access Journals (DOAJ) и Ulrich's Periodicals Directory, а также на получение eISSN, необходимого для полноценной работы электронной версии журнала. Заявка в Scopus была рассмотрена, журнал соответствовал всем необходимым для этого требованиям, включая наличие Международного редакционного совета и перевод или транслитерацию всех русскоязычных источников в списке литературы (подробное изложение требований [\[science.ru/info/add-journal-to-scopus/\]\(http://science.ru/info/add-journal-to-scopus/\)\). Качество печатной версии журнала и англоязычного сайта было высоко оценено. В то же время для включения журнала в базу данных и цитирования Scopus предложено дальнейшее продвижение его цитирования в международных журналах. Следует отметить достигнутый успех по включению Журнала в Ulrich's Periodicals Directory и присвоения eISSN. Заявки в EMBASE и DOAJ в настоящее время находятся в стадии рассмотрения.](http://elsevier-</p></div><div data-bbox=)

Благодарность. Редакция журнала выражает огромную благодарность всем рецензентам, которые провели большую работу по рецензированию статей, что позволило в рамках научной дискуссии между автором и рецензентом улучшить формат и качество представленных в редакцию статей: к.м.н. Аничкову Дмитрию Александровичу (Москва), к.м.н. Ахмеджанову Надиру Мигдатовичу (Москва), проф. Белобородовой Эльвире Ивановне (Томск), проф. Бубновой Марине Геннадиевне (Москва), д.м.н. Горбунову Владимиру Михайловичу (Москва), к.м.н. Еганян Рузанне Азатовне (Москва), проф. Калининой Анне Михайловне (Москва), к.м.н. Колос Игорю Петровичу (Москва), д.м.н. Концевой Анне Васильевне (Москва), к.м.н. Кукушкину Сергею Кузьмичу (Москва), д.м.н. Кутишенко Наталье Петровне (Москва), к.м.н. Лишуте Алексею Сергеевичу (Москва), проф. Марцевичу Сергею Юрьевичу (Москва), проф. Небиеридзе Давиду Васильевичу (Москва), к.б.н. Озеровой Ирине Николаевне (Москва), проф. Перовой Наталье Владимировне (Москва), проф. Рудаковой Алле Всеволодовне (Санкт-Петербург), к.м.н. Сапуновой Ирине Дмитриевне (Москва), к.м.н. Сафарян Ануш Сергеевне (Москва), к.м.н. Толпыгиной Светлане Николаевне (Москва), к.м.н. Чипигиной Наталье Семеновне (Москва).

Ответственный секретарь Масленникова Г.Я.



Министерство здравоохранения и социального
развития Российской Федерации



Российское Общество Кардиосоматической
Реабилитации и Вторичной Профилактики
(РосОКР)



Всероссийское научное общество кардиологов



Государственный научно-исследовательский
центр профилактической медицины



Национальное Общество Кардиоваскулярная
Профилактика и Реабилитация



Департамент здравоохранения г. Москвы

Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» совместно с Профильной комиссией Минздравсоцразвития России по профилактической медицине

17-18 мая 2012 г.

г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие во Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» совместно с Профильной комиссией Минздравсоцразвития России по профилактической медицине, которая состоится 17-18 мая 2012 г. в г. Москве в здании ГНИЦ профилактической медицины по адресу: Петроверигский пер., дом 10; проезд: ст. метро «Китай-город», «Лубянка».

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10 (ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития России)

Оргкомитет конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» <http://www.gnicpm.ru>

Тезисы принимаются на электронный адрес:

tesis-ncd@gnicpm.ru до 15 марта 2012 г.

Регистрационный взнос и оплата за публикацию тезисов не взимаются

Ответственный секретарь — Метельская Виктория Алексеевна

Тел. (495) 628-94-17; 625-02-50.

E-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» совместно с Профильной комиссией Минздравсоцразвития России по профилактической медицине

Москва, 17-18 мая 2012 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

Должность _____ Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: служебный с кодом города _____ домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____ Email _____

Просьба поставить ☒ в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

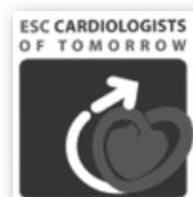
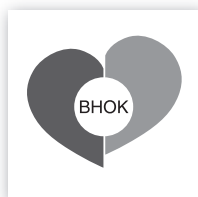
Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 15 апреля 2012 г.

на электронный адрес: interconf@webmed.ru или по факсу (495) 625-02-50

По всем вопросам предварительной регистрации обращаться по электронной почте interconf@webmed.ru или по тел. (495) 625-02-50



Всероссийское научное общество кардиологов
Самарский Государственный Медицинский Университет
Министерство здравоохранения и социального развития Самарской области
ESC cardiologists of tomorrow

Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов «Кардиология: на стыке настоящего и будущего»

1-2 июня 2012 г.
г. Самара

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Первом международном форуме молодых кардиологов, который состоится в сердце России, на берегах Волги, в Самаре.

Форум станет площадкой для обмена научным и клиническим опытом молодых специалистов из России, Европы, стран СНГ, а также возможностью для молодых врачей повысить свой профессиональный уровень.

В рамках форума запланированы научные и практические сессии, на которых выступят с докладами молодые специалисты, и мастер-классы ведущих экспертов ВНОК, СНГ и Европейского общества кардиологов по актуальным и сложным вопросам профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Регистрационный взнос и публикация тезисов

Для участников моложе 40 лет — бесплатно.

Для участников, тезисы которых будут отобраны для устного представления, будет рассматриваться возможность оплаты проживания в г. Самара.

Научные направления Форума

1. Фундаментальные исследования в кардиологии
2. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторы риска
3. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
4. Новое в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
5. Артериальная гипертензия

6. Острый коронарный синдром
7. Хроническая сердечная недостаточность
8. Тромбоэмболия легочной артерии
9. Нарушения ритма и проводимости (медикаментозное и немедикаментозное лечение)
10. Интервенционная кардиология
11. Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
12. Детская кардиология и кардиохирургия
13. Молекулярно-генетические исследования в кардиологии
14. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей (неврологи, эндокринологи, пульмонологи и др.)

Языки Форума: английский и русский

При формировании научной программы предпочтение будет отдаваться докладчикам, которые будут готовы сделать доклад на английском языке.

Формы участия в форуме:

- научный доклад
- представление клинического случая
- участие в дискуссии/круглом столе
- howtodosession

Формы представления докладов:

- устный доклад
- моделируемый постер

Подача заявок на участие/тезисов

Подача заявок на участие/тезисов осуществляется через официальный сайт Форума www.samaracardio.ru

Требования к тезисам

Тезисы подаются через официальный сайт Форума www.samaracardio.ru.

Объем тезисов — 250 слов.

Структура тезисов — введение, цель, материал и методы, результаты, заключение, ключевые слова.

Тезис должен быть отнесен к одному из научных направлений Форума.

Требования к клиническим случаям

Клинические случаи подаются через официальный сайт Форума www.samaracardio.ru.

Объем клинического случая — 500 слов.

Структура описания клинического случая — краткое описание клинической картины, диагностический поиск, назначенное лечение, исход, основной урок данного клинического случая.

Требования к заявкам на дискуссию/круглый стол

Тема дискуссии, основные спорные моменты в данном вопросе, Ваш вклад в обсуждаемую проблему, эксперт, мнение которого Вы хотели бы услышать.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

— сателлитные симпозиумы;

— выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

15 ноября - 01 февраля

Прием тезисов

01 апреля

Предварительная программа

Официальный сайт форума:

www.samaracardio.ru

По всем вопросам можно обращаться по адресу:

samaracardio@gmail.com

РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА УЧАСТНИКА

(заполняется только онлайн на официальном сайте Форума)

ОБРАЩЕНИЕ ГЛАВНОГО КАРДИОЛОГА Г. МОСКВЫ



Уважаемые коллеги!

С большой радостью информирую вас о том, что по инициативе Департамента здравоохранения при поддержке Правительства Москвы впервые проводится Московский международный Форум кардиологов. Актуальность профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний не вызывает сомнения. Есть успехи и достижения. Несмотря на снижение смертности, которое наблюдается в последние годы во многих экономически развитых странах, в том числе и в России, сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать первое место среди причин преждевременной смерти населения большинства стран мира. Актуальность проведения конгрессов и образовательных проектов обусловлена этими обстоятельствами.

Формат Московского международного форума кардиологов отличается тем, что для московских и российских врачей будет проводиться мероприятие международного уровня. Многие врачи не имеют возможности участвовать в международных и европейских

конгрессах. Более того, ученые из России, стран СНГ и Восточной Европы по объективным причинам нечасто выступают на международной арене. Мы планируем организовать совместные встречи международных и российских экспертов.

Научная программа Форума будет посвящена важнейшим достижениям кардиологической науки в мире, новым направлениям в научных исследованиях, лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, применению передовых медицинских технологий в кардиологии, повышению качества кардиологической помощи населению. Особое место будет отведено клиническим разборам с участием практических врачей, образовательным курсам, дискуссиям экспертов и лекциям ученых мирового масштаба. В рамках Форума пройдут встречи и круглые столы делегатов из Восточной Европы, кавказских и среднеазиатских республик.

Для беспрепятственного участия врачей в работе Форума будет издан приказ по Москве и Московской области. Более того, мы намерены организовать приезд участников из других областей центрального федерального округа. К форуму будет опубликован сборник научных трудов.

В рамках Форума будет организована выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий.

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе Московского международного Форума кардиологов не требуются.

В будущем мы намерены превратить это мероприятие в одно из крупных международных событий в области кардиологии.

Приглашаю Вас к активному участию в работе Московского международного Форума кардиологов!

Надеюсь на Вашу поддержку

*Искренне Ваш,
Председатель Московского
международного Форума кардиологов,
академик РАМН, главный кардиолог Москвы
Ю.И. Бузиашвили*

ПРАВИТЕЛЬСТВО ГОРОДА МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ

14-15 июня 2012 г.
г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Московском Международном форуме кардиологов, который состоится по инициативе Департамента здравоохранения 14-15 июня 2012 г. в г. Москве в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект».

Тематика конгресса

- Совершенствование организации помощи кардиологическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых заболеваниях
- Диспансеризация кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на популяционном и индивидуальных уровнях
- Новые медицинские технологии в лечении и профилактике кардиологических больных
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных

Научная программа конгресса 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 международного форума за 1,5-2 месяца до начала мероприятия.

Опубликование 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:

Общество с ограниченной ответственностью
«Силиция-Полиграф»

ИНН 7704622787 КПП 770401001

Юридический адрес:

119121, г. Москва, ул. Плющиха, д.26/2

Почтовый адрес:

115478, г. Москва, а/я 509

р/с № 40702810838250130766

в ОАО СБЕРБАНК РОССИИ г. Москва

БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах Московского форума кардиологов 2012.

ВНИМАНИЕ!

Тезисы должны быть получены

Оргкомитетом до 30 апреля 2012 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. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, 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. Сохраняем файл с тезисами как ИвановИИ-Москва1

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, ИвановИИ-Москва1 для одной (первой) работы и ИвановИИ-Москва2 для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов)

2. Создаем файл с контактной информацией КонтактИвановИИМосква1, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Фамилия Имя Отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail)

3. Тезисы направляем в электронном виде в формате Word на tesis.cardio@gmail.com. В теме письма указываем 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 средств, современных технологий, 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

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах — «Спутник», «Салют» и др. Дополнительная информация, включая контактные телефоны по бронированию, будет отправлена в ближайшие дни.

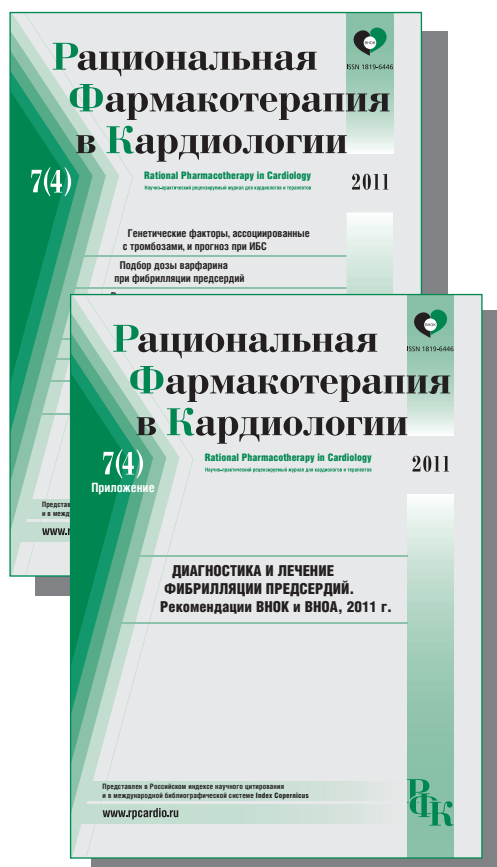
Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА
Московский международный форум кардиологов
Москва, 14-15 июня 2012 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____	Имя _____	Отчество _____
Должность _____	Ученая степень _____	Ученое звание _____
Место работы _____		
Служебный адрес с индексом _____		
Домашний адрес с индексом _____		
Телефон: служебный с кодом города _____ домашний с кодом города _____		
Факс с кодом города _____ Email _____		
Оплата регистрационного взноса: Дата _____ № квитанции _____		
Просьба поставить ☒ в соответствующих квадратах:		
Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет		
Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере		
Дата приезда _____ Дата отъезда _____		

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 21 мая 2012 г.
на электронный адрес: registraciya.cardio@gmail.com



Уважаемые Читатели!

Кроме подписки на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169) или «Пресса России» (индексы 81306, 81309) Вы можете оформить подписку на 6 номеров и приложения 2012 г. через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на 2012 г. (6 номеров с приложениями)
Для индивидуальных подписчиков	1020 руб
Для предприятий и организаций	1560 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

(ИНН получателя платежа)

№ 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.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 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.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

2012



Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА 2012 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на 6 номеров и приложения 2012 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, Стромынка 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



ИННОВАЦИЯ

ПРОФИЛАКТИКА **ИНСУЛЬТА** И СИСТЕМНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

Прадакса® 150 мг
два раза в день

Единственный зарегистрированный
пероральный антикоагулянт,
доказавший преимущество
над варфарином
в профилактике инсульта*

150 мг 2 раза в день

Прадакса®
дабигатрана этексилат

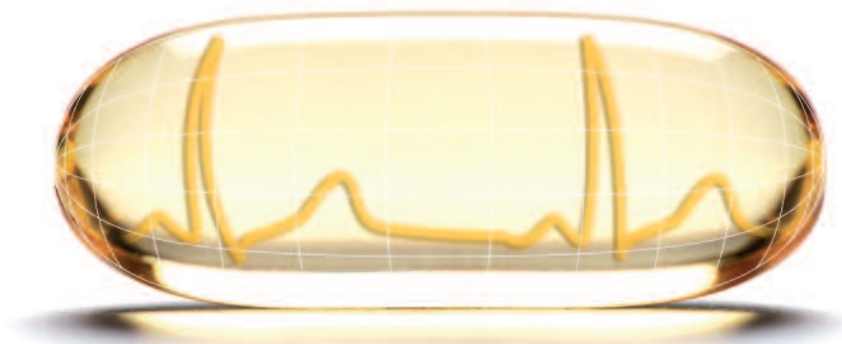
Высокоэффективная профилактика инсульта

 **Boehringer
Ingelheim**

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3
Тел. +7 (495) 544 5044

* Stuart J. Connolly M.D. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation.
N. Engl. J. Med. sept. 17, 2009, vol. 361 N12, p. 1139-51

Аритмии – основная причина смерти при ИБС¹!



ОМАКОР 
90% Омега-3 ПНЖК специальная форма этиловых эфиров

Снижает на **45%** смертность от аритмии! ^{2, 3}

- ✓ Повышает электрическую стабильность клеток сердца и блокирует запуск аритмий⁴
- ✓ Снижает общую и сердечно-сосудистую смертность при ХСН и после ИМ²⁻³
- ✓ Побочные эффекты сравнимы с плацебо²⁻³

Фармакокинетика: ЭПК и ДГК встраиваются в фосфолипиды клеточных мембран

Способ применения: по 1 капсуле (1000 мг) ежедневно вместе с приемом пищи

Длительность лечения: устанавливается лечащим врачом



1. Bayes-de-Luna A et al. Cardiovasc Drugs Ther 1994; 8(Suppl 2): 335-343
2. GISSI-P Investigators. Lancet 1999; 354: 447-455.
3. Marchioli R et al. Circulation 2002; 105: 1897-1903
4. Den Ruijter HM et al. Circulation 2008; 117:536-44