



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

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

8(2)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2012

**Factors influencing time of hospital admission in ACS /
Факторы, влияющие на сроки поступления в
стационар при ОКС**

**Качество жизни пациентов при выходе из клинических
исследований**

**Синкопе при немассивной тромбоэмболии легочной
артерии**

Антиагреганты при высоком риске тромбообразования

“Новые” препараты при ХСН: доказательная база

Сердечно-легочная реанимация: новые перспективы

Современные мишени антигипертензивной терапии

Триметазидин в лечении ХСН

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

www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

**Р
Ф
К**

Метозок®
метопролола сукцинат

Замедляя ритм – продлевает жизнь

РЕКЛАМА



 **акрихин**
Люди заботятся о Людях

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, №2 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2012; v.8, N 2

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 office 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, 2005-2012

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2012



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

Казакотцева Т.А.

Translation

Kazakovtseva T.A.

Чипигина Н.С.

Chipigina N.S.

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка

Design, desktop publishing

Меликян Т.Г.

Melikyan T.G.

Администратор сайта

Website Manager

Краджян Д.А.

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 Ан. 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)

Довгалевский П. Я. (Саратов)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Дошчичин В. Л. (Москва)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Драпкина О.М. (Москва)

Drapkina O.M. (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)

Якушевич 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)

Виджейагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Джусупов А. К. (Алматы, Казахстан)

Dzhusupov 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)

Tsinamdzgvrishvili 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

РЕДАКЦИОННАЯ

Требования национальных кардиологических журналов Европейского общества кардиологов в отношении раскрытия конфликта интересов

F. Alfonso, A. Timmis, F.J. Pinto, G. Ambrosio, H. Ector, P. Kulakowski, P. Vardas, от имени Редакторской рабочей группы Европейского общества кардиологов132

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ факторов, влияющих на сроки поступления в стационар пациентов с острым коронарным синдромом (по данным исследования ЛИС — Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда)

М.Л. Гинзбург, Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич, А.В. Фокина, Е.В. Даниэльс, А.В. Захарова141

Сравнение фармакокинетических и фармакодинамических показателей оригинального и воспроизведенного эналаприла при лечении артериальной гипертензии у лиц старческого возраста

О.П. Боброва, М.М. Петрова149

Показатели качества жизни и их динамика у пациентов с фибрилляцией предсердий после выхода из международного клинического исследования

Е.Л. Артанова, Л.Е. Коньшина, И.М. Соколов, Ю.Г. Шварц154

Синкопе при немассивной тромбоэмболии легочной артерии как предиктор высокого риска летального исхода

Е.А. Куракина, Д.В. Дупляков, С.М. Хохлунов, Г.С. Козупица158

Современная терапия антиагрегантами больных с высоким риском тромбообразования и реальная клиническая практика

С.Ю. Марцевич, В.П. Воронина, М.Л. Гинзбург, Н.П. Кутишенко, Ю.Н. Полянская, Т.Г. Хелия, А.М. Малышева, С.Н. Толпыгина, В.С. Кутузова, Е.А. Гофман, А.Д. Деев163

Остаточная реактивность тромбоцитов на терапии ингибиторами циклооксигеназы или рецепторов аденозиндифосфата

А.А. Ломоносова, Н.А. Мазур, Е.А. Золозова, Е.В. Саятина, В.В. Чигинева, Н.В. Шестакова168

Предварительные результаты сравнительного фармакоэкономического проспективного исследования различных видов терапии артериальной гипертензии

Е.И. Тарловская, Н.С. Максимчук, С.В. Мальчикова, М.В. Авксентьева173

Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов

С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, М.Л. Гинзбург, Г.В. Матюшин, В.В. Скибицкий, Л.А. Соколова, А.Д. Деев от имени участников исследования КАРДИОКАНОН179

Сменная работа как один из факторов риска развития артериальной гипертензии и метаболических нарушений

И.С. Джериева, Н.И. Волкова, С.И. Рапопорт185

CONTENTS

EDITORIAL

Conflict of interest policies and disclosure requirements among European Society of Cardiology national cardiovascular journals

F. Alfonso, A. Timmis, F.J. Pinto, G. Ambrosio, H. Ector, P. Kulakowski, P. Vardas, on behalf of the Editors' Network European Society of Cardiology Task Force132

ORIGINAL STUDIES

The analysis of factors influencing the terms of hospital admission in patients with acute coronary syndrome (according to the LIS study data – Lyubertsy study on mortality rate in patients after acute myocardial infarction)

M.L. Ginzburg, N.P. Kutishenko, S.Yu. Martsevich, A.V. Fokina, E.V. Daniels, A.V. Zaharova141

Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of the original and generic enalapril in the elderly patients with arterial hypertension

O.P. Bobrova, M.M. Petrova149

Quality of life and its dynamics in patients with atrial fibrillation after leaving the international clinical trial

E.L. Artanova, L.E. Kon'shina, I.M. Sokolov, Y.G. Shvarts154

Syncope in non-massive pulmonary embolism as a predictor of high-risk mortality

E.A. Kurakina, D.V. Duplyakov, S.M. Khokhlunov, G.S. Kozupitsa158

Up to date antiplatelet therapy in patients with high risk of thrombotic events and real clinical practice

S.Yu. Martsevich, V.P. Voronina, M.L. Ginzburg, N.P. Kutishenko, Yu.N. Polyanskaya, T.G. Kheliya, A.M. Malysheva, S.N. Tolpygina, V.S. Kutuzova, E.A. Gofman, A.D. Deev163

Residual platelet reactivity during therapy with inhibitors of cyclooxygenase or adenosine diphosphate receptors

A.A. Lomonosova, N.A. Mazur, E.A. Zolozova, E.V. Sayutina, V.V. Chigineva, N.V. Shestakova168

Preliminary results of comparative pharmacoeconomic prospective study of different therapies of arterial hypertension

E.I. Tarlovskaya, N.S. Maksimchuk, S.V. Malchikova, M.V. Avksentieva173

The KARDIOKANON study: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs

S.Yu. Martsevich, N.P. Kutishenko, M.L. Ginzburg, G.V. Matyushin, V.V. Skibitskiy, L.A. Sokolova, A.D. Deev on behalf of the study participants KARDIOKANON179

Shiftwork as one of risk factors of arterial hypertension and metabolic disorders

I.S. Dzherieva, N.I. Volkova, S.I. Rapoport185



Эгитромб

клопидогрел таб. 75 мг N14, N28

Я каждого пациента
принимаю близко
к сердцу



Примите
близко к сердцу



Эгитромб (клопидогрел).

Состав и формы выпуска. Таблетки белого цвета по 75 мг, 14 и 28 таблеток в упаковке.

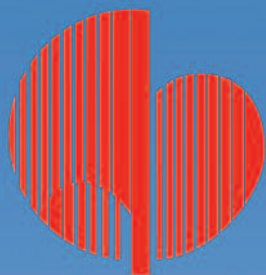
Показания и применение. Профилактика ишемических нарушений – 75 мг один раз в день. ОКС без подъёма сегмента ST – однократная ударная доза 300мг, затем 75 мг один раз в день в сочетании с АСК (75-325 мг в день). ОКС с подъёмом сегмента ST – однократная ударная доза 300мг, затем 75 мг один раз в день в сочетании с АСК и тромболитиками (или без тромболитиков).

Противопоказания. Тяжёлая печёночная недостаточность, активное патологическое кровотечение, беременность и лактация.

Регистрационный номер: ЛСР-001128/09

Дополнительная информация: ОАО ЭГИС Представительство в России, г. Москва, 121108, ул., Ивана Франко, 8
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www: www.egis.ru





Министерство здравоохранения и социального развития РФ
ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный
комплекс Минздравсоцразвития РФ

*Всероссийская научно-практическая конференция
(ежегодная сессия Российского кардиологического научно-производственного комплекса)*

Кардиология в свете новых достижений медицинской науки

5-6 июня 2012 г. Москва

**Место проведения: Москва, Российский кардиологический
научно-производственный комплекс Минсоцразвития РФ**

Адрес: 121552, 3-я Черепковская улица, дом 15а

Контактная информация:

Телефон: 8(495) 414-62-70,

факс: 8(495) 414-62-14, 8(499) 149-08-51

www.cardioweb.ru congress@cardioweb.ru

Клиническое значение изменений жирных кислот у больных первичной подагрой с артериальной гипертензией	
Н.Н. Кушнаренко, А.В. Говорин	190

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

1C-индуцированное трепетание предсердий у пациента с синдромом WPW: клинический случай и обзор литературы	
Р.Р. Маматказина, И.П. Колос, С.Е. Сердюк, Е.П. Мазыгула, А.В. Свешников	196
Телмисартан в лечении артериальной гипертензии. Клинический разбор	
В.И. Подзолков, А. И. Тарзиманова	201

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний	
С.Н. Толпыгина, С.Ю. Марцевич, Е.Н. Хосева, Н.В. Киселева	205
«Новые» классы препаратов в лечении хронической сердечной недостаточности и их доказательная база	
С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, А.Г. Кочетов, О.В. Успенская	211
Сердечно-легочная реанимация: новые перспективы	
В. А. Сулимов, Ю. В. Гаврилов, Е. А. Окишева	220

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Современные мишени антигипертензивной терапии. Данные клинических исследований. Часть 2	
В.В. Попов, Н.А. Буланова, Г.Г. Иванов	226
Агонисты имидазолиновых рецепторов: все ли мы знаем об их возможностях?	
Д.В. Небиеридзе, Т.В. Камышова	233
Ацетилсалициловая кислота в профилактике атеротромбоза	
А.В. Говорин, А.П. Филёв	237

ИЗ JACC

Дополнительная терапия триметазидином у больных хронической сердечной недостаточностью. Мета-анализ	
Lei Zhang, Yizhou Lu, Hong Jiang, Liming Zhang, Aijun Sun, Yunzeng Zou, Junbo Ge	242

ИНФОРМАЦИЯ

Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов	
Информационное письмо	251
Всероссийская научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России»	
Информационное письмо	253
Обращение главного кардиолога г. Москвы	254
Московский международный форум кардиологов	
Информационное письмо	255
Подписка на журнал	257

Clinical implication of fatty acid changes in patients with primary gout associated with arterial hypertension	
N.N. Kushnarenko, A.V. Govorin	190

NOTES FROM PRACTICE

1C-induced atrial flutter in a patient with WPW syndrome: case report and review	
R.R. Mamatkazina, I.P. Kolos, S.E. Serdyuk, E.P. Mazygula, A.V. Sveshnikov	196
Telmisartan in the treatment of arterial hypertension. Case study	
V.I. Podzolkov, A.I. Tarzimanova	201

POINT OF VIEW

Efficacy and safety of acetylsalicylic acid in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases	
S.N. Tolpygina, S.Yu. Martsevich, E.N. Khoseva, N.V. Kiseleva	205
The "new" drug classes in the treatment of chronic heart failure and their evidence base	
S.N. Tereshchenko, I.V. Zhiron, A.G. Kochetov, O.V. Uspenskaya	211
Cardiopulmonary resuscitation: a new perspective	
V. A. Sulimov, Yu. V. Gavrilov, E. A. Okisheva	220

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Current target of antihypertensive therapy. Data from clinical trials. Part 2	
V.V. Popov, N.A. Bulanov, G.G. Ivanov	226
Imidazoline receptor agonists: do we know everything about their capabilities?	
D.V. Nebieridze, T.V. Kamyshova	233
Acetylsalicylic acid in the prevention of atherothrombotic events	
A.V. Govorin, A.P. Filev	237

FROM THE JACC

Additional Use of Trimetazidine in Patients With Chronic Heart Failure. A Meta-Analysis	
Lei Zhang, Yizhou Lu, Hong Jiang, Liming Zhang, Aijun Sun, Yunzeng Zou, Junbo Ge	242

INFORMATION

International scientific and educational forum of young cardiologists	
Informational letter	251
All-Russian scientific and practical conference "Non-infective diseases and well-being of Russian population"	
Informational letter	253
Moscow chief-cardiologist invitation letter	254
Moscow international forum of cardiologists	
Information letter	255
Subscription to the journal	257

ТРЕБОВАНИЯ НАЦИОНАЛЬНЫХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ЖУРНАЛОВ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ В ОТНОШЕНИИ РАСКРЫТИЯ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ

F. Alfonso^{1*}, A. Timmis², F.J. Pinto³, G. Ambrosio⁴, H. Ector⁵, P. Kulakowski⁶, P. Vardas⁷
от имени Редакторской рабочей группы Европейского общества кардиологов

¹ Chairman Editors' Network; ² Editor-in-Chief, Heart; ³ Editor-in-Chief, Revista Portuguesa de Cardiologia;

⁴ Nucleus Member Editors' Network; ⁵ Editor-in-Chief, Acta Cardiologica; ⁶ Editor-in-Chief, Kardiologia Polska;

⁷ Editor-in-Chief, Hellenic Journal of Cardiology

Редакторская рабочая группа Европейского общества кардиологов:

L. Antoniadou¹, M. Ahmad², E. Apetrei³, K. Araki⁴, J-Y Artigou⁵, M. Aschermann⁶, M. Böhm⁷, L. Bolognese⁸, R. Bugiardini⁹, A. Cohen¹⁰, I. Edes¹¹, J. Elias¹², J. Galeano¹³, E. Guarda¹⁴, H. Haouala¹⁵, M. Heras¹⁶, C. Höglund¹⁷, K. Huber¹⁸, I. Hulin¹⁹, M. Ivanusa²⁰, R. Kittayaphong²¹, C-T. Kuo²², C-P. Lau²³, V.A. Lyusov²⁴, G. Marinkis²⁵, M. F. Márquez²⁶, I. Masic²⁷, L. F. P. Moreira²⁸, A. Mrochek²⁹, R.G. Oganov^{30,31}, D. Raev³², M. Rogava³³, O. Rødevand³⁴, V. Sansoy³⁵, H. Shimokawa³⁶, V.A. Shumakov³⁷, C.D. Tajar³⁸, E.E. van der Wall³⁹, C. Stefanadis⁴⁰, J. Videbæk⁴¹, T.F. Lüscher⁴²

¹Editor-in-Chief, Cyprus Heart Journal; ²Editor-in-Chief, Pakistan Heart Journal; ³Editor-in-Chief, Romanian Journal of Cardiology; ⁴Editor-in-Chief, Avances Cardiológicos;

⁵Editor-in-Chief, Archives des maladies du cœur et des vaisseaux Pratique; ⁶Editor-in-Chief, Cor et Vasa; ⁷Editor-in-Chief, Clinical Research in Cardiology; ⁸Editor-in-Chief,

Giornale Italiano Di Cardiologia; ⁹Editor-in-Chief, Journal of Cardiovascular Medicine; ¹⁰Editor-in-Chief, Archives of Cardiovascular Diseases; ¹¹Editor-in-Chief, Cardiologia

Hungarica; ¹²Editor-in-Chief, Heart News; ¹³Editor-in-Chief, Journal of the Paraguayan Society of Cardiology; ¹⁴Editor-in-Chief, Revista Chilena de Cardiologia; ¹⁵Editor-in-Chief,

Cardiologie Tunisienne; ¹⁶Editor-in-Chief, Revista Española de Cardiología; ¹⁷Editor-in-Chief, Svensk Cardiology; ¹⁸Editor-in-Chief, Journal für Kardiologie; ¹⁹Editor-in-Chief,

Cardiology Letters/Kardiología; ²⁰Editor-in-Chief, Kardio List; ²¹Editor-in-Chief, Thai Heart Journal; ²²Editor-in-Chief, Acta Cardiologica Sinica; ²³Editor-in-Chief, Journal of the

Hong Kong College of Cardiology; ²⁴Editor-in-Chief, Russian Cardiology Journal; ²⁵Editor-in-Chief, Seminars in Cardiovascular Medicine; ²⁶Editor-in-Chief, Archivos de

Cardiología de México; ²⁷Editor-in-Chief, Medical Archives; ²⁸Editor-in-Chief, Arquivos Brasileiros de Cardiologia; ²⁹Editor-in-Chief, Cardiology in Belarus; ³⁰Editor-in-Chief,

Cardiovascular Therapy and Prevention; ³¹Editor-in-Chief, Rational Pharmacotherapy in Cardiology; ³²Editor-in-Chief, Bulgarian Cardiology; ³³Editor-in-Chief, Cardiology and

Internal Medicine XXI; ³⁴Editor-in-Chief, Hjerterforum; ³⁵Editor-in-Chief, Archives of the Turkish Society of Cardiology; ³⁶Editor-in-Chief, Circulation Journal; ³⁷Editor-in-Chief,

Ukrainian Journal of Cardiology; ³⁸Editor-in-Chief, Revista Argentina de Cardiologia; ³⁹Editor-in-Chief, Netherlands Heart Journal; ⁴⁰Editors-in-Chief, Hellenic Journal of

Cardiology; ⁴¹Editor-in-Chief, Cardiologisk Forum; ⁴²Editor-in-Chief, Kardiovaskuläre Medizin

Эта совместная публикация подготовлена при участии всех заинтересованных национальных кардиологических журналов Европейского общества кардиологов

Перевод: Вихирева О.В. (Vikhireva O.V.)

Требования национальных кардиологических журналов Европейского общества кардиологов в отношении раскрытия конфликта интересов

F. Alfonso^{1*}, A. Timmis², F.J. Pinto³, G. Ambrosio⁴, H. Ector⁵, P. Kulakowski⁶, P. Vardas⁷, от имени Редакторской рабочей группы Европейского общества кардиологов

¹Chairman Editors' Network; ²Editor-in-Chief, Heart; ³Editor-in-Chief, Revista Portuguesa de Cardiologia; ⁴Nucleus Member Editors' Network; ⁵Editor-in-Chief, Acta Cardiologica;

⁶Editor-in-Chief, Kardiologia Polska; ⁷Editor-in-Chief, Hellenic Journal of Cardiology

Раскрытие потенциального конфликта интересов (КИ) в биомедицинских журналах призвано обеспечить надежность и прозрачность научного процесса. Тем не менее, большинство журналов не уделяют должного внимания систематическому, последовательному решению проблемы раскрытия КИ. В последние годы, благодаря совместным усилиям редакторов биомедицинских журналов, были разработаны единые механизмы уведомления о КИ. В настоящей статье подробно описывается точка зрения редакторов биомедицинских журналов на проблему КИ. Кроме того, представлены результаты выполненного с помощью стандартизованного вопросника исследования, которое оценивало существующие требования в отношении раскрытия КИ и их практическое внедрение в национальных кардиологических журналах Европейского общества кардиологов.

Ключевые слова: конфликт интересов; раскрытие; редакционная этика; журналы.

РФК 2012;8(2):132-140

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): falf@hotmail.com

В основе научного процесса лежат принципы взаимного доверия и надежности [1-5]. Научное сообщество требует соблюдения высоких этических стандартов как при выполнении биомедицинских исследований, так и при публикации научного материала [1-5]. За последнее десятилетие была признана важность раскрытия конфликта интересов (КИ) как ведущего фактора, определяющего надежность научного процесса [6-10]. Наличие КИ у авторов или спонсоров может привести к систематическим ошибкам на этапах дизайна исследований, анализа данных и интерпретации результатов [6-10]. Таким образом, раскрытие КИ позволяет читателям объективно судить о значимости и возможных по-

следствиях данного конфликта. Авторы несут ответственность за полное раскрытие потенциального КИ [6-10]. Скрытие КИ подрывает доверие медицинских работников, исследователей и общества в целом к рецензируемой медицинской литературе [6-10].

По мнению Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), КИ присутствует, когда авторы (либо организации, представляемые авторами), рецензенты или редакторы имеют финансовые или личные взаимоотношения, которые неуместным образом влияют на их действия [1, 11, 12]. Возможность для КИ существует независимо от того, считает человек, что эти

взаимоотношения влияют на его/ее научные суждения, или нет. Помимо финансовых взаимоотношений к КИ могут приводить личные отношения, конкуренция в академической среде и интеллектуальный энтузиазм. Для предотвращения двусмысленности авторы должны четко указывать, присутствует ли КИ. Редакторы должны публиковать данную информацию, если она может повлиять на оценку материалов рукописи [1, 11, 12].

Как правило, биомедицинские журналы придерживаются стандартных правил по раскрытию КИ. В последнее время рядом организаций были подготовлены специальные рекомендации и руководства в отношении раскрытия КИ с целью дальнейшего повышения прозрачности и целостности научного процесса [1-10]. Тем не менее, вследствие постоянно возрастающей сложности финансирования биомедицинских журналов редакторам становится все труднее обеспечивать адекватное раскрытие всех источников финансовой поддержки. Более того, политика раскрытия КИ различается в разных журналах. Это может привести к ситуации, когда информация о КИ, представленная одним и тем же автором в различные журналы, отличается, что подрывает доверие читателей [11, 12]. С целью разрешения подобных проблем ICMJE был предложен единый механизм раскрытия КИ. В октябре 2009 г. была представлена единая электронная форма уведомления о КИ [11, 12].

Целью Редакторской рабочей группы Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) является распространение и внедрение высоких стандартов редакторской деятельности среди кардиологических журналов национальных обществ кардиологов (НКЖ) [13-16]. В настоящей статье подробно обсуждается проблема КИ, а также рассматриваются соответствующие требования НКЖ и их практическое внедрение.

Исследование, посвященное конфликту интересов

Для того чтобы оценить состояние проблемы КИ и существующие требования по раскрытию КИ в НКЖ, был подготовлен подробный структурированный и стандартизованный Интернет-вопросник. Данный вопросник освещал все аспекты редакционной работы, связанные с КИ. В поисковой базе PubMed был выполнен поиск ранее опубликованных (2005-2010 гг.) материалов по проблеме КИ с помощью поисковых терминов «конфликт интересов», «конкурирующие интересы» и «раскрытие». Найденные публикации были использованы для выявления различных аспектов КИ. Компоненты вопросника были утверждены после обсуждения членами правления Редакторской рабочей группы. Из окончательной версии вопросника был удален ряд дублирующихся и неоднозначных вопросов. В целом в вопросник вошли 48 вопросов, относящихся к трем

основным разделам — деятельности авторов, рецензентов и редакторов. Для каждого из этих разделов участники исследования могли представить свои комментарии. Кроме того, участники исследования активно приглашались высказываться по поводу разработанной ICMJE единой формы уведомления о КИ.

В июне 2010 г. Интернет-вопросник был отправлен из Европейского Дома Сердца, штаб-квартиры ESC, всем главным редакторам НКЖ. При повторной рассылке (июль 2010 г.) вопросник был отправлен национальным обществам кардиологов. Главные редакторы НКЖ лично приглашались заполнить вопросник. В письме-приглашении предлагалось организовать заседание с участием главного редактора, заместителей редактора и отвечающих за переписку сотрудников редакции для предварительного коллегиального обсуждения ответов на вопросник. В письме-приглашении содержалась Интернет-ссылка, с помощью которой главные редакторы могли принять участие в исследовании. При отсутствии ответа главных редакторов письмо-приглашение направлялось в соответствующее национальное общество кардиологов. Почтовая рассылка писем-приглашений выполнялась по мере необходимости. При отсутствии ответа НКЖ после пяти писем-напоминаний в течение года такие журналы рассматривались как не участвовавшие в исследовании.

Полученная информация была тщательно проанализирована как сотрудниками Европейского Дома Сердца, так и членами правления Редакторской рабочей группы ESC. Активно выявлялись пропущенные, неправдоподобные и ошибочные данные. При необходимости соответствующая информация уточнялась у редакторов НКЖ. В настоящей публикации представлены общие результаты без раскрытия данных для отдельных журналов.

Результаты исследования проблемы конфликта интересов в национальных кардиологических журналах

В целом в исследовании приняли участие 46 журналов. Из них 35 являлись НКЖ, в то время как остальные 11 были изданиями ассоциированных кардиологических обществ. Таким образом, отклик на исследование составил 83% для НКЖ (35/42) и 58% (11/19) для журналов ассоциированных кардиологических обществ. НКЖ различаются между собой по целям и задачам, формату и научному содержанию [13]. Некоторые редакторы НКЖ отказались принять участие в исследовании, поскольку, по их мнению, проблемы КИ не имели отношения к деятельности их изданий (отсутствие оригинальных статей либо научного содержания, небольшой формат и т.д.; данные не представлены).

В табл. 1 представлены основные результаты, касающиеся КИ у авторов. Почти половина всех приняв-

Таблица 1. Существующие правила национальных кардиологических журналов в отношении раскрытия авторского конфликта интересов

1) Журнал имеет специальные правила по раскрытию авторского КИ: 20/45 (44%) При наличии соответствующих правил они разъясняются: а) в требованиях для авторов: 19/20 (95%) б) в специальных формах представления рукописи к печати: 12/19 (63%)
2) Журнал приводит определение различных видов КИ: 6/45 (13%)
3) Журнал приводит примеры различных видов КИ: 5/45 (11%)
4) Приводится более подробное разъяснение отдельных видов КИ в соответствии с определением журнала: 9/45 (20%) При наличии подобного разъяснения оно приводится: а) для финансового КИ: 8/9 (89%) б) для некоммерческого КИ: 2/9 (22%)
5) Редакторы придерживаются политики раскрытия любого потенциального КИ, даже незначительного и не имеющего прямого отношения к представляемой рукописи: 13/44 (30%)
6) Редакторы придерживаются политики раскрытия только значимого КИ, который имеет непосредственное отношение к представляемой рукописи: 19/42 (45%)
7) Осуществляемое третьей стороной финансирование научно-исследовательского учреждения, которое представляют авторы статьи, также рассматривается в качестве потенциального КИ: 8/42 (19%)
8) Уточняется, какие финансовые взаимоотношения с участием членов семей авторов подлежат раскрытию: 4/44 (9%)
9) Авторы уведомляют о КИ в свободной форме: 29/40 (73%)
10) Авторы должны представить письменное подтверждение раскрытия потенциального КИ: 18/44 (41%) При представлении письменного подтверждения оно подписывается: а) лишь автором, ведущим переписку, либо ответственным за рукопись: 10/18 (55%) б) каждым автором: 6/18 (33%)
11) Раскрытие авторского КИ требуется для всех видов представляемых статей: 23/44 (52%)
12) Для подтверждения точности данных о раскрытии авторского КИ разработаны специальные правила: 6/44 (14%)
13) В особых случаях (например, в ответ на жалобы рецензентов или читателей) от авторов требуется дополнительное разъяснение в отношении раскрытого либо нераскрытого КИ: 27/41 (66%)
14) Для разрешения проблемных ситуаций, когда авторы не раскрыли КИ в опубликованной статье, разработаны специальные правила: 11/45 (24%)
15) С целью ограничения публикации рукописей с очевидным КИ разработаны специальные правила: 10/44 (23%)
16) Журнал публикует данные о КИ у всех авторов каждой из публикуемых статей: 13/40 (33%)
17) Для каждой представляемой рукописи редакторы принимают решение о необходимости публикации данных об авторском КИ: 23/43 (53%)
18) Если информация об авторском КИ не публикуется, она может быть получена по запросу: 21/46 (46%)
Представленные данные были получены от 46 журналов, заполнивших вопросник. Для каждого вопроса указано число журналов, ответивших на него; не все журналы ответили на каждый вопрос. КИ – конфликт интересов

ших участие в исследовании журналов имела определенные требования в отношении авторского КИ. Как правило, основное внимание уделялось финансовому КИ, а также КИ, непосредственно относящемуся к представляемой для публикации работе. Лишь в небольшом числе журналов приводилось определение либо примеры КИ. Почти во всех случаях, когда от авторов требовалось раскрытие КИ, это требование относилось ко всем видам статей. Как правило, авторы должны были предоставлять информацию о возможном КИ в письменном виде. Тем не менее, проверка точности этой информации выполнялась крайне редко. При необходимости редакторы могли требовать от авторов дополнительного разъяснения связанных с КИ вопросов. В подавляющем большинстве журналов не были разработаны правила разрешения проблемы авторского нераскрытия КИ. Во многих журналах решение о публикации данных, касающихся авторского КИ, принималось редакторами. Тем не менее, ряд журналов публиковал любую информацию об авторском КИ (табл. 1).

В табл. 2 представлены результаты, относящиеся к КИ у рецензентов. Правила раскрытия КИ у рецензентов были разработаны лишь каждым четвертым журналом. Более чем в 50% случаев при наличии потенциального КИ рецензентам предлагалось отказаться от экспертной оценки статьи. Тем не менее, отзыв рецензентов в результате КИ имел место крайне редко.

В табл. 3 представлены результаты, имеющие отношение к редакторскому КИ. В большинстве журналов отсутствовали правила разрешения КИ у редакторов. Более того, лишь в небольшом числе журналов была разработана процедура передачи редакторских полномочий другим, в том числе приглашенным, редакторам. На момент получения письма-приглашения лишь каждый третий редактор был знаком с новой единой формой уведомления о КИ, подготовленной ICMJE. Тем не менее, 90% редакторов признавали важность этой инициативы ICMJE для своих журналов. Большинство редакторов были готовы внедрить данную инициативу в относительно короткие сроки (табл. 4).

Таблица 2. Правила журналов в отношении раскрытия конфликта интересов у рецензентов

1) Журнал имеет специальные правила в отношении раскрытия КИ у рецензентов: 11/43 (25%)
2) Рецензентам необходимо четко заявить о наличии у них потенциального КИ: 10/43 (23%)
3) Рецензенты должны предоставить письменное подтверждение раскрытия потенциального КИ: 7/43 (16%)
4) Уведомление о потенциальном конфликте интересов требуется от рецензентов: только для первой рецензии: 7/46 (15%); для каждой рецензии: 10/46 (22%); ежегодно: 5/46 (11%)
5) Для подтверждения точности данных о раскрытии имеющегося у рецензентов КИ разработаны специальные правила: 5/44 (11%)
6) Рецензентам предлагается отказаться от рецензирования рукописи, если у них имеется потенциальный КИ: 21/39 (54%)
7) Разработаны специальные правила отзыва рецензентов с заявленным КИ: 6/42 (14%)
8) Публикуется любая информация о КИ у рецензентов: 1/44 (2%)
9) Для каждой представляемой рукописи редакторы принимают решение относительно необходимости публикации данных о КИ у рецензентов: 20/44 (45%)
10) Если информация о КИ у рецензентов не публикуется, она может быть получена по запросу: 15/46 (33%)
КИ – конфликт интересов

Таблица 3. Правила журналов в отношении редакторского конфликта интересов

1) Журнал имеет специальные правила в отношении раскрытия редакторского КИ: 8/45 (18%)
2) Редакторы должны предоставить письменное подтверждение раскрытия потенциального КИ: 6/8
3) Уведомление о потенциальном конфликте интересов требуется от редакторов: только при назначении на должность: 5/6; ежегодно: 1/6
4) Для подтверждения точности данных о раскрытии редакторского КИ разработаны специальные правила: 3/8
5) Разработаны специальные правила отзыва редакторов с заявленным КИ: 3/8
6) Разработаны специальные правила передачи редакторских полномочий другим (приглашенным) редакторам: 4/7
7) Публикуется любая информация о КИ у редакторов: 2/7
8) Если информация о редакторском КИ не публикуется, она может быть получена по запросу: 5/6
КИ – конфликт интересов

ОБСУЖДЕНИЕ

Спонсируемые исследования: за и против

В настоящее время научно-исследовательский процесс характеризуется все возрастающей комплексностью и повышением стандартов качества [17-24]. В результате выполнение клинических исследований становится более затратным. В процессе выполнения научных проектов все более важную роль играют спонсоры. Известно, что источники финансирования и связанный с ними КИ могут напрямую влиять на действия и суждения исследователей [17-24]. Заинтересованность спонсора в результатах научного проекта может привести к систематическим ошибкам на этапах дизайна исследования и интерпретации его результатов [17].

Фармацевтические и технологические компании во многом обеспечивают прогресс медицинского знания [17-24]. Вклад биомедицинской промышленности в прогресс медицинской науки идет на пользу пациентам, врачам и обществу в целом. Более 75% всех клинических испытаний финансируются фармацевтическими компаниями [25,26]. В последние годы основной объем исследований выполняется не на базе академических научно-исследовательских учреждений, а путем контрактов, которые заключаются непосредственно между спонсорами и частными организациями [27,28]. На долю работающих по контракту коммерческих научно-исследовательских организаций в настоящее время приходится более 60% исследований, финансируемых

биомедицинской промышленностью [25-28]. Это может быть обусловлено тем, что данные организации выполняют клинические исследования быстрее, чем академические научно-исследовательские учреждения [8,25]. Данный феномен может объяснять постепенную утрату влияния академической науки на направленность современных биомедицинских исследований. Несмотря на то, что авторами наиболее цитируемых статей остаются сотрудники академических научно-исследовательских учреждений, число клинических испытаний, спонсируемых исключительно представителями биомедицинской промышленности, продолжает увеличиваться в геометрической прогрессии [30].

Этот сдвиг приоритетов имеет целый ряд важных последствий [25-29]. Во-первых, изучение многих важных с научной точки зрения, но не «престижных» проблем становится все менее и менее вероятным. Во-вторых, было продемонстрировано, что по сравнению с данными некоммерческих исследований, результаты спонсируемых клинических испытаний публикуются реже [8,31,32]. Это свидетельствует о возможной систематической ошибке публикации [29]. Несмотря на то, что ранее в адрес биомедицинской промышленности выдвигались обвинения в преимущественной публикации исследований с положительными результатами, та же самая проблема имеет место и для исследований, спонсируемых правительственными организациями [8,31-35]. Для уменьшения вероятности систематиче-

Таблица 4. Комментарии в отношении разработанной ICMJE единой формы уведомления о конфликте интересов

1) Редакторы были знакомы с данной инициативой ICMJE до приглашения к участию в исследовании: 15/42 (36%)
2) Данная инициатива представляла интерес для журнала: 38/42 (90%)
3) Редакторы были готовы внедрить данную инициативу в течение ближайших 3 лет: 31/46 (67%)
4) Основные преимущества данной инициативы (5 наиболее часто указываемых преимуществ): а) Обеспечение единых правил и требований для всех журналов: 42 б) Представлена и разъяснена вся необходимая информация, касающаяся КИ: 18 в) Легкость добавления новых данных о КИ: 12 г) Легкость последующего представления рукописи к печати (при отказе в публикации в первом журнале): 11 д) Возможность сохранения информации о КИ: 10
5) Основные недостатки данной инициативы (6 наиболее часто указываемых недостатков): а) Усложнение процесса представления рукописи к печати: 29 б) Отсутствие возможности публикации в журнале полной информации о любом КИ у всех авторов: 17 в) Невозможность подтверждения раскрытого или нераскрытого КИ: 17 г) Дополнительная бюрократизация редакторского процесса: 15 д) Избыточность информации и чрезмерная детализация: 14 е) Значимость отдельных видов КИ (например, грантов на посещение конференций) может по-разному расцениваться американскими и европейскими журналами, авторами и читателями: 14
КИ – конфликт интересов; ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors, Международный Комитет Редакторов Медицинских Журналов

ской ошибки публикации клинические исследования должны регистрироваться в регистрах открытого доступа [29]. Кроме того, зачастую положительные результаты спонсируемых биомедицинской промышленностью исследований публикуются многократно [8,36]. Это может повлиять на результаты будущих систематических обзоров, мета-анализов и даже на содержание клинических рекомендаций. В то же время, для финансируемых биомедицинской промышленностью исследований характерны задержка или ограничение публикации полученных результатов [8].

Более того, было отмечено, что для спонсируемых исследований вероятность получения положительных результатов в три-четыре раза выше, чем для исследований, выполненных без привлечения спонсоров [8,31-33,37,38]. Следует отметить, что это различие не связано с методологическими ошибками при проведении спонсируемых исследований. Согласно результатам систематического обзора, выполненного Bekelman и соавторами [8] и охватившего 1 140 оригинальных исследований, спонсирование исследования представителями биомедицинской промышленности было достоверно связано с получением результатов, которые отвечали интересам спонсоров. Данный обзор продемонстрировал, что финансовые взаимоотношения между биомедицинской промышленностью, научными работниками и научно-исследовательскими учреждениями широко распространены и что связанный с этим КИ может значимо влиять на направленность и результаты биомедицинских исследований. При этом не отрицалась возможность того, что в условиях ограниченного финансирования биомедицинская промышленность может спонсировать лишь исследования с заведомо положительными результатами [8]. В недавно опубликованной провокационной статье Ridker и Torres [39] была проанализирована связь между источником

финансирования и вероятностью положительного результата для 324 кардиологических исследований, опубликованных в трех медицинских журналах с наиболее высоким индексом цитирования. Было показано, что результаты спонсируемых исследований чаще свидетельствовали в пользу того или иного препарата либо медицинского устройства, чем данные исследований, выполненных некоммерческими организациями. Данное различие было особенно очевидным для клинических исследований с суррогатными конечными точками [39].

Предшествующие исследования конфликта интересов, выполненные с участием редакторов биомедицинских журналов

В 1997 г. Krimsky и Rothenberg было продемонстрировано, что лишь 16% журналов, представляющих все научные дисциплины, имели правила раскрытия КИ [40]. Кроме того, у авторов, представивших свою рукопись в тот или иной журнал, как правило, отсутствовала возможность свободно ознакомиться с требованиями редакции к раскрытию КИ. С течением времени журналы стали все чаще требовать раскрытия КИ, а в последние годы – и заполнения авторами специальной формы уведомления о КИ. Если форма подписана не всеми авторами статьи, нельзя исключить возможность того, что лишь первый автор ознакомился с соответствующими правилами и что потенциальный КИ у остальных авторов остается нераскрытым [6]. Следует отметить, что ряд журналов, формально следующих рекомендациям ICMJE, фактически не имеет четких правил уведомления о КИ [6]. Тем не менее, большинство журналов с наиболее высоким фактором цитирования публикуют свои требования относительно раскрытия КИ [6,41].

С целью более подробного изучения существующих правил раскрытия КИ в 2006 г. Cooper и соавторами было

выполнено одномоментное Интернет-исследование с участием 135 редакторов рецензируемых биомедицинских журналов. Участники исследования отвечали на вопросы о наличии требований к раскрытию КИ для авторов, рецензентов и редакторов о связанных с КИ ограничениях и о возможности свободного доступа к информации, раскрывающей КИ. О наличии правил раскрытия авторского КИ заявили 93% журналов, однако письменное подтверждение требовали лишь 82%. Семьдесят семь процентов журналов запрашивали у авторов информацию обо всех ранее опубликованных материалах. В то же время, лишь 57% журналов публиковали полную информацию о наличии авторского КИ. В 11% журналов наличие авторского КИ могло повлиять на решение о публикации рукописи. Правила раскрытия КИ для рецензентов либо редакторов имелись у 46% и 40% журналов, соответственно; среди них 25% и 31%, соответственно, требовали отзыва рецензентов или редакторов при наличии КИ. Лишь 3% журналов публиковали данные о КИ у рецензентов; информация о редакторском КИ публиковалась в 12% журналов. О предоставлении соответствующей информации по запросу заявили 11% и 24% журналов. Следует отметить, что в данном исследовании анализировались ответы редакторов, а не материалы, публикуемые в том или ином биомедицинском журнале [7].

В других исследованиях, непосредственно изучавших публикации биомедицинских журналов, были получены менее оптимистичные результаты. Ряд этих исследований был посвящен проблеме раскрытия КИ в кардиологии. Так, Weinfurt и соавт. [42] использовали поисковую систему PubMed для отбора опубликованных в 2006 г. англоязычных статей, которые содержали либо информацию об эффективности стентирования коронарных артерий, либо рекомендации по выполнению стентирования. Ожидалось, что для статей на одну и ту же тему, опубликованных в одном и том же году, раскрытие авторского КИ будет осуществляться сходным образом. В целом, были проанализированы 746 статей, написанных 2 985 авторами и опубликованных в 135 журналах. Оценивались частота и степень раскрытия авторских финансовых интересов. В 83% статей отсутствовала информация о КИ для всех авторов, в 72% не были указаны источники финансирования исследования, и лишь для 6% авторов опубликованные статьи содержали сведения о КИ. Кроме того, проанализированные статьи существенно различались по форме уведомления о КИ. В статьях, которые были опубликованы журналами, придерживающимися требований ICMJE, чаще содержалась информация о раскрытии КИ для всех авторов. В то же время, статьи, содержащие сведения о раскрытии КИ для всех авторов, чаще публиковались в журналах с высоким индексом цитирования (средние значения индекса цитирования 11,6 против 3,1). По мнению авторов исследования, раскрытие КИ осуществ-

лялось недостаточно часто, было неполным и не следовало единым правилам и требованиям. Это, в свою очередь, свидетельствовало о недостаточной прозрачности данных, публикуемых в кардиологических журналах, и о возможных отрицательных последствиях для практической медицины. Согласно опубликованным данным, отсутствие единого механизма раскрытия КИ было следствием как политики журналов, так и действий авторов [42]. Наличие разнородных, не унифицированных правил уведомления о КИ может нанести больший вред, чем полное отсутствие раскрытия КИ.

Не так давно Blum и соавторами [6] был выполнен анализ правил раскрытия КИ для 10% медицинских журналов с наиболее высоким индексом цитирования. В требованиях для авторов и в иной документации, относящейся к представлению рукописей, был выполнен электронный поиск информации о КИ с использованием специальной стандартизированной формы. В целом, в анализ были включены 262 журнала. Среди них 85% уведомляли о необходимости раскрытия КИ в своих требованиях для авторов, а дополнительные 4% — в иной документации. Лишь для 25% журналов требования для авторов содержали ссылки на правила раскрытия КИ. Определение КИ приводилось в 77% журналов, однако лишь 54% изданий запрашивали письменное подтверждение раскрытия КИ. Раскрытие информации о грантовой поддержке поездок на научные конференции требовалось в 12% журналов. Следует отметить, что характер журнала был связан с особенностями уведомления о КИ. В частности, раскрытие КИ чаще требовалось для общетерапевтических журналов, по сравнению с узкоспециальными изданиями, а также для журналов с максимально высоким индексом цитирования и для журналов, придерживающихся требований ICMJE [6].

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что требования и правила НКЖ по раскрытию КИ остаются разнородными. Несмотря на то, что анализируемые данные предоставлялись редакторами журналов без дальнейшей верификации, анонимный характер исследования позволяет считать эту информацию достаточно надежной и объективной.

Единая форма уведомления о конфликте интересов, подготовленная Международным Комитетом Редакторов Медицинских Журналов (ICMJE)

В октябре 2009 г. ICMJE было предложено использовать единый электронный формат уведомления о КИ [11]. В единой форме уведомления предлагалось указывать информацию о взаимоотношениях авторов с лицами и организациями, финансировавшими представленную к публикации научную работу (без временных ограничений); о взаимоотношениях с коммерческими организациями и структурами, потенциально заинтересованны-

ми в сфере, которая освещается в статье (в течение предшествовавших 36 мес); о финансовых взаимоотношениях супругов и детей авторов и о некоммерческих интересах, которые могут иметь отношение к представляемой рукописи. Каждый автор должен был указывать источники финансирования, полученного с целью выполнения научной работы как напрямую, так и через представляемые автором организации. Кроме того, требовалось предоставлять информацию о любых денежных вознаграждениях, имеющих отношение к данной научной работе и выплаченных третьей стороной до подачи рукописи к печати. Все долгосрочные финансовые взаимоотношения, способные привести к КИ, также должны были быть указаны. Уведомление о любых финансовых вознаграждениях рассматривалось как обязательное, независимо от объема вознаграждения. Руководство для авторов и пример заполненной формы уведомления о КИ были представлены в PDF-формате. Форма уведомления могла быть загружена с Интернет-страницы www.icmje.org/coi_disclosure.pdf, заполнена и отправлена в журнал [11]. Заполненная электронная форма могла быть сохранена и в последующем, после добавления новой информации, использована для будущих публикаций. Каждый автор должен был заполнять отдельную форму уведомления о КИ и нести ответственность за точность и полноту содержащейся в форме информации [11].

Период бета-тестирования разработанной ICMJE единой формы уведомления о КИ продолжался до апреля 2010 г. В течение этого времени пользователи формы могли присылать свои комментарии и замечания [12]. С учетом полученной обратной связи форма была изменена. Большинство комментариев имели технический характер либо касались этических аспектов раскрытия некоммерческих взаимоотношений. Переработанная форма стала более понятной для пользователей, владеющих английским языком как иностранным (в частности, был добавлен словарь используемых терминов). Касающийся раскрытия некоммерческого КИ раздел был переработан и представлен в виде открытого вопроса. Из переработанной формы были удалены вопросы о КИ у членов семей авторов [12].

Целью данной инициативы ICMJE, направленной на внедрение и стандартизацию единого механизма уведомления о КИ, было упростить процесс раскрытия КИ для авторов и сделать его более прозрачным для читателей. Единая форма уведомления о КИ позволяет авторам сохранять информацию в электронном виде и использовать ее для будущих публикаций после добавления соответствующих новых данных. Это позволяет избежать трудоемкого заполнения отличающихся друг от друга форм раскрытия КИ при представлении каждой новой рукописи. Кроме всего, это способствует устранению разнородности требований и правил различных журналов в отношении раскрытия КИ [11, 12].

Дополнительные редакторские комментарии по проблеме конфликта интересов

Проблема КИ не нова. Так, в пьесе «Мнимый больной» Мольер высмеивает взаимоотношения между ипохондриком Арганом и «лечащими» его лишь для своей собственной выгоды врачом и фармацевтом [21]. Особенно актуальна проблема КИ для биомедицинских журналов. Как заявил Richard Smith, бывший главный редактор *British Medical Journal*, «репутация журнала благословляет репутацию лекарства» [43]. Таким образом, очевидна важность тщательной оценки рецензентами и редакторами результатов исследований, которые были спонсированы биомедицинской промышленностью [33]. Некоторые редакторы требуют от авторов спонсируемых исследований, чтобы результаты анализа данных были подтверждены независимым источником. Иногда анализ данных выполняется повторно независимым статистиком, работающим в академическом научно-исследовательском учреждении [20, 33]. Некоторые редакторы не предлагают написание редакторских или обзорных статей авторам с потенциальным КИ, поскольку эти авторы могут иметь предвзятую точку зрения [19, 44, 45]. Научная ценность статей такого рода во многом зависит от объективной интерпретации данных. Тем не менее, оценка значимости КИ в редакторских и обзорных статьях нередко является непростой задачей. Как правило, для авторов с наиболее обширным научным опытом вероятность потенциального КИ наиболее высока [44]. Также важно отметить, что редакторам следует избегать размещения в журнале рекламной информации под маской образовательных материалов. Известно, что финансирование большинства программ последипломного обучения врачей осуществляется биомедицинской промышленностью [19]. По мнению ряда авторов, последипломное обучение постепенно становится методом агрессивного продвижения лекарственных препаратов и медицинских устройств, в том числе для их использования не по основным показаниям. Другие авторы считают последипломное образование врачей маркетинговым механизмом и коммерческим процессом, в ходе которого врачи получают скрытые выплаты, и который подрывает независимость профессиональных медицинских объединений [19, 46].

Процесс подготовки медицинских публикаций не всегда прозрачен. Нанятые биомедицинской промышленностью профессиональные писатели могут быть скрытыми авторами статей, «авторитетность» которых обеспечивается путем привлечения экспертов из сферы академической медицины в качестве «приглашенных авторов» [33]. К сожалению, вклад этих «приглашенных авторов» в разработку дизайна исследования, анализ данных и интерпретацию полученных результатов, как правило, незначителен [33]. В то же время, спонсоры нередко не включают имена работающих в

сфере биомедицинской промышленности исследователей в список авторов статьи. Факт работы авторов в фармацевтической компании не должен скрываться, поскольку, как было упомянуто ранее, наиболее важные медицинские открытия были совершены силами фармацевтической промышленности.

Как правило, журналы разрешают проблему КИ двумя путями — путем раскрытия КИ либо путем отказа от публикации материалов, на которые мог повлиять КИ. Тем не менее, как было указано ранее, правила раскрытия КИ существенно различаются для разных журналов. Несмотря на то, что уведомление о КИ не должно рассматриваться в качестве панацеи, с редакторской точки зрения раскрытие взаимоотношений между врачами и фармацевтическими компаниями является оптимальным способом разрешения проблемы КИ [44]. Редакторы должны решить, оправдана ли публикация данных об авторском потенциальном КИ. При этом редакторам предоставляется право оценить значимость КИ и необходимость публикации соответствующей информации [6]. В то же время, механизмы принятия редакторского решения относительно публикации данных о КИ остаются неясными. Более того, не ясно, в какой степени подобное «скрытое» уведомление о КИ влияет на целостность как публикуемой научной работы, так и самого журнала [7]. Некоторые журналы публикуют любую информацию о потенциальном КИ [6]. Однако подобная тактика требует выделения дополнительных редакционных ресурсов, а также может приводить к предвзятой читательской оценке рукописей и негативному восприятию содержания статьи в целом. Вопрос о роли полного раскрытия любой информации о потенциальном КИ остается открытым. Такой подход не является гарантией того, что читатели будут в состоянии оценить значимость КИ. Более того, незначимый КИ может быть неверно расценен как значимый, в то время как значимость выраженного КИ может быть недооценена. Несмотря на то, что КИ сам по себе не означает нарушения профессиональных исследовательских норм и стандартов, нельзя исключить вероятность маккартистской реакции на термин «КИ», когда авторы будут по умолчанию считаться «виновными» в предвзятости, если только не будет доказана их невиновность [23,33,47]. Редакторы должны обеспечить читателям своего журнала возможность объективной оценки представляемых рукописей как без преувеличения значимости несущественного КИ, так и без игнорирования значимого КИ.

В силу своей постоянной занятости редакторы не в состоянии выполнять детальное расследование КИ для каждой представляемой статьи. Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с ранее опубликованными данными [7], которые свидетельствуют об отсутствии для подавляющего большинства

журналов официальных правил подтверждения информации о раскрытии КИ [7]. Разумеется, редакторы не должны брать на себя роль «полицейских», однако в случае нарушения требований о раскрытии КИ необходимо принять соответствующие меры. К сожалению, поведение некоторых редакторов в случае нераскрытия КИ можно сравнить с поведением «беззубой сторожевой собаки». Другие редакторы настаивают на тщательном расследовании каждого случая нераскрытого КИ [9]. В то же время, нельзя забывать о том, что редакторы не располагают ресурсами, необходимыми для подробного расследования комплексных, неоднозначных проблем, которые связаны с КИ. В большинстве случаев основная роль редакторов заключается в информировании руководства соответствующего научно-исследовательского учреждения. Следует отметить, что официальные исправления и поправки, касающиеся КИ, публикуются в журналах крайне редко.

По мнению всех авторов данной статьи, раскрытие потенциального КИ особенно важно при представлении рукописи в НКЖ. Более того, в неоднозначных случаях редакторы должны отдавать предпочтение публикации данных о любом КИ. Разработка ICMJE единой формы уведомления о КИ является важной вехой на пути дальнейшего повышения прозрачности биомедицинских публикаций [11,12]. Мы призываем редакторов НКЖ постепенно приводить существующие правила в отношении раскрытия КИ в соответствие с принципами, изложенными в настоящей статье. В то же время, следует отметить, что подробное раскрытие множественного, незначительного либо не имеющего непосредственного отношения к публикуемой работе КИ может отвлечь внимание читателей от значимого КИ. Кроме того, в ряде научно-исследовательских учреждений не все сотрудники оповещаются о существующем значимом КИ; таким образом, авторы могут не указывать о наличии КИ по незнанию. В ряде журналов допускается ситуация, когда ведущие международные эксперты с явным, широко известным КИ продолжают заявлять в каждой из своих публикаций об отсутствии КИ. Подобная практика может вызывать беспокойство со стороны молодых ученых, а также рассматриваться как доказательство коррумпированности научного и публикационного процесса. Наконец, не следует забывать о наличии социокультурных различий между отдельными странами. В Европе большинство врачей (включая многих редакторов, являющихся соавторами данной статьи) регулярно получает грантовую поддержку от различных фармацевтических компаний с целью поездок на научные конференции. Вплоть до настоящего времени данная грантовая поддержка не рассматривалась в качестве потенциального КИ. Однако в странах Северной Америки подобная практика на протяжении ряда лет считается недопустимой и непрофессиональной. В отличие от большинства европейских стран, в Северной Америке пред-

ставители биомедицинской промышленности не имеют права непосредственного финансирования программ последипломного обучения врачей (включая гранты на поездки) [19]. Редакторам НКЖ следует разрешать эти непростые проблемы в своих журналах в соответствии с местными требованиями и правилами [48]. Необходимо стремиться к созданию и практическому внедрению единой системы разрешения связанных с КИ редакционных проблем, учитывая при этом как практические аспекты подобного внедрения, так и требования здравого смысла.

Заключение

Пользователи медицинского научного знания вправе требовать наличия надежной системы раскрытия КИ, в рамках которой журналами и авторами осуществляется адекватное, единообразное, последовательное уведомление о КИ. Следует стремиться к постепенному устранению стигмы, связанной с раскрытием КИ. Не так

давно ESC были опубликованы общие правила уведомления о КИ [49]. В настоящей статье представлен редакторский взгляд на проблему КИ. Согласно результатам Интернет-исследования правил НКЖ в отношении уведомления о КИ, данная проблема решается недостаточно эффективно и не в соответствии с едиными правилами. Необходимы дальнейшие усилия по разъяснению важности раскрытия КИ и внедрению принципов прозрачности биомедицинской науки.

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

Благодарность. Авторы выражают благодарность за помощь в подготовке данной статьи Iris Chapuis, Lone Kristffersen, Isabelle Collin и Muriel Mioulet (Европейский Дом Сердца, Отдел ESC по связи с национальными обществами кардиологов).

Литература

1. International Committee of Medical Journals Editors. Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. (Updated October 2008). Available: <http://www.icmje.org/>.
2. Council of Science Editors. CSE's White Paper on Promoting Integrity in Scientific Journal Publications. Editorial policy committee (2005-2006). Available: <http://www.CouncilScienceEditors.org>.
3. World Association of Medical Editors. WAME recommendations on Publication Ethics and Policies for Medical Journals. Available: <http://www.wame.org/resources/ethics-resources>.
4. Committee On Publication Ethics. COPE. Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors. Available: <http://publicationethics.org/resources/guidelines>.
5. Alfonso F., Bermejo J., Segovia J. New recommendations of the international committee of medical journal editors. Shifting focus: from uniformity in technical requirements to bioethical considerations. *Rev Esp Cardiol*. 2004 Jun; 57(6):592-3.
6. Blum J.A., Freeman K., Dart R.C., Cooper R.J. Requirements and definitions in conflict of interest policies of medical journals. *JAMA* 2009; 302(20):2230-34.
7. Cooper R.J., Gupta M., Wilkes M.S., Hoffman J.R. Conflict of Interest Disclosure Policies and Practices in Peer-reviewed Biomedical Journals. *J Gen Intern Med*. 2006; 21(12):1248-1252.
8. Bekelman J.E., MPhil Y.L., Gross C.P. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 2003; 289(4):454-465.
9. DeAngelis C.D., Fontanarosa P.B. Resolving unreported conflicts of interest. *JAMA* 2009; 302(2):198-199.
10. Studdert D.M., Mello M.M., Phil M., Brennan T.A. Financial conflicts of interest in physicians' relationships with the pharmaceutical industry. Self-regulation in the shadow of federal prosecution. *N Engl J Med* 2004; 351:1891-1900.
11. Drazen J.M., Van der Weyden M.B., Sahni P., Rosenberg J., Marusic A., Laine C., Kotzin S., Horton R., Hébert P.C., Haug C., Godlee F., Frizelle F.A., de Leeuw P.W., DeAngelis C.D. Uniform format for disclosure of competing interests in ICMJE journals. *N Engl J Med*. 2009; 361(19):1896-7.
12. Drazen J.M., de Leeuw P.W., Laine C., Mulrow C., DeAngelis C.D., Frizelle F.A., Godlee F., Haug C., Hébert P.C., James A., Kotzin S., Marusic A., Reyes H., Rosenberg J., Sahni P., Van der Weyden M.B., Zhaori G. Toward more uniform conflict disclosures – The updated ICMJE conflict of interest reporting form. *N Engl J Med*. 2010; 363(2):188-9.
13. Alfonso F., Ambrosio G., Pinto F.J., Van der Wall E.E., Kondili A., Nibouche D., Adamyan K., Huber K., Ector H., Masic L., Tarnowska R., Ivanusa M., Stanek V., Videbaek J., Hamed M., Laucevicius A., Mustonen P., Artigou J.Y., Cohen A., Rogava M., Böhm M., Fleck E., Heusch G., Klawki R., Vardas P., Stefanadis C., Tenczer J., Chiariello M., Elias J., Benjelloun H., Rødevand O., Kulakowski P., Apetrei E., Lusov V.A., Oganov R.G., Obradovic V., Kamensky G., Kenda M.F., Höglund C., Lüscher T.F., Lerch R., Jokhadar M., Haouala H., Sansoy V., Shumakov V., Timmis A. European National Society cardiovascular journals. Background, rationale and mission statement of the "Editors' Club". *Rev Esp Cardiol*. 2008 Jun; 61(6):644-50.
14. Alfonso F., Ambrosio G., Pinto F.J., Ector H., Vardas P., Kulakowski P., Timmis A.; Editors' Network ESC Task Force. European Society of Cardiology national cardiovascular journals: the "Editors' Network". *Eur Heart J*. 2010 Jan; 31(1):26-8.
15. Mills P., Timmis A., Huber K., Ector H., Lancellotti P., Masic L., Ivanusa M., Antoniadis L., Aschermann M., Laucevicius A., Mustonen P., Artigou J.Y., Vardas P., Stefanadis C., Chiariello M., Bolognese L., Ambrosio G., van der Wall E.E., Kulakowski P., Pinto F.J., Apetrei E., Oganov R.G., Kamensky G., Lüscher T.F., Lerch R., Haouala H., Sansoy V., Shumakov V., Tajer C.D., Lau C.P., Márquez M., Kritayaphong R., Arai K., Alfonso F. The role of European national journals in education. *Heart*. 2009 Dec; 95(24):e3.
16. Alfonso F. The Editors' Network of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011 Apr; 32(8):919-21.
17. Schwartz R.S., Curfman G.D., Morrissey S., Drazen J.M. Full disclosure and the funding of biomedical research. *N Engl J Med* 2008; 358(17):1850-1.
18. Simone J. More interest in conflicts of interest. *Lancet Oncol*. 2009; 10:836-7.
19. Conti R.C. Conflict of interest. *Clin Cardiol* 2009; 32:666-667.
20. Fontanarosa P.B., Flanagan A., DeAngelis C.D. Reporting conflicts of interest, financial aspects of research and role of sponsors in funded studies. *JAMA* 2005; 294(1):110-11.
21. Alpert J.S. Doctors and the drug industry: how can we handle potential conflicts of interest? *Am J Med*. 2005 Feb; 118(2):99-100.
22. Alpert J.S. Doctors and the drug industry: Further thoughts for dealing with potential conflicts of interest? *Am J Med* 2008 Apr; 121(4):253-5.
23. Lanier W.L. Bidirectional conflicts of interest involving industry and medical journals: who will champion integrity? *Mayo Clin Proc*. 2009 Sep; 84(9):771-5.
24. Bove A. Relations with industry: thoughts on claims of a broken system. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(2):177-79.
25. Bodenheimer T. The uneasy alliance: Clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* 2000; 342(20):1539-44.
26. Goldacre B. Is the conflict of interest unacceptable when drug companies conduct trials on their own drugs? *Yes. BMJ*. 2009 Nov 27; 339:b4949.
27. Davidoff F., de Angelis C.D., Drazen J.M., Hoey J., Hjaard L., Horton R., Kotzin S., Nicholls M.G., Nylenna M., Overbeke J.P., Sox H.C., van der Weyden M.B., Wilkes M.S.; International Committee of Medical Journal Editors. Sponsorship, authorship and accountability. *Lancet*. 2001; 358:854-6.
28. Johns M.M., Barners M., Florencio P.S. Restoring balance to industry-academia relationships in an era of institutional financial conflicts of interest: promoting research while maintaining trust. *JAMA*. 2003; 289(6):741-6.
29. Alfonso F., Segovia J., Heras M., Bermejo J. Publication of clinical trials in scientific journals: Editorial issues. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Nov; 59(11):1206-14.
30. Patsopoulos N.A., Analatos A.A., Ioannidis J.P. Origin and funding of the most frequently cited papers in medicine: database analysis. *BMJ*. 2006; 332(7549):1061-4.
31. Lexchin J., Bero L.A., Djulbegovic B., Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003; 326(7400):1167-70.
32. Finucane T.E., Boulton C.E. Association of funding and findings of pharmaceutical research at a meeting of a medical professional society. *Am J Med*. 2004; 117(11):842-5.
33. Hirsch L.J. Conflicts of interest, authorship, and disclosures in industry-related scientific publications: The tort bar and editorial oversight of medical journals. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(9):811-821.
34. Krzyanowska M.K., Pintilie M., Tannock I.F. Factors associated with failure to publish large randomized trials presented at an oncology meeting. *JAMA*. 2003; 290(4):495-501.
35. Chan A.W., Križevac J., Schmid L., Altman D.C. Outcome reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institutes of Health Research. *CMAJ*. 2004; 171(7):735-740.
36. Alfonso F., Bermejo J., Segovia J. Duplicate or redundant publication: can we afford it? *Rev Esp Cardiol*. 2005 May; 58(5):601-4.
37. Hirsch L. Randomized clinical trials: what gets published, and when? *CMAJ*. 2004; 170(4):481-483.
38. Kjaergard L.L., Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the BMJ. *BMJ*. 2002; 325(7358):249.
39. Ridker P.M., Torres J. Reported outcomes in major cardiovascular clinical trials funded by for profit and not-for-profit organizations: 2000-2005. *JAMA*. 2006; 295(19):2270-4.
40. Krimsky S., Rothenberg L.S. Conflict of interest policies in science and medical journals: editors practices and authors disclosures. *Sci Eng Ethics* 2001; 7(2):205-218.
41. Ancker J.S., Flanagan A. A comparison of conflict of interest policies at peer-reviewed journals in different scientific disciplines. *Sci Eng Ethics* 2007; 13(2):147-57.
42. Weinert K.P., Seils D.M., Tzeng J.P., Lin L., Schulman K.A., Califf R.M. Consistency of financial interest disclosures in the biomedical literature: The case of coronary stents. *PLoS ONE* 2008; 3(5):e2128.
43. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med* 2005; 2(5):e138.
44. The Editors. Publishing commentary by authors with potential conflicts of interest: When, Why and How. *Annals Intern Med* 2004; 141(1):73-74.
45. Vorobiof G. Do conflict of interest really matter or does no one read the fine print anyway? *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(19):1911.
46. Tanne J.H. US Senate committee investigates conflicts of interest in industry funded medical education. *BMJ*. 2009 Aug 4; 339:b3139.
47. Rothman K.J. Conflict of interest. The new McCarthyism in science. *JAMA* 1993; 269(21):2782-2784.
48. Avanzas P., Bayes-Genis A., Pérez de Isla L., Sanchis J., Heras M. Ethical considerations in the publication of scientific articles. *Rev Esp Cardiol*. 2011 May; 64(5):427-9.
49. Relations between professional medical associations and the health-care industry, concerning scientific communication and continuing medical education: a Policy Statement from the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2012; 33:666-74.

Поступила 05.01.2012
Принята в печать 21.03.2012

THE ANALYSIS OF FACTORS INFLUENCING THE TERMS OF HOSPITAL ADMISSION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME (ACCORDING TO THE LIS STUDY DATA – LYUBERTSY STUDY ON MORTALITY RATE IN PATIENTS AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION)

M.L.Ginzburg¹, N.P. Kutishenko^{2,3*}, S.Yu. Martsevich^{2,3}, A.V. Fokina¹, E.V. Daniels¹, A.V. Zaharova²

¹ Lyubertsy Regional Hospital №2. Oktyabrsky prospect 338, Lyubertsy, 140006, Russia

² State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990, Russia

³ I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991, Russia

The analysis of factors influencing the terms of hospital admission in patients with acute coronary syndrome (according to the LIS study data – Lyubertsy study on mortality rate in patients after acute myocardial infarction)

M.L.Ginzburg¹, N.P. Kutishenko^{2,3*}, S.Yu. Martsevich^{2,3}, A.V. Fokina¹, E.V. Daniels¹, A.V. Zaharova²

¹ Lyubertsy Regional Hospital №2. Oktyabrsky prospect 338, Lyubertsy, 140006, Russia

² State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990, Russia

³ I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991, Russia

Aim. To evaluate main factors influencing admission time to cardiovascular care unit in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. Anonymous questionnaire was used to study factors associated with prehospital delay. A total of 363 patients aged 63.2±12.3 (24-89 years) were enrolled into the study: women – 132 (37%), men – 231 (63%).

Results. The main reason for emergency call was typical pain syndrome (87%). 52% of the patients experienced the pain syndrome for the first time, the others noted change in the pain characteristics. 28% of the patients did nothing to relieve the chest pain; only one third of the patients used short-acting nitrates. The main reasons for delay in emergency call were the follows: hope that the symptoms will pass off aidless, unwillingness to disturb medical staff, various family circumstances and so on. Almost third part of the patients sought medical attention more than one hour after pain syndrome onset, about half of the patients called an ambulance within the first 40 minutes. Women sought medical advice later than men and used nitroglycerin less often. Experience of myocardial infarctions decreased in time before emergency call and increase in frequency of nitroglycerin intake before ambulance arrival but these correlations were weak ($r \leq 0.25$).

Conclusion. Very high and high cardiovascular risk patients underestimate severity of possible complications of their disease and necessity for emergency call, they are also not familiar with the first aid algorithm in emergency cases. To reduce prehospital delay hospital and out-patient clinic doctors have to regularly inform high-risk patients and their relatives about the ACS symptoms and methods of the first aid.

Key words: acute coronary syndrome, delay in seeking medical attention.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):141-148

Анализ факторов, влияющих на сроки поступления в стационар пациентов с острым коронарным синдромом (по данным исследования ЛИС — Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда)

М.Л. Гинзбург¹, Н.П. Кутишенко^{2,3*}, С.Ю. Марцевич^{2,3}, А.В. Фокина¹, Е.В. Даниэльс¹, А.В. Захарова²

¹ Люберецкая районная больница №2. 140006, Октябрьский проспект, д. 338

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

³ Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Цель. Изучить основные факторы, влияющие на сроки поступления в кардиологический стационар пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС).

Материал и методы. Изучение факторов, препятствующих своевременному обращению за медицинской помощью и госпитализацию, проводилось путем анонимного опроса. В исследовании приняли участие 363 пациента из них: женщин — 132 (37%), мужчин — 231 (63%), возраст — 63,2±12,3 года (24–89 лет).

Результаты. Основным поводом для вызова «03» послужил типичный болевой синдром (87% пациентов). У 52% пациентов болевой синдром возник впервые, у остальных — отмечалось изменение характера болевого синдрома. 28% пациентов не делали ничего, чтобы облегчить свое самочувствие, всего треть пациентов использовали нитраты короткого действия. Задержка вызова «03» чаще всего была связана с сомнением пациентов в необходимости вызова, нередко они продолжали надеяться, что все пройдет самостоятельно, отмечались нежелание беспокоить медицинский персонал, наличие домашних обстоятельств и т.д. Почти треть пациентов обратилась за медицинской помощью спустя час и более после развития болевого синдрома, половине пациентов на это потребовалось менее 40 мин. Женщины обращались за медицинской помощью позднее мужчин и реже принимали нитроглицерин. Наличие в анамнезе перенесенного острого инфаркта миокарда сокращало время вызова «03» и повышало частоту использования нитроглицерина до приезда «Скорой помощи», но корреляции были слабыми ($r \leq 0,25$).

Заключение. Пациенты с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском недооценивают тяжесть возможных осложнений заболевания, необходимость вызова бригады «Скорой помощи» и незнакомы с методами оказания первой помощи в неотложных состояниях. Без целенаправленной образовательной-профилактической работы врачей поликлиник и стационаров с такими пациентами и их родственниками трудно рассчитывать на сокращение сроков начала оказания специализированной высокотехнологичной помощи при ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, позднее обращение за медицинской помощью.

РФК 2012;8(2):141-148

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

Authors' information:

Moisei L. Ginzburg - PhD, MD, Head of Cardiology Department, Lyubertsy District Hospital №2

Natalia P. Kutishenko - PhD, MD, Head of Laboratory of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine; Professor of Chair of Evidence-based Medicine, I.M. Setchenov First Moscow State Medical University

Sergey Yu. Martsevich - PhD, MD, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, the same Center; Professor of Chair of Evidence-based Medicine, I.M. Setchenov First Moscow State Medical University

Anna V. Fokina - MD, Doctor of Cardiology Department, Lyubertsy District Hospital №2

Elena V. Daniels - MD, Doctor of the same Department

Alla V. Zaharova - PhD, MD, Researcher of Department of Preventive Pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Гинзбург Моисей Львович — к.м.н., зав. кардиологическим отделением Люберецкой районной больницы №2

Кутишенко Наталья Петровна — д.м.н., зав. лабораторией отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

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

Фокина Анна Валериановна — врач кардиологического

отделения Люберецкой районной больницы №2

Даниэльс Елена Викторовна — врач того же отделения

Захарова Алла Витальевна — к.м.н., н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Cardio-vascular diseases (CVD), namely ischemic heart disease (IHD) and cerebral stroke, are the leading causes of death in the world irrespective of economic level of a country [1]. CVD morbidity and mortality rates in Russia are still one of the highest in the world, so measures directed to their reduction are of great importance. Prehospital mortality makes the main contribution to mortality rate in Russia (about 80%) [2]. Fatal rhythm and conduction disorders, which more often emerge within the first hour after acute myocardial infarction (AMI) onset, are considered as the main prehospital death causes in these patients. Such symptoms as chest pain and shortness of breath for at least 15 minutes precede fatal arrhythmias in nearly 70% of the cases [3]. Apparently, well-timed medical assistance at origin of the disease would make it possible to decrease prehospital mortality rate significantly.

Nowadays time span from the onset of acute coronary syndrome (ACS) is one of the main factors determining treatment tactics. That is why reasons making a patient seek medical advice are of great interest [4]. Correct interpretation of pain syndrome (connection with heart disease), adequate assessment of case severity and health-seeking behaviour can significantly reduce terms of hospitalization [5]. At the disease onset patient can seek medical advice at once, or wait for a while evaluating an effect of intaken drugs or he can ask his relatives or friends for advice. So called prehospital period can be split into two time intervals: the first one is a time span between the symptoms onset and taking a patient's decision to make an emergency call (pain-to-call interval), the second one is a time span between the emergency call and hospital admission (call-to-hospital interval). At that, the first interval exceeds the second one, amounting to about 75% of the whole prehospital period [6]. For a wonder, this time span has been kept stable; in accordance to McGinn A. et al. data prehospital period time for patients with AMI has not significantly changed in the USA from 1987 to 2000 [7].

The time span between the symptoms onset and hospital admission exceeds 180 min even in economically developed countries with well-functioning healthcare system. At that, the essential component of this delay is a time span before emergency call - 120 ± 150 min, while a time span between emergency call and the first contact with medical workers (including ECG registration) usually takes 20 ± 30 min and transportation time – about 20 min [8].

Russian national priority project "Health" has demonstrated a large share of "late admitted" patients – 45.4% [9], which significantly limits widespread implementation of contemporary therapeutic strategies

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), а именно ишемическая болезнь сердца (ИБС) и мозговой инсульт являются ведущими причинами смерти во всем мире, вне зависимости от уровня экономического развития страны [1]. В России уровень заболеваемости и смертности от ССЗ остается одним из самых высоких в мире, поэтому реализация мероприятий по снижению этих показателей является важнейшей задачей нашего здравоохранения. Основной вклад в уровень смертности в России (около 80%) вносит смертность на догоспитальном этапе [2]. Известно, что основными причинами смерти пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) на догоспитальном этапе являются фатальные нарушения ритма и проводимости, наиболее часто возникающие в течение первого часа после появления симптомов заболевания. Примерно в 70% случаев фатальным аритмиям предшествуют такие симптомы, как боль в груди и нехватка воздуха длительностью не менее 15 мин [3]. Очевидно, что оказание своевременной медицинской помощи в самый ранний период заболевания позволило бы существенно снизить показатели догоспитальной смертности.

В настоящее время, когда выбор методов лечения при развитии острого коронарного синдрома (ОКС) во многом определяется временем, прошедшим от начала заболевания, все большее значение придается изучению причин, которые влияют на принятие пациентом решения обратиться за медицинской помощью [4]. Важное значение для сокращения сроков госпитализации имеют: правильная интерпретация болевого синдрома (связь с заболеванием сердца), адекватная оценка серьезности данного события и своевременное обращение за медицинской помощью [5]. При возникновении симптомов заболевания пациент может обратиться за медицинской помощью сразу, может некоторое время подождать, оценивая действие на симптомы заболевания принятых лекарственных средств, а может обратиться за советом, как поступить, к родственникам или знакомым. Так называемый догоспитальный этап принято делить на две части: первая часть – это время от начала симптомов заболевания до принятия пациентом решения о вызове «Скорой помощи», вторая часть – время между вызовом и поступлением пациента в специализированный стационар, при этом на первую часть приходится бóльшая доля (примерно 75%) от всего догоспитального этапа [6]. Этот временной интервал, как ни странно, остается достаточно стабильным, и, согласно данным McGinn A. et al., сроки от начала симптомов заболевания до поступления в стационар пациентов с ОИМ за период с 1987 по 2000 гг. в США существенно не изменились [7].

Даже в экономически благополучных странах с хорошо отлаженной системой здравоохранения временной интервал от начала симптомов до госпитализации составляет более 180 мин. При этом основным компонентом такой задержки продолжает оставаться время до обращения за ме-

for ACS patients in practice. Quite possibly this problem to a certain extent is determined by low patients' awareness of both their own health and emergency measures which must be undertaken at acute cardiovascular events development.

So, the problem of well-timed specialized high-technology medical care remains unsolved despite proven significance of reduction in time span between the symptoms onset and such medical care delivery on AML prognosis. Estimation of the disease outcomes in patients undergone AML on the territory of Lyubertsy district of Moscow region and administered to its hospitals in 2005-2007 generally demonstrated typical for our country in-hospital mortality rate [10, 11].

In the frame of the LIS study (Lyubertsy study of mortality rate in patients after AML) it was aimed to evaluate main factors influencing cardiovascular care unit admission time in ACS patients.

Material and methods

Anonymous questionnaire with specifically developed forms was conducted to evaluate the effect of the main factors interfering well-timed patient seek medical advice and hospital admission. These forms included 11 questions which reflected main reasons for emergency call and factors impacting on such a call delay. The main time spans were also estimated: pain-to-call and pain-to-hospital intervals. The form allowed obtaining information about primary measures undertaken by a patient to relieve the disease symptoms. All the ACS patients who had been admitted to Lyubertsy regional hospital №2 from April of 2010 to May of 2011 were enrolled into the study. The patients were requested to answer the questions from the form after complete pain syndrome relief and stabilization of their condition but not later than 48 hours after the hospital admission (Fig. 1).

Statistic analysis

Result analysis was made by the Statistica 6.0 for Windows program. Quantitative data are presented as mean values $M \pm \sigma$, qualitative variables are described by absolute and relative frequencies (percents).

Results

A total of 363 patients were enrolled into the study: 132 women (37%), 231 men (63%); aged 63.2 ± 12.3 years (24-89 years); 72 patients (20%) had a higher education, 92 (25%) - secondary education, 37 (10%) - incomplete secondary education, 101 (28%) - specialized secondary education and 61 patients (17%) haven't indicated their education level. 304 patients (84%) were taken to the hospital by ambulance cars, others were referred to the hospital from out-patient clinic or by district doctors

дицинской помощью — 120 ± 150 мин, тогда как время от вызова до первого контакта медиков с пациентом (включая регистрацию ЭКГ) обычно составляет 20 ± 30 мин, а время транспортировки — около 20 мин [8].

Результаты приоритетного национального проекта «Здоровье» обращают внимание на высокую долю «поздно поступивших» больных — 45,4% [9], что существенно ограничивает более широкое внедрение в практику современных стандартов оказания медицинской помощи больным с ОКС. Не исключено, что эта проблема в определенной степени обусловлена низкой информированностью самих пациентов как о своем здоровье, так и о неотложных мероприятиях, которые необходимо предпринять при развитии острых сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, несмотря на доказанную значимость сокращения времени между возникновением симптомов заболевания и сроками оказания специализированной высокотехнологичной медицинской помощи на прогноз ОИМ, проблема своевременного предоставления такой помощи остается далеко не решенной. Изучение исходов заболевания у больных, перенесших ОИМ на территории Люберецкого района Московской области и госпитализированных в его стационары в 2005-2007 гг., в целом продемонстрировало типичную для нашей страны картину смертности больных в условиях стационара (больничной летальности) [10, 11]. В рамках исследования ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших ОИМ) представлялось актуальным изучить основные факторы, влияющие на сроки поступления в кардиологический стационар пациентов с ОКС.

Материал и методы

Изучение влияния основных факторов, препятствующих своевременному обращению за медицинской помощью и последующей госпитализации, проводилось путем анонимного опроса с помощью специально разработанных анкет. В них были включены 11 вопросов, которые отражали основные причины обращения пациентов за специализированной медицинской помощью и причины, влиявшие на задержку вызова бригады «Скорой помощи». Также оценивались основные временные показатели: во-первых, от момента появления клинических симптомов заболевания до принятия пациентом решения обратиться за медицинской помощью, во-вторых, от момента появления симптомов заболевания до поступления в стационар. Анкета предусматривала получение информации, относившейся к основным мероприятиям, предпринимаемым пациентом для купирования симптомов заболевания. В исследовании приняли участие все пациенты с ОКС, поступившие в Люберецкую районную больницу №2 с апреля 2010 по май 2011 гг. Пациентам предлагалось ответить на вопросы анкеты после полного купирования болевого синдрома и стабилизации состояния, но не позднее 48-ми часов после поступления в стационар (рис. 1).

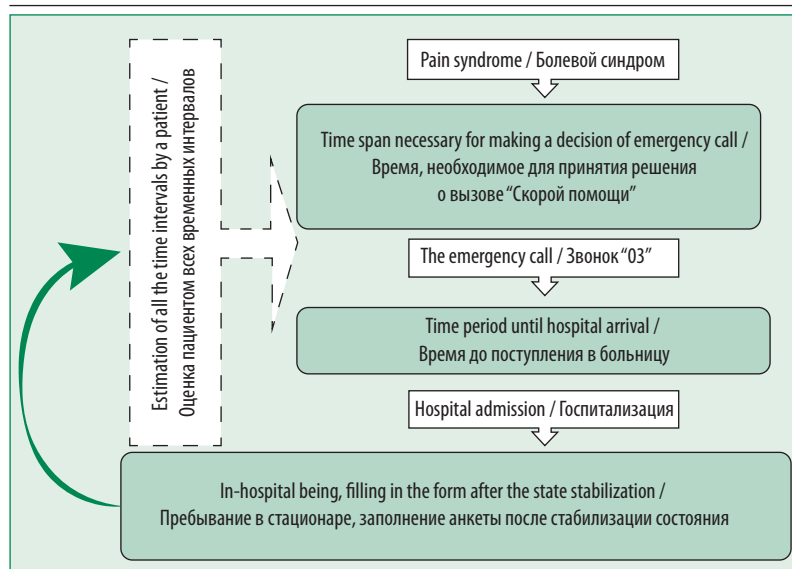


Figure 1. The study design

Рисунок 1. Схема исследования

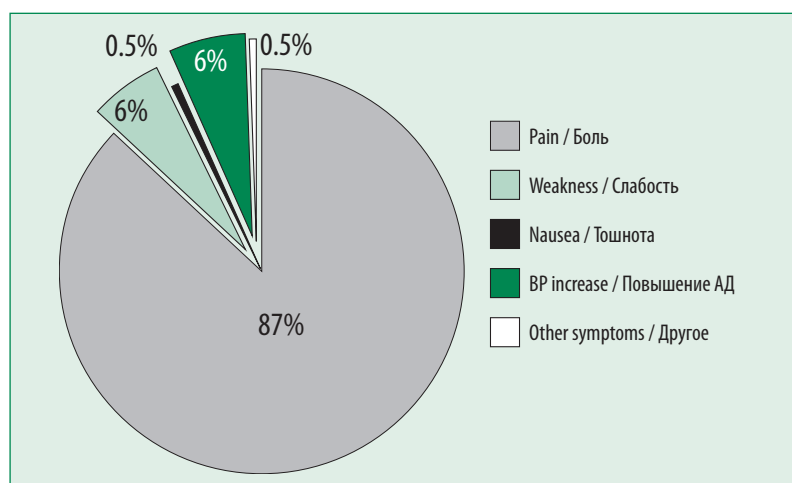


Figure 2. Reason for emergency call

Рисунок 2. Повод для вызова бригады скорой помощи

after his visit to the patient at home. Forms filled in by patients referred from out-patient clinics or admitted after district doctor home visit were not analyzed because of significant increase in prehospital delay time which could have taken from several hours to several days since the disease onset. More than half of the respondents (59%) had already called for emergency ambulance previously.

Typical pain syndrome, which often associates with weakness, dizziness, nausea, blood pressure changes, was the main reason for emergency call (87% of the patients); at that symptoms not associated with pain were rare (Fig. 2).

About half of the patients (52%) experienced the pain syndrome for the first time; the others had experienced chest pain before, but the reasons for emergency call in such cases were the changes in pain patterns: increase in pain attack duration (20%), in-

Статистический анализ

Анализ результатов опроса проводился в программе Statistica 6.0 for Windows, количественные данные представлены в виде средних значений $M \pm \sigma$, качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами).

Результаты

Всего в исследовании приняли участие 363 пациента из них: женщин — 132 (37%), мужчин — 231 (63%), средний возраст респондентов составил $63,2 \pm 12,3$ года (24–89 лет), высшее образование имели 72 (20%) пациента, неполное среднее — 37 (10%), среднее-специальное — 101 (28%) и среднее — 92 (25%) пациента, 61 (17%) пациент в анкетах не указали статус образования. В стационар бригадами «Скорой помощи» были доставлены 304 (84%) пациента, остальные пациенты поступили в стационар по направлению врача поликлиники, либо из дома после вызова участкового врача на дом. Анкеты пациентов, поступивших по направлению участкового врача, не вошли в окончательный анализ, поскольку сроки госпитализации в данном случае существенно увеличивались и могли составлять не только часы, но и дни от начала симптомов заболевания. Более половины опрошенных пациентов (59%) ранее уже обращались к услугам «Скорой помощи».

Основным поводом для вызова послужил типичный болевой синдром, часто сочетающийся со слабостью, головокружением, тошнотой, изменением артериального давления (87% пациентов), при этом не связанные с бо-

лью симптомы встречались достаточно редко (рис. 2).

Примерно у половины пациентов (52%) болевой синдром отмечался впервые, у остальных пациентов боли в груди отмечались и ранее, но причиной вызова бригады «Скорой помощи» послужило изменение характера болевого синдрома: увлечение его длительности (20%), интенсивности (17%), сочетание с другими симптомами, отсутствующими ранее (11%). На рис. 3 представлены основные мероприятия, которые предпринимали пациенты для снятия болевого синдрома, при этом около трети пациентов (28%) ничего не делали, чтобы облегчить свое самочувствие, всего треть пациентов использовали нитраты короткого действия. Следует обратить внимание, что довольно значительная доля пациентов по-прежнему предпочитает пользоваться в качестве неотложной помощи корвалолом, валидолом, анальгином или но-шпой.

В ходе проведенного опроса было установлено, что чаще всего задержка вызова бригады «Скорой помощи» про-

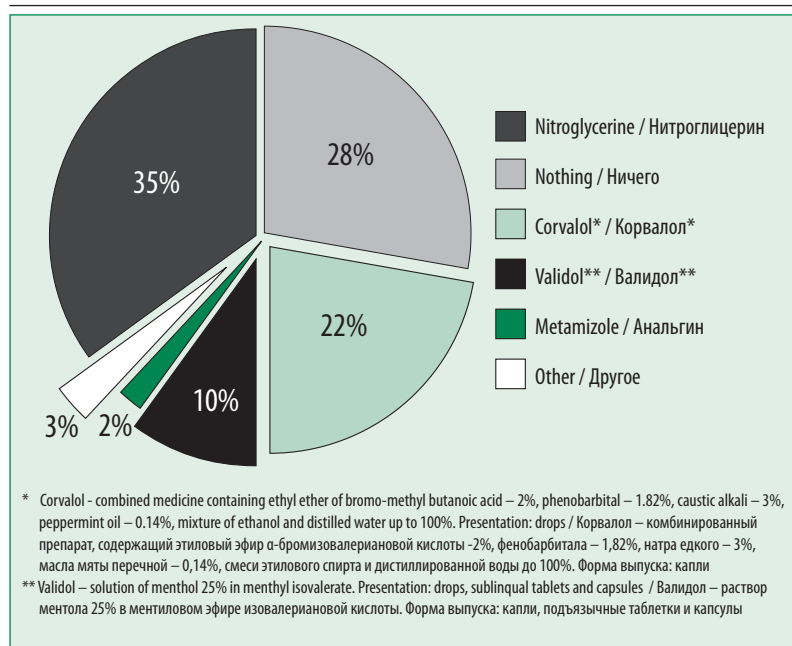


Figure 3. Self-determined measures for symptoms relief (n=346)
 Рисунок 3. Самостоятельные мероприятия для снятия симптомов заболевания (n=346)

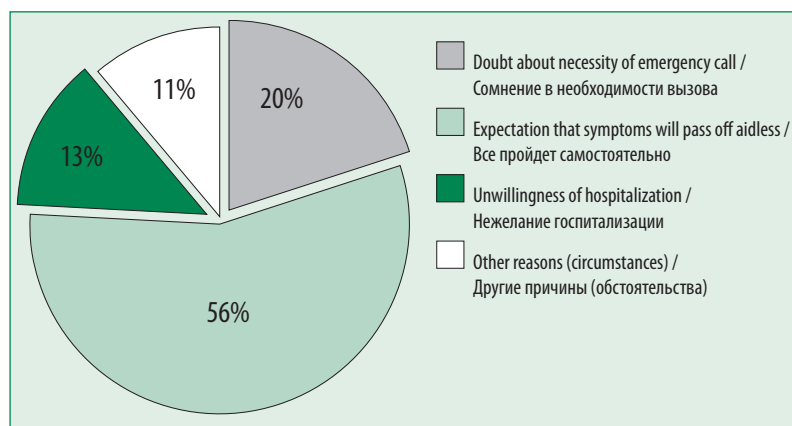


Figure 4. Reasons for delay in emergency call (answers of 70.6% of the respondents)
 Рисунок 4. Причины отсрочки вызова бригады «Скорой помощи» (ответ 70,6% респондентов)

tensity (17%) or combination with other symptoms which were absent previously (11%). Fig. 3 represents measures undertaken by the patients to treat the pain attack. About a third of the patients (28%) did nothing to relieve their ailment and only one third of the patients used short-acting nitrates. It should be noted that rather large share of patients still prefers to use corvalol (solution containing ethyl ether of bromo-methyl butanoic acid, phenobarbital and peppermint oil), validol (menthol and menthyl isovalerate), metamizole or drotaverine as the first aid medicines.

The inquiry has demonstrated that delay in patient seek medical advice was most often due to doubts about the necessity of emergency call; moreover patients ex-

исходила из-за сомнений в необходимости ее вызова, кроме того, пациенты продолжали надеяться, что, возможно, все пройдет самостоятельно и без вмешательства врача. Достаточно частой причиной, приводящей к откладыванию на более длительный срок вызова бригады «Скорой помощи», являлись боязнь госпитализации как таковой, нежелание беспокоить медицинский персонал или врача, наличие различных домашних обстоятельств, нежелание, чтобы о проблемах со здоровьем узнали на работе и т.д. (рис. 4).

Как правило, вызов бригады скорой помощи был сделан или самостоятельно или родственниками (82%), в остальных случаях это сделали соседи, знакомые, сослуживцы или посторонние люди. Данная работа не ставила перед собой задачу оценки объема и качества работы бригад «Скорой помощи», тем не менее, результаты анкетирования свидетельствовали о том, что «Скорая помощь» приезжала по вызову достаточно быстро (около 70% пациентов отметили, что время ожидания составило 10-30 мин). Половине пациентов на принятие решения о вызове «Скорой помощи» потребовалось менее 40 мин, однако почти треть пациентов обратилась за медицинской помощью спустя час и более после развития болевого синдрома, ставшего причиной госпитализации при ОКС (рис. 5).

Ответы пациентов, которые, безусловно, отражали их субъективное мнение о времени, прошедшем от появления симптомов/боли до поступления в стационар, представлены на рис. 6, только 26% опрошенных не смогли дать четкого ответа.

Женщины обращались за медицинской помощью позднее, чем мужчины, и реже принимали нитроглицерин для купирования болевого синдрома ($r \leq 0,25$). Наличие в анам-

незе перенесенного ОИМ ненамного уменьшало время вызова «03» и повышало частоту использования нитроглицерина до приезда «Скорой помощи», но все эти ассоциации были достаточно слабыми ($r \leq 0,25$).

Обсуждение

Как известно, формализованный опрос пациентов позволяет установить самые разнообразные факторы, влияющие на принятие пациентом решений, в том числе и медицинского характера: соблюдение рекомендаций врача, понимание необходимости вовлечения в лечебный процесс, знание последовательности мероприятий при неотложных состояниях и т.д. Данный подход позволяет также оценить общие знания населения о правильном поведении при раз-

pected that the symptoms would pass off aidless. Other rather often reasons for delayed emergency calls were also the follows: fear of hospitalization itself, unwillingness to disturb medical staff and doctors, various home circumstances, disinclination to inform employer about health problems and so on (Fig. 4).

As a rule, emergency call was made by a patient himself or his (her) relatives (82%), in other cases it was done by neighbours, friends, colleagues or third persons. This study was not aimed to evaluate the quality of emergency staff work, however results of questionnaire poll have demonstrated rather quick arrival of ambulance (in accordance to answers of 70% of the patients waiting period was about 10-30 minutes). It took less than 40 minutes to make a decision to call emergency for a half of the patients, however almost one third of the patients sought medical advice only after an hour or later since the pain attack onset (Fig. 5).

Fig. 6 shows patients' answers that were surely value judgements of time spans between the symptoms onset and hospital admission, and only 26% of the respondents could give no distinct answer.

Women sought medical attention at a later time than men and more seldom used nitroglycerin to relieve the pain syndrome ($r \leq 0.25$). Previous myocardial infarction slightly decreased pain-to-call interval and increased the frequency of nitroglycerin intake before ambulance arrival, but all these associations were rather weak ($r \leq 0.25$).

Discussion

Formalized patients inquiry makes it possible to establish various factors influencing decision-making in patients, including medical ones: compliance with doctor's recommendations, understanding of treatment necessity, awareness about measures sequence in emergency cases and so on. Such an approach also enables to evaluate general awareness of the population about correct behavior at cardiovascular events onset. That is why such studies are very important.

In accordance to previous research data prehospital delay in ACS patients is a serious problem all over the world: a large number of patients are admitted to the department of emergency cardiology late enough to perform most effective thrombolysis or percutaneous coronary intervention. It was shown that AMI patients with ST segment elevation are admitted to hospital faster than AMI patients without ST segment elevation or unstable angina, so as women and elderly patients - later than men and young patients [12-14]. Nguyen H.L. et al, having analyzed more than 40 medical articles devoted to this problem since 1960 to 2008, demonstrated the influence of the following factors on making a decision about emergency call after chest pain onset: so-

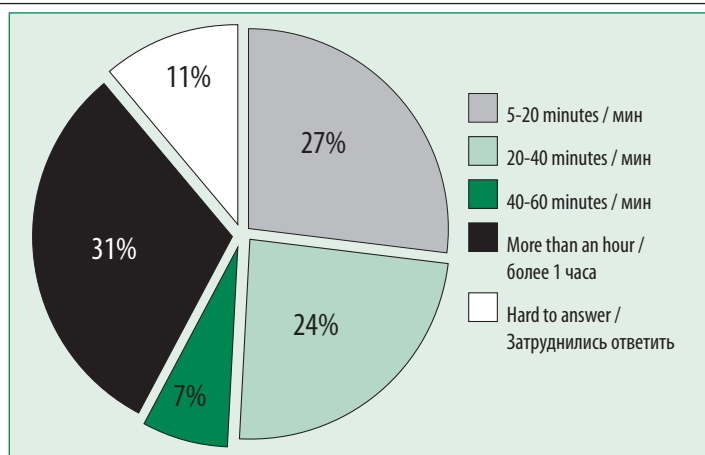


Figure 5. Time span between the symptoms onset and making a decision about necessity for emergency call

Рисунок 5. Время, прошедшее от начала симптомов, до решения вызвать бригаду «Скорой помощи»

витию сердечно-сосудистых событий. Все это делает проведение подобных исследований актуальным.

Ранее выполненные исследования показали, что затянутые сроки догоспитального этапа у пациентов с ОКС являются достаточно серьезной проблемой во всем мире: значительное количество пациентов поступают в отделения неотложной кардиологии в сроки, превышающие идеальное время для выполнения тромболитика или чрескожного коронарного вмешательства. Было показано, что больные ОИМ с подъемом сегмента ST поступают в стационар намного быстрее, чем больные ОИМ без подъема сегмента ST или нестабильной стенокардией, а женщины и пожилые пациенты — позднее мужчин и молодых пациентов [12-14]. Nguyen H.L. et al., проанализировав более 40 медицинских статей, посвященных этой проблеме и опубликованных с 1960 по 2008 гг, показали, что на решение о вызове «Скорой помощи» при развитии боевого синдрома в груди влияют социально-демографические факторы, острота клинических проявлений заболевания, наличие в анамнезе перенесенного ОИМ, а также определяемые половой принадлежностью контекстуальные характеристики [14].

Выявленные в результате проведенного нами опроса причины несвоевременного обращения за специализированной помощью пациентов с ОКС в Люберецком районе в целом совпадают с результатами проведенного несколькими годами ранее подобного исследования среди пациентов нескольких московских клиник, что только подтверждает актуальность и значимость обозначенной в данной статье проблемы. Тогда автором было показано, что задержка госпитализации происходила из-за отсутствия у пациентов информации относительно степени опасности основных симптомов заболевания и необходимости вызова бригады «Скорой помощи» при их возникновении, вследствие чего пациенты ошибочно полагали, что возможно улучшение самочувствия без вмешательства врача. Вследствие недооценки тяжести своего состояния пациенты отдавали приоритет «не-

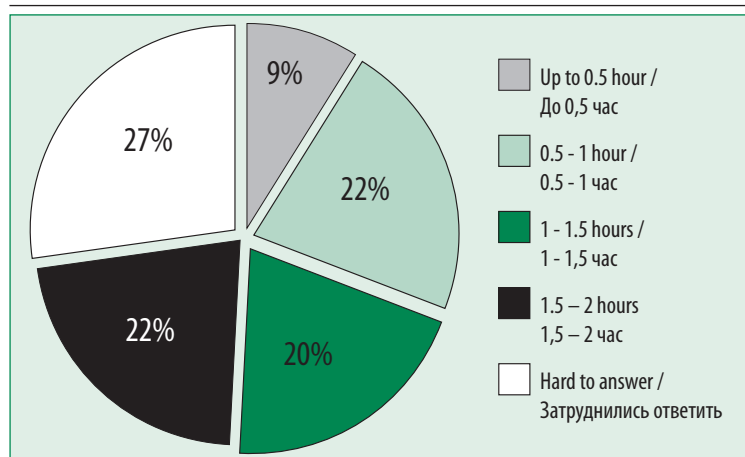


Figure 6. Time span between the symptoms onset and hospital admission

Рисунок 6. Время от появления симптомов болезни до госпитализации

cial and demographic factors, severity of the symptoms, previous AMI, sex-determined peculiarities [14].

Results of ACS patients inquiry conducted in Lyubertsy district are in line with results of a similar research which was performed in a number of Moscow clinics few years earlier. These results once again confirm the actuality and relevance of the problem denoted in this article. The author of that research demonstrated that prehospital delay was caused by patients' unawareness of the basic disease symptoms severity and necessity of emergency call at such symptoms onset; patients mistakenly believed that amelioration was possible without doctor's help. Due to underestimation of their state severity patients prioritized "urgent" domestic cares, they also noted the negative attitude to hospital conditions and were afraid of emotional feelings during hospitalization. It's worth noting that the author revealed increase in complicated outcomes after discharge from hospital in case of late admission [15]. Late seeking medical advice affects ACS management because of significant delay in specialized treatment [9, 16].

Previous works devoted to the LIS research paid attention to insufficient treatment of high-risk patients (who later on became the patients of coronary care units). Majority of patients with previously diagnosed IHD did not receive secondary prevention drugs such as antiplatelet agents and statins [17]. Present study has demonstrated one more fact: high-risk cardiovascular patients not only underestimate their condition but also do not know what to do in case of acute cardiovascular events onset. More than 15 years ago USA National Heart, Lung, and Blood Institution developed guidelines for doctors in accordance to which their patients with high-risk of AMI must have known clinical symptoms of this disease, order of necessary actions and importance of early emergency call in such a situation. In agreement with these recommendations doctors should regularly provide this information to their patients in form of instructions, reminders and published materials. Patient's relatives should also receive

отложным» домашним делам, отмечали негативное отношение к условиям стационара и излишне опасались моральных переживаний в процессе госпитализации. Следует обратить внимание, что автор в своем исследовании отметил увеличение количества осложненных исходов после выписки из стационара при позднем обращении за медицинской помощью. [15]. Несвоевременное обращение пациентов за медицинской помощью вносит свой существенный негативный вклад в проблему лечения ОКС, связанный с большой задержкой оказания пациентам специализированной помощи [9, 16].

В предыдущих работах, посвященных исследованию ЛИС, внимание читателей обращалось на вопросы недостаточно активного лечения пациентов с высоким риском ССО (эти пациенты стали пациентами кардиологического стационара). Большинство больных с ранее диагностированной ИБС не получали таких средств вторичной профилактики, как антиагреганты и статины [17]. Настоящее исследование позволило продемонстрировать еще один факт: пациенты с высоким риском ССО не только недооценивают свое состояние, но, как правило, не знают, как правильно действовать в случае возникновения острых сердечно-сосудистых событий. Национальным Институтом Сердца, Легких и Крови (National Heart, Lung, Blood Institution) США более 15-ти лет назад были разработаны рекомендации для врачей, в соответствии с которыми их пациенты с высоким риском возможного ОИМ обязаны твердо знать клиническую картину ОИМ, порядок мероприятий и влияние на прогноз быстрого вызова «Скорой помощи» в данной ситуации. В соответствии с рекомендациями такая информация должна регулярно предоставляться врачами своим пациентам в виде инструкций, напоминаний или в виде печатных материалов, такую же информацию должны получать и родственники пациента [18]. К сожалению, мероприятия по повышению знаний пациента о возможных ССО и регулярное консультирование не привели к уменьшению продолжительности догоспитального этапа, число вызовов «Скорой помощи» также не увеличилось, хотя существенным положительным результатом такой работы было увеличение количества пациен-

the same information [18]. Unfortunately these measures did not significantly impact on prehospital delay and did not increase emergency calls number; however they enlarged the amount of ACS patients who had taken acetylsalicylic acid by themselves [19]. So, search for effective methods, which could influence inertness in medical help seeking behavior and in such a way diminish duration of prehospital period in ACS patients, is still actual.

Conclusion

Patients at high and very high cardiovascular risk often underestimate severity of their disease, necessity of emergency call and are not familiar with algorithm of the first aid in emergency cases. To reduce prehospital delay doctors of hospitals and out-patient clinics must regularly inform high-risk patients and their relatives about the ACS symptoms and methods of the first aid.

тов, самостоятельно принявших аспирин при ОКС [19]. Таким образом, поиски эффективных методов, способных преодолеть определенную инертность в поведении пациента и тем самым уменьшить сроки догоспитального этапа при ОКС, несколько не утратили своей актуальности.

Заключение

Пациенты с высоким и очень высоким риском ССО часто недооценивают опасность заболевания, необходимость вызова бригады «Скорой помощи» и незнакомы с методами оказания первой помощи в неотложных состояниях. Без целенаправленной образовательной-профилактической работы врачей поликлиник и стационаров с пациентами, имеющими высокий или очень высокий риск ССО, без усиления просветительской работы и повышения информированности больных и их родственников о методах первой помощи трудно рассчитывать на сокращение сроков до начала оказания специализированной высокотехнологичной помощи при ОКС.

References / Литература

1. The maladies of affluence; Globalisation and health. (chronic illnesses in developing countries). The Economist; August 11, 2007. Available at: <http://www.highbeam.com/doc/1G1-167393641.html>. Date of access: 03/25/2012.
2. Boytsov S.A., Ipatov P.V., Krotov A.V. Mortality and mortality from diseases of the circulatory system, the relevance of first aid to reduce it. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2007; 6(4): 86-95. Russian (Бойцов С.А., Ипатов П.В., Кротов А.В. Смертность и летальность от болезней системы кровообращения, актуальность развития первой помощи для ее снижения. *Кардиоваскулярная Терapiя и Профилактика* 2007; 6(4): 86-95).
3. Noris R. Circumstances of out of hospital cardiac arrest in heart disease. *Heart* 2005; 91: 1537-1540.
4. National guidelines for diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation of ECG. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2007; 6(8) suppl 1: 1-46. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. *Кардиоваскулярная Терapiя и Профилактика* 2007; 6(8) приложение 1: 1-46).
5. Horne R, James D, Petrie K et al. Patients' interpretation of symptoms as a cause of delay in reaching hospital during acute myocardial infarction. *Heart* 2000; 83: 388-393.
6. Mozer D, Kimble L, Alberts M et al. Reducing delay in seeking treatment by patients with acute coronary syndrome and stroke: a scientific statement from the American Council on cardiovascular nursing and stroke council. *Circulation* 2006; 114: 168-182.
7. McGinn A, Rosamond W, Goff D. Trends in prehospital delay time and use of emergency medical services for acute myocardial infarction: experience in 4 US communities from 1987-2000. *American Heart Journal* 2005; 150: 392-400.
8. Kalla K., Christ G., Karnik R. et al. Implementation of Guidelines Improves the Standard of Care. The-Viennese Registry on Reperfusion Strategies in ST-Elevation Myocardial Infarction (Vienna STEMI Registry). *Circulation* 2006; 113:2398-2405.
9. Boytsov SA, Krivosos OV, Oshchepkova EV. Evaluating the effectiveness of the implementation of measures aimed at reducing deaths from cardiovascular disease in the regions included in the program in 2008, according to the monitoring of the Health Ministry of Russia and the Register of ACS during the period from 01.01.2009 to 31.01.2009. Available at: <http://www.cardioweb.ru/files/any/news/1.doc>. Date of access: 03/25/2012. Russian (Бойцов С.А., Кривонос О.В., Ощепкова Е.В. Оценка эффективности реализации мероприятий, направленных на снижение смертности от сосудистых заболеваний в регионах, включенных в программу в 2008 году, по данным мониторинга Минздравсоцразвития России и Регистра ОКС за период с 01.01.2009 по 31.01.2009. Доступно на: <http://www.cardioweb.ru/files/any/news/1.doc>. Дата доступа: 25.03.2012)
10. Oshchepkova EV. Cardiovascular disease mortality of population in Russian Federation in 2001-2006 and ways of its lowering. *Kardiologiya*. 2009;49(2):67-72. Russian (Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и пути по ее снижению. *Кардиология* 2009; 49(2): 267-72).
11. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P., et al. Lubertsy study on mortality in patients with acute myocardial infarction. The first results of the «LIS» study. *Klinitsist* 2001; (1): 24-27. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Люберецкое исследование по изучению смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Первые результаты исследования «ЛИС». *Клиницист* 2001; (1): 24-27).
12. Goldberg RJ, Spencer FA, Fox KA at al. Prehospital Delay in Patients With Acute Coronary Syndromes (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE]). *Am J Cardiol* 2009;103(5):598-603.
13. Waller CG. Understanding Prehospital Delay Behavior in Acute Myocardial Infarction in Women. *Critical Pathways in Cardiology. Journal of Evidence-Based Medicine* 2006; 5 (4): 228-234.
14. Nguyen HL, Saczynski JS, Gore JM, Goldberg RJ. Age and sex differences in duration of prehospital delay in patients with acute myocardial infarction: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3(1): 82-92.
15. Bulakhova I.Iu. Effect of delayed application for medical help on the clinical course of myocardial infarction. *Klin Med (Mosk)* 2009;87(4):63-7. Russian (Булахова И.Ю. Влияние позднего обращения за медицинской помощью больных инфарктом миокарда на своевременность госпитализации и течение заболевания. *Клиническая медицина* 2009; 4: 63-67).
16. Kosmacheva E.D., Pozdnyakova O.A., Kruberg L.K. et al. The first results of the register of acute coronary syndromes in the Krasnodar region. *Aterotromboz* 2010; (1): 109-114. Russian (Космачева Е.Д., Позднякова О.А., Круберг Л.К. и др. Первые результаты регистра острых коронарных синдромов в Краснодарском крае. *Атеротромбоз* 2010; (1): 109-114).
17. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P. et al. Investigation of LIS (Lubertsy mortality study of patients with acute myocardial infarction): a portrait of the sick. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2011; 10(6): 89-93. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П. и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. *Кардиоваскулярная Терapiя и Профилактика* 2011; 10(6): 89-93).
18. Dracup K, Alonzo AA, Atkins JM at al. The physician's role in minimizing prehospital delay in patients at high risk for acute myocardial infarction: recommendations from the National Heart Attack Alert Program. Working Group on Educational Strategies To Prevent Prehospital Delay in Patients at High Risk for Acute Myocardial Infarction. *Ann Intern Med* 1997;126(8):645-51.
19. Dracup K, McKinley S, Riegel B. at al. A Randomized Clinical Trial to Reduce Patient Prehospital Delay to Treatment in Acute Coronary Syndrome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 524-532.

Received/Поступила 24.01.2012
Accepted/Принята в печать 27.01.2012

СРАВНЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОРИГИНАЛЬНОГО И ВОСПРОИЗВЕДЕННОГО ЭНАЛАПРИЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЛИЦ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

О.П. Боброва^{1,2*}, М.М. Петрова¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярск, ул.П. Железняк, д. 1

² Красноярский краевой госпиталь для ветеранов войн. 660062, Красноярск, ул. Вильского, д. 11

Сравнение фармакокинетических и фармакодинамических показателей оригинального и воспроизведенного эналаприла при лечении артериальной гипертонии у лиц старческого возраста

О.П. Боброва^{1,2*}, М.М. Петрова¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярск, ул.П. Железняк, д. 1

² Красноярский краевой госпиталь для ветеранов войн. 660062, Красноярск, ул. Вильского, д. 11

Цель. Изучить фармакокинетические, фармакодинамические и фармакоэкономические показатели оригинального и дженерического эналаприлов у пациентов старческого возраста с артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В открытое рандомизированное сравнительное исследование включено 40 больных АГ в возрасте 75–90 лет. Пациенты были рандомизированы на две группы. Больные группы 1 получали дженерический эналаприл, пациенты группы 2 — оригинальный эналаприл в составе комплексной терапии. Фармакокинетические исследования оригинального и воспроизведенного эналаприла проводили при разовом назначении препарата с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. Фармакодинамический контроль проводили при разовом применении и через 2, 4 нед терапии оригинальным и воспроизведенным эналаприлом. Фармакоэкономическая оценка антигипертензивных препаратов была проведена на основе метода минимизации затрат.

Результаты. Доза оригинального эналаприла, необходимая для достижения целевого артериального давления (АД), составила 10 мг/сут в составе двухкомпонентной терапии, воспроизведенного эналаприла — 20 мг/сут в составе трех- или четырехкомпонентной терапии. Оба препарата показали приемлемый профиль безопасности.

Выявлено различие фармакокинетических параметров оригинального и дженерического эналаприлов: площадь под фармакокинетической кривой — 204,14 (202,25–206,05) и 136,23 (134,17–137,65) нг·ч/мл, соответственно; время удержания препарата в плазме крови — 5,42 (5,26–5,76) и 4,88 (4,86–4,94) ч, соответственно; $p < 0,001$. Отмечено более устойчивое антигипертензивное действие оригинального эналаприла в течение суток после однократного приема по сравнению с дженерическим эналаприлом: отношение конечного и пикового эффектов для систолического АД 78,67% (47,61–91,35%) и 44,96% (32,44–55,49%), соответственно, $p < 0,01$. Среднесуточные затраты на лечение одного больного комбинацией, включающей дженерический эналаприл, составили 15,91 руб, а оригинальный эналаприл — 13,78 руб.

Заключение. Оригинальный и воспроизведенный эналаприл имеют фармакокинетические, фармакодинамические и фармакоэкономические различия.

Ключевые слова: фармакокинетика, фармакодинамика, фармакоэкономический анализ, эналаприл.

РФК 2012;8(2):149–153

Comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of the original and generic enalapril in the elderly patients with arterial hypertension

O.P. Bobrova^{1,2*}, M.M. Petrova¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voino-Yasenevsky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Novosibirsk, 660022 Russia

² Krasnoyarsk Regional Hospital for War Veterans. Vil'skogo ul. 11, Krasnoyarsk, 660062 Russia

Aim. To study the pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacoeconomic parameters of the original and generic enalapril in the treatment of the elderly patients with hypertension (HT).

Material and Methods. Patients ($n=40$) 75–90 years with HT were included in the open randomized comparative study. Patients were randomized into two groups. Patients of the group 1 received generic enalapril, patients of the group 2 — the original enalapril consisting of combined therapy. Pharmacokinetic single-dose study of original and generic enalapril were carried out with high-performance liquid chromatography. Pharmacodynamic study was carried out in single-dose administration as well as after 2 and 4 weeks of treatment with original and generic enalapril. Pharmacoeconomic evaluation of antihypertensive drugs was carried out on the basis of cost minimization analysis.

Results. Original enalapril dose necessary to achieve the target blood pressure (BP) was 10 mg/day as a part of two-component therapy. This for generic enalapril was 20 mg/day consisting of three- or four-component therapy. Both drugs have shown an acceptable safety profile. Pharmacokinetic differences were revealed between original and generic enalapril: area under pharmacokinetic curve 204.14 (202.25–206.05) vs 136.23 (134.17–137.65) ng·h/ml, respectively; time of the drug retention in the blood plasma 5.42 (5.26–5.76) vs 4.88 (4.86–4.94) hours, respectively; $p < 0.001$. Original enalapril demonstrated more stable 24-hour antihypertensive effect in once daily administration in comparison with this in generic enalapril: trough/peak ratio 78.67% (47.61–91.35%) vs 44.96% (32.44–55.49%), respectively, $p < 0.01$. The average daily cost of combined therapy containing generic enalapril was 15.91 rubles per patient, while this in combined therapy containing original enalapril — 13.78 rubles per patient.

Conclusion. Medicines on the basis of original and generic enalapril have pharmacokinetic, pharmacodynamic and pharmacoeconomic differences.

Key words: pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacoeconomic analysis, enalapril.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):149–153

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): BOP_351971@mail.ru

Введение

Прогрессирующее старение населения — одна из наиболее существенных проблем демографических процессов современного мира [1]. Высокая распространенность артериальной гипертонии (АГ) у лиц пожи-

лого и старческого возраста, низкая эффективность лечения определяют актуальность индивидуализации подходов к лечению АГ. Наличие ассоциированных клинических состояний при АГ у лиц старческого возраста определяет использование ингибиторов АПФ. В настоящее время особенностью российского рынка ингибиторов АПФ является большое количество препаратов-дженериков. Наличие такого огромного числа препаратов делает выбор врача затруднительным при их назначении [2]. Необходимо учитывать, что большинство исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов, как правило, проводятся на здоровых добровольцах без учета влияния на па-

Сведения об авторах:

Боброва Ольга Петровна — ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Красноярский ГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого; клинический фармаколог Красноярского краевого госпиталя для ветеранов войн

Петрова Марина Михайловна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни, Красноярский ГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого

параметры фармакокинетики функционального состояния элиминирующих органов, сопутствующей патологии, возраста и т.д. [3]. Все вышеперечисленное создает условия для различной эффективности и безопасности лекарственных препаратов у лиц старческого возраста.

Цель работы: изучение фармакокинетических, фармакодинамических и фармакоэкономических показателей оригинального эналаприла (Ренитек; MSD, Нидерланды) и дженерического эналаприла (Эналаприл; Хемофарм, Сербия) у пациентов старческого возраста с АГ.

Материалы и методы

Критерии включения: пациенты в возрасте 75–90 лет, имеющие АГ.

Критерии не включения:

- симптоматические АГ; острое нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда за предшествующие 6 месяцев; стенокардия 3–4 ФК; хроническая сердечная недостаточность 3–4 ФК по NYHA; нарушения ритма сердца, требующие постоянной антиаритмической терапии; нарушения проводимости (AV блокада 2–3 степени, синдром слабости синусового узла, синдром преждевременного возбуждения желудочков, синдром удлиненного интервала QT, синоатриальная блокада 2–3 степени, двухпучковые и трехпучковые блокады ножек пучка Гиса, полные блокады одной из ножек пучка Гиса); заболевания сердца некоронарного происхождения; клинически значимые нарушения периферического артериального кровообращения;

- повышение активности печеночных трансаминаз выше 3 норм; креатинин сыворотки выше 3 мг/дл; системные заболевания соединительной ткани; острые инфекционные заболевания; ангионевротический отек в анамнезе; хроническая обструктивная болезнь легких 3–4 ст., бронхиальная астма; двусторонний стеноз почечных артерий; наличие единственной почки.

В открытое рандомизированное сравнительное исследование включено 40 пациентов. От каждого участника исследования было получено письменное информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Больные были рандомизированы методом конвертов на две группы последовательного назначения оригинального и воспроизведенного препаратов. Пациенты группы 1 (n=20) после семидневного отмывочного периода получали дженерический эналаприл (Эналаприл; Хемофарм, Сербия), группа 2 (n=20) — оригинальный эналаприл (Ренитек; MSD, Нидерланды) на фоне стандартной терапии (все пациенты получали бисопролол 5 мг/сут по поводу ИБС). При недостаточном гипотензивном эффекте через 2 нед, согласно протоколу, до-

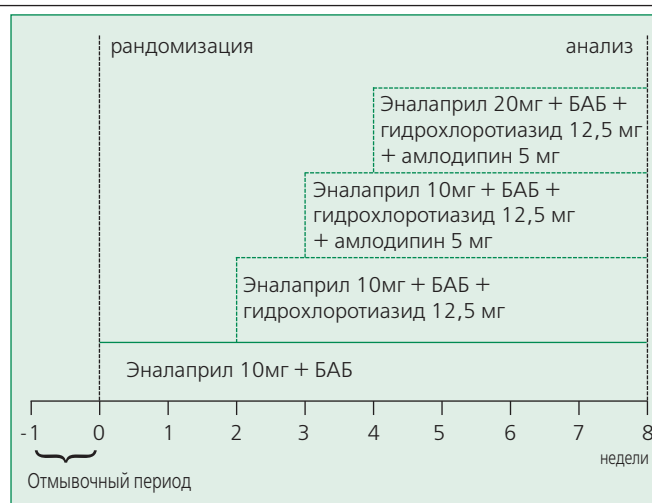


Рис. 1. Схема назначения препаратов в каждой группе

бавляли гидрохлортиазид 12,5 мг, а через 3 нед — амлодипин 5 мг/сут, через 4 нед — увеличивали суточную дозу эналаприла до 20 мг в составе комбинированной терапии. Изучение фармакокинетики эналаприла малеата и эналаприлата на фоне стандартной терапии было возможным из-за отсутствия фармакокинетических взаимодействий у ингибиторов АПФ. Согласно протоколу исследования больные получали эналаприл утром в виде таблеток по 10 мг.

Фармакокинетические исследования проводились через 1, 2, 4, 6, 8, 11, 24 ч после однократного приема препаратов эналаприла в дозе 10 мг. Определение эналаприла малеата и эналаприлата осуществляли методом хроматографической масс-спектрометрии на приборе Agilent Technologies 1200 с масс-селективным детектором методом внутреннего стандарта с определением основных фармакокинетических параметров.

Контроль АД проводился врачом-исследователем с помощью аппарата для измерения АД LD 70 (Little Doctor, Сингапур) при однократном назначении эналаприла и через 2, 4 нед терапии (утром, до приема очередной дозы препарата) в положении больного сидя и после 5-минутного отдыха. Для оценки эффективности гипотензивного действия эналаприла проводили измерение уровня АД в тех же временных точках, в которых проводился отбор проб крови для изучения фармакокинетики. С целью мониторингирования гипотензивного эффекта в течение суток применялся расчет показателя Т/Р (trough/peak ratio) — отношение конечного к пиковому эффекту снижения АД, т.е. отношение величины снижения АД перед очередным приемом лекарства (обычно через 24 ч после однократного приема препарата) к максимальному снижению АД в течение суток. Показатель отражает устойчивость антигипертензивного действия в течение суток при однократном приеме. Величина показателя меньше 50% означает, что препарат не обладает суточным (по длительности) эффектом

при однократном приеме и его надо принимать несколько раз в день [4].

Всем пациентам было проведено стандартное клинико-лабораторное обследование. Функциональное состояние почек оценивали по уровню клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Гаулта. Уровни холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты, билирубина, печеночных аминотрансфераз, общего белка, глюкозы, калия и натрия в крови определяли исходно и через 4 нед терапии каждым ингибитором АПФ.

Фармакоэкономическая оценка антигипертензивных препаратов была проведена на основе метода минимизации затрат. Для анализа методом минимизации затрат в данной работе была принята одинаковая способность гипотензивных препаратов снижать АД менее 140/90 мм рт. ст. в составе комбинированной терапии. В процессе исследования была определена средняя доза эналаприла в составе комбинированной терапии, обеспечивающая снижение АД. Причем дозы антагонистов кальция и бета-адреноблокаторов не различались в группах сравнения. Стоимость суточной дозы эналаприлов рассчитывалась по следующей формуле: $Z \text{ сут.} = (Z \text{ уп.} \times D \text{ сут.}) / (N \text{ табл.} \times N \text{ мг})$, где $Z \text{ уп.}$ — стоимость упаковки препарата; $N \text{ табл.}$ — количество таблеток в упаковке; $N \text{ мг}$ — количество мг в 1 таблетке; $D \text{ сут.}$ — доза препарата, мг/сутки.

Для статистической обработки данных использовали статистический пакет SPSS v.12. Применяли стандартные методы описательной статистики, рассчитывались медианы (Me) и интерквартильный размах (25% и 75% процентилей) с поправкой Манна-Уитни; для проверки нулевой гипотезы использовали непараметрический ранговый критерий Вилкоксона. Для сравнения категориальных переменных использовали критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Данные рандомизации, представленные в табл. 1, свидетельствуют об отсутствии достоверных различий между сравниваемыми группами больных.

Больные, включенные в исследование, характеризовались длительным анамнезом АГ, имели высокие цифры пульсового АД и множественную сопутствующую патологию, а также ассоциированные клинические состояния, что предопределяло наличие у этих больных очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (табл. 1).

Все пациенты имели хроническую почечную недостаточность с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ; $K/DOQI$, 2002) [5] по уровню расчетных показателей клиренса креатинина с использованием формулы Кокрофта-Гаулта.

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых больных АГ

Параметры	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)
Средний возраст, годы	84 (82–86)	84,5 (78–87)
Длительность АГ, годы	20 (15,3–25)	26,5 (13,5–29)
Мужчины, количество, n (%)	11 (55)	10 (50)
Женщины, количество, n (%)	9 (45)	10 (50)
СДАГ, n (%)	11 (55)	12 (60)
ИСАГ, n (%)	9 (45)	8 (40)
ИМТ, кг / м ²	26,86 (26,49–27,97)	26,53 (25,98–27,23)
Клиренс креатинина, мл/мин	49,55 (44,48–53,2)	46,14 (37–57,25)
Гиперхолестеринемия, n (%)	7 (35)	10 (50)
САД, мм рт. ст.	160 (158–165)	159 (156–160)
ДАД, мм рт. ст.	100 (80–105)	95 (85–100)
ПАД, мм рт. ст.	58 (55–85)	64,5 (59,3–75)
Табакокурение, n (%)	6 (30)	5 (25)
Семейный анамнез по АГ, n (%)	9 (45)	10 (50)
Наличие СД 2 типа, n (%)	5 (25)	7 (35)
Наличие ИБС, n (%)	20 (100)	20 (100)
Перенесенный ИМ, n (%)	5 (25)	6 (30)
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (5)	2 (10)
ХСН 2 ФК по NYHA, n (%)	15 (75)	12 (60)
ХСН 3 ФК по NYHA, n (%)	5 (25)	8 (40)

Для всех показателей $p > 0,05$; ДАД — диастолическое артериальное давление, ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, СДАГ — систола-диастолическая артериальная гипертензия, ПАД — пульсовое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ИМ — инфаркт миокарда; СД — сахарный диабет; ХСН — хроническая сердечная недостаточность. Для анализа качественных характеристик использовался критерий χ^2 . Данные представлены в виде Me (25%–75%) или n (%); p — U Манна-Уитни

Пациенты обеих групп не имели статистически достоверных различий по морфофункциональным показателям, характеризующим состояние сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и главных органов элиминации (печень, почки). По результатам лабораторных показателей сахара венозной крови, уровня мочевой кислоты, общего билирубина, печеночных ферментов, общего белка, электролитов крови и липидного профиля между группами сравнения статистически достоверных различий также не было.

По результатам исследования были получены статистически значимые различия фармакокинетических параметров эналаприла малеата и эналаприлата в исследуемых группах (табл. 2).

При проведении расчета Т/Р коэффициента при равном назначении эналаприла и через 2 нед после приема (для исключения эффекта первой дозы) в группе 2 уровень АД в течение суток менее вариабельный (табл. 3).

Анализ данных, проведенный через 4 нед лечения и проспективного наблюдения, показал, что назначе-

Таблица 2. Усредненные фармакокинетические параметры эналаприла малеата и эналаприлата при разовом приеме эналаприла в дозе 10 мг

Параметры	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)
Эналаприла малеат		
С _{max} , нг/мл	21,72 (18,99–27,08)	33,94 (30,83–39,54)*
T _{max} , час	1,99 (1,93–1,98)	1,97 (1,97–2,08)*
AUC, нгч / мл	136,23 (134,17–137,65)	204,14 (202,25–206,05)***
MRT, час	4,88 (4,86–4,94)	5,42 (5,26–5,76)***
Эналаприлат		
С _{max} нг/мл	18,44 (17,81–19,02)	29,13 (28,91–29,85)***
T _{max} , час	5,9 (5,9–5,9)	5,95 (5,94–5,97)**
AUC, нгч / мл	64,1 (62,38–66,1)	283,83 (282,96–283,95)***
MRT, час	3,85 (3,75–3,89)	8,35 (8,3–8,5)***
В таблице указаны значимые различия усредненных результатов фармакокинетического исследования между группами сравнения при разовом приеме эналаприла p – U Манна-Уитни. * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы. Данные представлены в виде Me (25%–75%). С _{max} – максимальная пиковая концентрация, T _{max} – время достижения максимальной пиковой концентрации, AUC – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время», MRT – время удержания препарата в плазме крови		

ние комбинированной антигипертензивной терапии позволило достичь целевых величин АД у всех больных АГ старше 75 лет в обеих группах (табл. 4).

Достижение целевых значений АД в группе 1 отмечено на фоне четырехкомпонентной схемы антигипертензивной терапии (эналаприл 20 мг/сут + бета-адреноблокатор + антагонист кальция + диуретик) у 15

(75%) пациентов, а трехкомпонентной (эналаприл 20 мг/сут + бета-адреноблокатор + диуретик) – у 5 (25%) пациентов. В то же время в группе 2 при двухкомпонентной терапии (эналаприл 10 мг/сут + бета-адреноблокатор) целевых цифр АД достигли 15 (75%) больных, а при трех- и четырехкомпонентной – 2 (10%) и 3 (15%) больных соответственно.

Анализ данных, проведенный через 4 нед лечения, показал, что на фоне терапии в обеих сравниваемых группах отмечено отсутствие значимого изменения показателей углеводного, липидного и электролитного обмена за время исследования. Через 4 нед комбинированной терапии с включением препаратов эналаприла как в группе 1 [49,55 (44,5–53,2) против 49,87 (45,85–53,31) мл/мин; p = 0,073], так и в группе 2 [46,14 (37,06–57,5) против 47,73 (38,07–54,87) мл/мин; p = 0,179] значимых изменений уровня СКФ по сравнению с исходными значениями не выявлено.

Сравнительная оценка частоты побочных эффектов в сравниваемых группах не показала значимых различий между группами сравнения. Побочные эффекты были незначительно выраженными и не потребовали отмены препаратов (табл. 5).

При проведении фармакоэкономического анализа методом минимизации затрат было показано, что среди вариантов комбинированной терапии с использованием свободных комбинаций лекарственных средств наименьшей стоимостью обладала схема с включением оригинального эналаприла (табл. 6).

Обсуждение

Полученные статистически значимые различия основных фармакокинетических параметров эналаприла малеата и эналаприлата для оригинального и вос-

Таблица 3. Динамика коэффициента Т/Р за время наблюдения в исследуемых группах больных

Параметр	Группа 1 (n=20)		Группа 2 (n=20)	
	Однократный прием	Через 2 нед терапии	Однократный прием	Через 2 нед терапии
САД, %	44,96 (32,44–55,49)	46,43(38,13–60)	78,67(47,61–91,35)**	59,41(44,38–95)
ДАД, %	45(25,42–54,75)	30,29(8,48–50)	52,48(38,96–57,85)	56,93(42,86–100)**
ПАД, %	53,64(50–58,54)	36,43(17–66,67)	69,05(50–89,03)*	57,5(47,11–70,24)*
В таблице указаны значимые и незначимые различия Т/Р в группах сравнения, где ДАД – диастолическое АД; ПАД – пульсовое АД; САД – систолическое АД; данные представлены в виде Me (25%–75%). p – U Манна-Уитни. * p<0,05; ** p<0,01 по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы				

Таблица 4. Динамика показателей артериального давления в группах сравнения на фоне комбинированной терапии в течение 4 нед

Параметр	Группа 1 (n=20)		Группа 2 (n=20)	
	Исходно	Через 4 нед терапии	Исходно	Через 4 нед терапии
САД, мм рт.ст.	160 (158–165)	130 (127–130)***	159 (156–160)	133 (131,5–4,5)***
ДАД, мм рт.ст.	100 (80–105)	75 (70–80)**	95 (85–100)	80 (75–80,5)***
ПАД, мм рт.ст.	58 (55–85)	54,5 (50–60)**	64,5 (59,3–75)	54 (51–59)**
p – критерий Вилкоксона. ** p<0,01; *** p<0,001 по сравнению с исходным значением той же группы				

Таблица 5. Частота развития побочных эффектов исследуемых препаратов

Побочные эффекты	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=20)
Кашель, n (%)	1 (5)	0
Эффект первой дозы (гипотония), n (%)	0	1 (5)
Всего, n (%)	1 (5)	1 (5)
Для анализа качественных характеристик использовался критерий χ^2 , p – 1,000 для всех показателей		

Таблица 6. Сравнение схем лечения оригинальным и воспроизведенным эналаприлами

Варианты лечения	Комбинированная терапия с использованием оригинального эналаприла	Комбинированная терапия с использованием дженерического эналаприла
Средняя доза эналаприла, мг	10	20
Цена эквивалентной суточной дозы эналаприла в составе свободных комбинаций лекарственных средств, руб	6,54	7,25
Затраты на комбинированную терапию 1 пациента в течение 4 нед, руб	385,93	445,34
Среднесуточные затраты на комбинированную терапию 1 пациента, руб	13,78	15,91

произведенного препаратов предопределяют различную терапевтическую эффективность, что необходимо учитывать при проведении фармакотерапии. Для достижения целевого АД через 4 нед терапии необходимо назначение двухкомпонентной схемы при использовании оригинального эналаприла (MSD) в суточной дозе 10 мг и трех-, четырехкомпонентной схемы при использовании дженерического эналаприла (Хемофарм) в суточной дозе 20 мг. Данные результаты также подтверждаются результатами других исследований, показывающих преимущества использования оригинального эналаприла над дженерическими аналогами [6].

Значения суточной вариабельности Т/Р при применении препаратов свидетельствуют о возможности использования однократного суточного дозирования оригинального эналаприла в составе двухкомпонентной схемы терапии в данном возрастном периоде, чего нельзя сказать о воспроизведенном препарате, для которого должен быть соблюден двукратный режим дозирования в составе трех- или четырехкомпонентной схемы. Необходимо указать, что по безопасности терапии вышеназванные препараты не имели статистически достоверных различий. По результатам фармакоэкономического анализа оригинальный препарат оказался клинически более эффективным и наименее затратным у лиц старческого возраста, что также согласуется с данными других исследователей [7]. Учитывая короткий срок наблюдения, можно говорить только о влиянии препаратов на суррогатные точки за счет гипотензивного эффекта, и нельзя говорить об оценке их действия на конечные точки за счет известных органопротективных эффектов. Полученные результаты фармакокинетического исследования не позволяют определять наличие или отсутствие биоэквивалентности между ними у лиц старческого возраста, согласно методическим указаниям МЗ и СР РФ «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» [8].

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о различиях по фармакокинетическим, фармакодинамическим и фармакоэкономическим показателям между оригинальным и воспроизведенным препаратами эналаприла у лиц старческого возраста с АГ.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

- Safarova G.L. Demography of aging: current status and research priorities. *Uspekhi Gerontologii* 2009; (1): 49–59. Russian (Сафарова Г.Л. Демография старения: современное состояние и приоритетные направления исследований. *Успехи геронтологии* 2009; (1): 49–59).
- Marcevic S.Ju., Sha'nova S.A., Kutishenko N.I. The study of the clinical equivalence of the two drugs enalapril in hypertensive patients. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2003; (5): 68–71. Russian (Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Кутишенко Н.И. Изучение клинической эквивалентности двух препаратов эналаприла у больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал* 2003; (5): 68–71).
- Jakusevich V.V. Assessment of the quality of generic drugs in cardiology: realities and possibilities. *Rational Pharmacoter Cardiol* 2005; (1): 13–18. Russian (Якусевич В.В. Оценка качества препаратов-дженериков в кардиологии: реалии и возможности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2005; (1): 13–18).
- Waeber B, Erne P, Saxenhofer H, et al. Use of drugs with more than 24-hour duration of action. *J Hypertens* 1994;12 (8):67–71.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(1): S1–266.
- Ostroumova O.D., Bondarec O.V., Shorikova E.G. Treatment of hypertension: comparison klinicheskoyi cost-effectiveness of original and generic drugs. *Sistemnye Gipertenzii* 2008; (4): 18–21. (Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Шорикова Е.Г. Лечение артериальной гипертензии: сравнение клинической и экономической эффективности оригинальных и генерических препаратов. *Системные гипертензии* 2008; (4): 18–21).
- Nedogoda S.V., Marchenko I.V., Chaljab T.A. Sravnitel'naja antigipertenzivnaja jeffektivnost' generikov ingibitora angiotenzinprevrajajuwego fermenta jenalaprila-renitika (jenapa, jednita, inovorila, jenvasa i jenama) i stoimost' lech Comparative antihypertensive efficacy of generic ACE inhibitor enalapril, renitek (Enap, ednita, inovorila, envasa and Enam) and the cost of treatment in patients with essential hypertension. *Arterial'naja gipertenzija* 2000; (1): 52–54. Недогода С.В., Марченко И.В., Чалыба Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла-ренитика (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия* 2000; (1): 52–54.
- Conducting qualitative research bioequivalence of drugs. Methodical instructions. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2004 Russian (Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания. М.: МЗ и СР РФ; 2004).

Поступила: 11.11.2011

Принята в печать: 29.12.2011

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ИХ ДИНАМИКА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ ВЫХОДА ИЗ МЕЖДУНАРОДНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.Л. Артанова*, Л.Е. Коньшина, И.М. Соколов, Ю.Г. Шварц

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

Показатели качества жизни и их динамика у пациентов с фибрилляцией предсердий после выхода из международного клинического исследования

Е.Л. Артанова*, Л.Е. Коньшина, И.М. Соколов, Ю.Г. Шварц

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

Цель. Изучить изменения качества жизни у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), получавших варфарин, после выхода из международного клинического исследования. **Материал и методы.** В исследовании принимали участие пациенты с ФП, находившиеся под наблюдением в отделении кардиологии Клинической больницы им. С.П.Миротворцева СГМУ. В основную группу были включены 79 пациентов, завершивших участие в международном клиническом исследовании продолжительностью не менее года, после подбора и контроля терапевтической дозы варфарина. В контрольную группу были включены 23 пациента, никогда не принимавшие участия в клинических исследованиях. Уровень качества жизни определяли в баллах с помощью опросника MOS 36-Item Short-Form Health Survey исходно после выхода из клинического исследования или выписки из стационара, а также через 3 и 6 мес амбулаторного наблюдения в поликлинике.

Результаты. Наибольшее изменение наблюдали в первые 3 мес. У пациентов основной группы после их выхода из клинического исследования физический компонент качества жизни снизился с 65 (52,0–77,0) до 52 (25,0–55,0) баллов ($p<0,05$), а эмоциональный компонент - с 65 (55,0–70,0) до 60 (50,0–65,0) баллов ($p<0,05$). За тот же период динамика изучаемых показателей в контрольной группе была противоположной: уровень физического компонента после выписки повысился с 55 (25,0–65,0) до 65 (52,0–77,0) баллов ($p<0,05$), а эмоционального - с 60 (47,5–65,0) до 70 (60,0–75,0) баллов ($p<0,05$). В последующие 3 мес уровень качества жизни практически не изменился.

Заключение. Период выхода из клинического исследования негативно сказывается на показателях качества жизни пациентов с ФП. Наиболее существенно изменяется физический компонент.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, качество жизни, клинические исследования, варфарин.

РФК 2012;8(2):154–157

Quality of life and its dynamics in patients with atrial fibrillation after leaving the international clinical trial

E.L. Artanova*, L.E. Kon'shina, I.M. Sokolov, Y.G. Shvarts

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

Aim. To study changes in quality of life (QoL) in patients with atrial fibrillation (AF) treated with warfarin after leaving the international clinical trial.

Material and Methods. Patients with AF who were managed at cardiology department of the University Hospital participated in the study. Patients of the main group ($n=79$) completed the international clinical trial with warfarin titration to therapeutic doses and subsequent therapy monitoring at least 1 year. Patients of the control group ($n=23$) had never taken part in clinical trials. QoL was evaluated with the 36-Item Short-Form Health Survey (SF 36) questionnaire after international clinical trial living or hospital discharge (initially) and in 3, 6 months of follow-up in outpatient clinic.

Results. The most significant changes were observed in the first 3 months. In patients of the main group after clinical trial leaving physical component of QoL decreased from 65 (52.0–77.0) to 52 (25.0–55.0) points ($p<0.05$) and emotional component – from 65 (55.0–70.0) to 60 (50.0–65.0) points ($p<0.05$). At the same period opposite dynamics was observed in patients of the control group after hospital discharge. Physical component of QoL increased from 55 (25.0–65.0) to 65 (52.0–77.0) points ($p<0.05$) and emotional component - from 60 (47.5–65.0) to 70 (60.0–75.0) points ($p<0.05$). In the next 3 months QoL levels have not changed significantly in patients of the both groups.

Conclusion. International clinical trial living affects QoL in patients with AF. The physical component of QoL worsens most significantly.

Key words: atrial fibrillation, quality of life, clinical trials, warfarin.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):154–157

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kateha007@bk.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) остается одной из важнейших проблем современной кардиологии. Значительное снижение продолжительности и качества жизни (КЖ) у этих больных связано с развитием тромбэмболических осложнений (ТЭО) [1]. КЖ при данной аритмии также во многом определяется выбранной стратегией лечения, при этом, профилактика ТЭО занимает центральное место в лечении и не может не отражаться на КЖ пациентов.

Сведения об авторах:

Артанова Екатерина Львовна — ординатор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского

Коньшина Лариса Евгеньевна — к.м.н., ассистент той же кафедры

Соколов Иван Михайлович — д.м.н., профессор той же кафедры

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

В реальной практике отмечается большое разнообразие вариантов контроля за пациентом, получающим антикоагулянт. В этой связи большой интерес для исследователей в последнее время представляет зависимость показателей КЖ от особенностей наблюдения за больным. Одним из нередких вариантов ведения больного является наблюдение в клиническом исследовании.

На протяжении нескольких последних лет в Российской Федерации ежегодно проводилось более 340 международных исследований, в которых участвовали от 40 до 45 тысяч пациентов [2,3]. В I квартале 2011 г. 74% новых исследований было инициировано в ведущих областях терапии. Наибольшее количество исследований было инициировано в области онкологии, респираторных заболеваний, эндокринных нарушений, заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе ФП [2].

Таким образом, тысячи пациентов с ФП длительно находятся под наблюдением в центрах проведения клинических исследований (КИ), после чего переходят под

наблюдение в другие медицинские учреждения с иной системой взаимоотношений «врач — пациент». Эти немаловажные моменты до настоящего времени остаются малоизученными. В связи с этим нами была поставлена цель — исследовать изменения качества жизни у пациентов с ФП, получавших варфарин, после выхода из клинического исследования.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие пациенты с ФП, находившиеся под наблюдением в отделении кардиологии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СГМУ.

Критериями включения для основной группы являлись: документированная ФП, завершение участия в международном клиническом исследовании на базе Клинической больницы им. С.Р.Миротворцева СГМУ продолжительностью не менее года, согласие пациента на участие в данном исследовании и регулярный прием варфарина не менее 6 мес.

Критерии невключения: острый коронарный синдром в настоящее время или в течение последнего года, гемодинамически значимые поражения клапанов сердца, признаки органического поражения центральной нервной системы, некорректируемая артериальная гипертензия (АГ), стенокардия напряжения IV ФК, злоупотребление алкоголем или наркотическими и психоактивными препаратами в настоящее время или в анамнезе, психические расстройства, любые онкологические заболевания в настоящее время или в анамнезе, любые другие серьезные заболевания, которые могут повлиять на продолжительность жизни пациента и качество его жизни, противопоказания к назначению варфарина, отказ от участия в исследовании.

Пациенты основной группы (n=79; возраст от 48 до 82 лет) в течение последних 3 дней вышли из международных клинических исследований продолжительностью не менее года. Международные клинические исследования (МКИ), в которых принимали участие пациенты основной группы, как компонент включали в себя подбор оптимальной терапевтической дозы антикоагулянта в зависимости от изменения международного нормализованного отношения (МНО). В течение этих исследований пациенты находились под наблюдением в отделении кардиологии Клинической больницы им. С.Р.Миротворцева. Визиты в рамках МКИ в основном включали в себя рутинное обследование пациентов, определение МНО, рекомендации по приему варфарина. Протоколы данных исследований были доступны в открытой печати. После выхода из МКИ контроль дозы варфарина осуществлялся в условиях поликлиники по месту жительства.

Контрольную группу составляли пациенты с ФП (n=23; возраст от 48 до 76 лет), находившиеся на ста-

ционарном лечении в кардиологическом отделении, поступившие в больницу по неотложным показаниям, никогда не принимавшие участие в клинических исследованиях. Критерии невключения были аналогичны приведенным выше.

Первое определение показателей качества жизни проводилось у основной группы сразу после выхода из МКИ, а в контрольной группе — при выписке пациента из стационара, повторные — через три и шесть месяцев амбулаторного наблюдения в поликлинике. Амбулаторный контроль международного нормализованного отношения (МНО) в большинстве случаев проводился каждые 1-2 мес.

Уровень качества жизни определялся с помощью опросника MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). По данному опроснику отдельно оценивались физический и психический компонент здоровья. Каждый показатель определялся в баллах от 0 до 100. При опросе всех больных дополнительное внимание уделялось возможным серьезным нежелательным явлениям, которые могли произойти за время наблюдения.

Для обработки материала использовался статистический пакет Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Данные представлены в виде среднего (M), медианы (Me), квартили (Q), абсолютной частоты и процентной доли (%). В зависимости от распределения данных при сравнении групп использовался дисперсионный анализ, либо критерий Mann-Whitney. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Основная группа (n=79) включала 51 женщину и 28 мужчин. Длительность диагностированной ФП от 1 года до 46 лет. Сердечная недостаточность III ФК была диагностирована у 54 пациентов, II ФК — у 25.

Контрольная группа (n=23) представлена 7 женщинами и 16 мужчинами. Длительность ФП составила от 1 года до 15 лет. Перенесенные инсульты и транзиторные ишемические атаки в анамнезе имели 8 человек. Большинству больных варфарин был назначен впервые в период данной госпитализации, пять пациентов принимали варфарин и ранее, но не регулярно.

Клиническая характеристика изучаемых групп представлена в табл. 1.

Группы были сопоставимы по основным клиническим показателям.

В целом качество жизни больных с фибрилляцией предсердий, участвующих в нашем исследовании, значительно не отличалось от показателей качества этой группы больных по данным литературы [4,5]. Пациенты основной группы во время участия в МКИ и в течение 6 мес после выхода из них не имели серьезных нежелательных явлений, связанных с приемом варфарина.

Таблица 1. Клиническая характеристика изучаемых групп

Параметр	Основная группа (n=79)	Контрольная группа (n=23)
ФП Персистирующая, n (%)	27 (34,2)	7 (30,4)
Постоянная, n (%)	52 (65,8)	16 (69,6)
АГ, n (%)	77 (94,5)	22 (95,7)
ИМ в анамнезе, n (%)	26 (32,9)	7 (30,4)
Сахарный диабет, n (%)	9 (11,4)	3 (13)
ХВН нижних конечностей, n (%)	21 (26,6)	6 (26,1)
Ожирение, n (%)	24 (30,4)	5 (21,7)

В ходе исследований была установлена высокая значимость различий в исходных показателях качества жизни в двух группах: на момент первого обследования физический компонент (General Health - GH) в основной группе оказался выше, чем в контрольной группе; такая же закономерность выявлена и в уровне эмоционального компонента (Vitality - VT) (табл. 2). Нельзя исключить, что одним из факторов, обусловивших эти различия, был тот, что пациентов контрольной группы обследовали сразу после обострения заболевания. Это не могло не отразиться на их самочувствии.

Динамика изучаемых показателей в выделенных группах была противоположной. В основной группе статистически значимым было снижение качества жизни через 3 мес после выхода из МКИ. Через 6 месяцев отмечалось незначительное снижение физического компонента и повышение эмоционального (табл. 2) по отношению к данным «через 3 мес».

В контрольной группе через 3 мес после выписки исследуемые показатели были достоверно выше по отношению к исходным, и оказались существенно более высокими, чем у пациентов основной группы в этот же период. За последующие 3 мес наблюдений в данной группе показатели качества практически не изменились (табл. 2). Такую динамику можно объяснить постепенной стабилизацией состояния и самочувствия после стационарного лечения. Следует отметить, что по показателям КЖ пациенты из контрольной группы на амбулаторном этапе лечения были сопоставимы с больны-

ми, участвующими в МКИ на момент выхода из исследования.

Обсуждение

Относительно низкое качество жизни через 6 мес после выхода из КИ больных основной группы и негативные тенденции в их показателях могли быть связаны с контрастом между двумя рассматриваемыми системами наблюдения за пациентами и отношений «врач – пациент». Поскольку серьезных нежелательных явлений за время наблюдения не отмечено, больные, скорее всего, плохо перенесли этот контраст, что и отразилось на показателях КЖ. Вероятно, качество наблюдения в рамках КИ было выше, чем в условиях городской поликлиники. Очевидно, это связано с большей мотивацией врачей-исследователей и, не исключено, с их большим профессионализмом.

Длительное лечение варфарином также может отражаться на КЖ [6, 7]. Данные литературы в отношении длительного лечения варфарином противоречивы. Одни авторы считают, что на ранних стадиях лечения оральными антикоагулянтами качество жизни больных с ФП повышается, а при длительном их приеме несколько снижается, что можно объяснить неудобством частого посещения клиники и проведением анализа крови на определение МНО для контроля терапии [6, 7]. В то же время существуют работы, авторы которых считают, что прием варфарина повышает качество жизни пациентов с ФП при отсутствии у них геморрагических осложнений [1]. По другим данным, прием оральных антикоагулянтов не влияет на показатели КЖ пациентов с ФП [8].

Полученные данные не позволяют говорить о негативном или позитивном влиянии на КЖ полугодового приема варфарина как такового, поскольку трудно представить, что прием этого препарата обуславливает волнообразные колебания КЖ с периодом полгода или более. В нашем случае можно полагать, что не продолжительность применения варфарина достоверно влияла на КЖ пациентов с ФП, а именно особенности наблюдения.

Таблица 2. Динамика показателей качества жизни (баллы) у пациентов контрольной и основной групп в течение 6 мес

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
Физический компонент (GH)	65 (52,0 – 77,0)	52 (25,0 – 55,0)†	50 (25,0 – 55,0)†	55 (25,0 – 65,0)*	65 (52,0 – 77,0)*†	62 (52,0 – 75,0)*†
Эмоциональный компонент (VT)	65 (55,0 – 70,0)	60 (50,0 – 65,0)†	65 (55,0 – 70,0)	60 (47,5 – 65,0)*	70 (60,0 – 75,0)*†	70 (60,0 – 75,0)*†

Данные представлены в виде Ме (25%–75%).
* p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы; † p<0,05 по сравнению с исходными значениями

Заключение

Таким образом, период выхода из клинического исследования пациентов с ФП и их переход на лечение в систему практического здравоохранения негативно сказывается на показателях качества жизни этих пациентов. Наиболее существенно изменяется физический компонент. В какой мере это можно экстраполировать на КИ, в целом остается неясным.

Для уточнения причин вышеизложенных изменений и определения возможных способов их коррекции необходимо продолжить изучение данной проблемы с проведением дискуссий, поскольку, кроме медицинских проблем, остаются и этические вопросы.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Arkad'eva G.V., Radzevich A.Je., Sedov A.N. Prevention and treatment of thrombosis and thromboembolism by anticoagulants at cardiovascular pathology. Rossijskij kardiologičeskij Zhurnal 2007;3(65):86-96. Russian (Аркадьева Г.В., Радзевич А.Э., Седов А.Н. Профилактика и лечение тромбозов и тромбоземболий антикоагулянтами при сердечно-сосудистой патологии. Российский кардиологический журнал 2007;3(65):86-96).
2. Clinical studies in Russia. Orange Book. I quarter of 2011. Available at: <http://rusbiont.ru/assets/files/ob2011.pdf>. Date of access 12/18/2011. Russian (Клинические исследования в России. Оранжевая книга. I квартал 2011 года. Доступно на: <http://rusbiont.ru/assets/files/ob2011.pdf>. Дата обращения 18.12.2011).
3. Platonov P. Clinical trials in Russia and Eastern Europe: Recruitment and quality. Int J Clin Pharmacol Therapeut 2003; 41(7): 277-280 (Платонов П.А. Клинические испытания в России и Восточной Европе: набор и качество. Международный журнал по клинической фармакологии и терапии 2003; 41(7): 277-280).
4. Semernin E.N., Shlyakhto E.V., Kozlova S.N., Miroshenkov P.V. Quality of life related to health: theory, methods, practices. Kachestvennaya kliničeskaya praktika 2001; 2: 48-52. Russian (Семернин Е.Н., Шляхто Е.В., Козлова С.Н., Мирошенков П.В. Качество жизни, связанное со здоровьем: теория, методы практика. Качественная клиническая практика 2001; 2: 48-52).
5. Lüderitz B., Jung W. Quality of life in atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2000; 4 Suppl: 201-209.
6. Mant JW, Richards SH, Hobbs FR et al. Protocol for the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study (BAFTA): a randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in the management of atrial fibrillation in an elderly primary care population (ISRCTN 89345269). BMC Cardiovasc Disord 2003; 3: 9.
7. Das AK, Willcoxson PD, Corrado OJ. Does long-term warfarin affect the quality of life of older people? Age and Ageing 34(3): 312-313.
8. Das AK, Willcoxson PD, Corrado OJ, West RM. The impact of long-term warfarin on the quality of life of elderly people with atrial fibrillation. Age and Ageing 2007; 36 (1): 95-97.

Поступила: 31.01.2012

Принята в печать: 02.02.2012

СИНКОПЕ ПРИ НЕМАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ КАК ПРЕДИКТОР ВЫСОКОГО РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА

Е.А. Куракина¹, Д.В. Дупляков^{1,2*}, С.М. Хохлунов^{1,2}, Г.С. Козупица³

¹ Самарский областной клинический кардиологический диспансер.

443070, Самара, Аэродромная ул., д. 43

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

³ Центр медицины и валеологии «ЛИТТЛ». 443079, Самара, ул. Гагарина, д. 18-23

Синкопе при немассивной тромбоэмболии легочной артерии как предиктор высокого риска летального исхода

Е.А. Куракина¹, Д.В. Дупляков^{1,2*}, С.М. Хохлунов^{1,2}, Г.С. Козупица³

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

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

³ Центр медицины и валеологии «ЛИТТЛ». 443079, Самара, ул. Гагарина, д. 18-23

Цель. Изучить прогностическое значение синкопе при немассивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Материал и методы. Обследовано 64 пациента (35 мужчин и 29 женщин; возраст 52 ± 13 лет) с немассивной ТЭЛА, 13 (20%) из которых отнесены к высокому риску летального исхода по критериям ESC, а 51 (80%) — к промежуточному риску. Диагноз ТЭЛА верифицирован с помощью рентгеноконтрастной ангиопульмонографии, либо компьютерной ангиографии легочной артерии. Пациенты были разделены на 2 группы: пациенты группы 1 ($n=14$) имели эпизоды синкопе в течение последних суток (от 1 до 30), а группы 2 ($n=50$) — не имели. Группы не различались по возрасту, полу, давности возникновения заболевания. Проведен сравнительный анализ клинико-инструментальных данных, госпитальной летальности.

Результаты. Не выявлено значимых различий по большинству параметров в исследуемых группах. Сочетание синкопе и блокады правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) на ЭКГ чаще встречалось при немассивной ТЭЛА высокого риска летальности: 50% против 14,2% в группах 1 и 2 соответственно ($p=0,004$). В 1 группе высокий риск летального исхода был в 3 раза чаще: 42,8% против 14% в группе 2 ($p=0,017$). Синкопе в дебюте клинических проявлений при немассивной ТЭЛА связано с более частым развитием гипотонии — 42,8% против 14% в группах 1 и 2 соответственно ($p=0,017$). В связи с этим пациентам 1 группы в 3 раза чаще потребовалось проведение тромболитической терапии — 50% против 16% в группах 1 и 2 соответственно. В итоге госпитальная летальность существенно не различалась: отсутствовала в группе 1 против 2% в группе 2.

Заключение. Перенесенный синкопе, особенно в сочетании с БПНПГ на ЭКГ, может быть рассмотрен как возможный критерий высокого риска осложнений немассивной ТЭЛА и может служить основанием для назначения тромболитической терапии в дополнение к стандартной терапии. Необходимо проведение спланированных исследований прогностической значимости синкопе при ТЭЛА в зависимости от объема поражения легочной артерии, основанное на стратификации риска.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, синкопе, прогностическое значение, госпитальная летальность, тромболитическая терапия.

РФК 2012;8(2):158–162

Syncope in non-massive pulmonary embolism as a predictor of high-risk mortality

Е.А. Kurakina¹, D.V. Duplyakov^{1,2*}, S.M. Khokhlunov^{1,2}, G.S. Kozupitsa³

¹ Samara Regional Cardiology Clinic. Aerodromnaya ul. 43, Samara, 443070, Russia

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

³ Medical Centre "LITTLE". Gagarina ul. 18-23, Samara, 443079, Russia

Aim. To study the prognostic value of syncope in non-massive pulmonary embolism (PE).

Material and methods. Patients ($n=64$; 35 men and 29 women; aged 52 ± 13 years) with non-massive PE were examined. 13 (20%) patients had a high risk of death according to the ESC criteria, and 51 (80%) — an intermediate risk. PE diagnosis was verified by X-ray contrast angiography or computer angiography of the pulmonary artery. Patients were split into 2 groups: patients of group 1 ($n=14$) had syncope episodes during the last 24 hours (from 1 to 30), and group 2 ($n=50$) — did not have. Groups did not differ by age, sex and disease duration. Comparative analysis of clinical and instrumental data, hospital mortality was made.

Results. The significant differences for most parameters in the studied groups were not found. Combination of syncope and right bundle branch block on ECG was observed more often in PE patients of high risk mortality: 50% vs 14.2% in groups 1 and 2, respectively ($p=0.004$). High risk of death was defined 3 times more often in group 1 than this in group 2: 42.8% vs 14% ($p=0.017$). Syncope at the onset of non-massive PE clinical manifestations associated with more often hypotension development — 42.8% vs 14% in groups 1 and 2, respectively ($p=0.017$). Patients of group 1 needed in thrombolytic therapy 3 times more often than patients of group 2: 50% vs 16%, respectively. Hospital mortality did not differ significantly — 0 and 2% in groups 1 and 2, respectively.

Conclusion. Syncope in non-massive PE, especially in combination with right bundle branch block on ECG, may be considered as a possible criterion for high risk of complications and can be rationale for thrombolytic therapy in addition to standard therapy. Designed studies on prognostic significance of syncope in PE, depending on mass of pulmonary artery lesions and risk stratification are necessary.

Key words: pulmonary embolism, syncope, predictive value, hospital mortality, thrombolytic therapy.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):158–162

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): duplyakov@yahoo.com

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является междисциплинарной проблемой и встречается в практике врачей многих специальностей. Распространенность нефатальной легочной эмболии колеблется в достаточно широком диапазоне: от 23 до 220 случаев на 100 000

населения в год, часто заболевание не диагностируется при жизни в связи с малосимптомным течением, особенно при поражении долевых и сегментарных ветвей [1–3]. Отсутствие патогномичных симптомов и наличие клинических «масок» затрудняет своевременную диагностику ТЭЛА, особенно при немассивном поражении. Шкалы оценки клинической вероятности — европейская Geneva и канадская Wells оказывают помощь при подозрении на ТЭЛА, но могут недооценить тяжесть ситуации почти у каждого десятого пациента [4, 5].

Одним из часто встречающихся симптомов легочной эмболии, наряду с диспноэ, болью в груди, кашлем, является синкопе [6]. Частота возникновения синкопального состояния при ТЭЛА в среднем составляет 19%, достигая, по некоторым данным, 35% случаев [7–10].

Сведения об авторах:

Куракина Елена Анатольевна — заведующая отделением Самарского областного клинического кардиологического диспансера.

Дупляков Дмитрий Викторович — д.м.н., заместитель главного врача того же диспансера; доцент кафедры кардиологии и кардиохирургии Самарского ГМУ.

Хохлунов Сергей Михайлович — д.м.н., главный врач того же диспансера; заведующий той же кафедрой

Козупица Геннадий Степанович — д.б.н., профессор, директор Центра медицины и валеологии «ЛИТТЛ»

Возникновение синкопе при массивной ТЭЛА патогенетически оправдано и признано ведущими экспертами предиктором высокой летальности [11–15]. Однако имеется ряд небольших исследований, результаты которых не позволяют однозначно определить связь синкопе в дебюте ТЭЛА с ее дальнейшим течением. Некоторые авторы считают его проявлением нарушений ритма, либо следствием вазо-вагального рефлекса при раздражении барорецепторов левого и правого желудочков [7,9,16]. Однако целенаправленного анализа значимости синкопе как одного из начальных проявлений немассивной ТЭЛА не проводилось.

Целью нашего исследования было изучить прогностическое значение синкопе в дебюте немассивной ТЭЛА.

Материал и методы

В исследование были включены 64 пациента с немассивной ТЭЛА (35 мужчин и 29 женщин, средний возраст 52 ± 13 лет), находившихся на лечении в Самарском областном клиническом кардиологическом диспансере в период с 15.01.2006 по 31.09.2010 гг. Немассивной тромбоэмболией легочной артерии мы считали локализацию тромбоза по данным визуализирующих методик в долевых, сегментарных и мелких ветвях легочной артерии, массивной — эмболизацию в основном стволе и (или) главных ветвях легочной артерии [17].

Критериями включения были: наличие немассивной ТЭЛА независимо от источника ее возникновения, наличие шока или гипотонии при поступлении и/или признаки правожелудочковой дисфункции по данным эхокардиографии, изменение давления в правых отделах по данным эхокардиографии и/или ангиопульмонографии, уровень Д-димера крови более 0,5 мкг/дл.

Для оценки клинической вероятности ТЭЛА в приемном отделении использовали шкалы Geneva и Wells [4, 6]. Всем пациентам проводилось клинико-инструментальное обследование, электрокардиография, рентгенографическое исследование легких, исследование крови на Д-димер, тропониновый тест, эхокардиографическое исследование, цветное дуплексное картирование вен нижних конечностей, КТ ангиография легочной артерии или рентгеноконтрастная ангиопульмонография.

Для дальнейшего анализа пациентов разделили на 2 группы: 14 человек (группа 1) имели эпизод синкопе в течение последних суток (от 1 до 30), у остальных 50 пациентов начало ТЭЛА протекало без развития синкопе (группа 2). Под «синкопе» мы понимали внезапную кратковременную потерю сознания с последующим её спонтанным и полным восстановлением [18].

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Анализ данных проводился методами непараметрической статистики для

качественных показателей с построением таблиц сопряженности, значимость различий оценивалась при помощи критерия χ^2 . Для оценки значимости различий количественных переменных применялась параметрическая статистика. Данные считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Группы оказались сопоставимы по возрасту, полу, давности начала клинических проявлений (табл. 1). В большинстве случаев заболевание развивалось постепенно — в среднем в течение 8 суток (от 1 до 60). Именно потеря сознания у 2/3 пациентов явилась причиной обращения к врачу. Клиническая вероятность ТЭЛА по шкалам Geneva и Wells в группах значимо не различалась. Она оказалась высокой у 35% и 50%, промежуточной — у 50% и 38% и низкой — в 14% и 12% случаев, соответственно для 1 и 2 групп.

На основании стратификации риска летального исхода (по критериям рекомендаций ESC) 13 пациентов (20%) были отнесены к категории высокого риска, остальные 51 (80%) — промежуточного. Вместе с тем,

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов

Параметр	Группа 1 (n=14)	Группа 2 (n=50)
Мужской пол, n (%)	5 (36)	30 (60)
Возраст, лет	47 ± 17	53 ± 12
Время от появления симптомов до госпитализации, дни ¹	5,5 (от 1 до 30)	8 (от 1 до 60)
Госпитализировано в течение первых суток от начала клиники, n (%)	10 (71)	21 (42)
Высокий риск летальности, n (%)	6 (42,8)	7 (14)*
Гипотония, n (%)	6 (42,8)	7 (14)*
Артериальная гипертония, n (%)	6 (42,8)	16 (32)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	3 (21,4)	18 (36)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (7)	4 (8)
Ожирение, n (%)	2 (14,2)	5 (10)
Фибрилляция предсердий (любые формы), n (%)	1 (7)	6 (12)
Сахарный диабет, n (%)	1 (7)	3 (6)
Тромболитическая терапия, n (%)	7 (50)	8 (16)*
Нефракционированный гепарин, n (%)	7 (50)	20 (40)
Низкомолекулярный гепарин, n (%)	1 (7)	22 (44)
Кава-фильтр, n (%)	5 (36)	23 (46)
Летальность в стационаре, n (%)	0	1 (2)

* $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы. Данные представлены в виде $M \pm SD$ или n (%).

¹ Медиана (минимум и максимум).

СДЛА — систолическое давление в легочной артерии;

НФГ — нефракционированный гепарин (как основной вид лечения);

НМГ — низкомолекулярный гепарин (как основной вид лечения)

Таблица 2. Факторы, предрасполагающие к развитию ТЭЛА

Предрасполагающие факторы	Группа 1 (n=14)	Группа 2 (n=50)
ТГВ в анамнезе, n (%)	9 (64,3)	36 (72)
Клиника обострения ТГВ, n (%)	7 (50)	28 (56)
Перенесенная ранее ТЭЛА, n (%)	2 (14)	12 (24)*
Предшествующая хирургическая операция, n (%)	2 (14)	10 (20)

* $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы.
ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Таблица 3. Клинические симптомы ТЭЛА

Параметр	Группа 1 (n=14)	Группа 2 (n=50)
Одышка, n (%)	14 (100)	48 (96)
Слабость, n (%)	14 (100)	44 (88)
Кашель, n (%)	6 (42,8)	27 (54)
Тахикардия, n (%)	13 (92,8)	33 (66)
Тахипноэ, n (%)	14 (100)	37 (74)
Боль в груди, n (%)	7 (50)	29 (58)
Пневмония, n (%)	2 (14,3)	18 (36)
Кровохаркание, n (%)	1 (7%)	10 (20%)
Хрипы в легких, n (%)	2 (14,3%)	17 (34%)
Нарушения ритма, n (%)	1 (7%)	8 (16%)

Таблица 4. Клинико-гемодинамические показатели

Параметр	Группа 1 (n=14)	Группа 2 (n=50)
Гипотония ¹ , n (%)	6 (42,8)	7 (14)*
САД, мм рт. ст.	115±23	129±21*
ДАД, мм рт. ст.	69±14	78±13*
ЧСС, мин ⁻¹	114±21	101±22*
Частота дыхательных движений, мин ⁻¹	26±2	25±9
СДЛА, мм рт. ст.	61±20	59±19
Дилатация ПЖ, n (%)	11 (79)	35 (70)

* $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – число сердечных сокращений.
¹ САД ≤ 100 мм рт. ст. при поступлении

в группе 1 оказалось в три раза больше пациентов с высоким риском летального исхода – 42,8% против 14% ($p=0,017$).

Провоцирующими развитие ТЭЛА факторами у наших пациентов оказались (табл. 2): тромбоз глубоких вен (64,3% против 72%, соответственно в группах 1 и 2), в обеих группах преимущественно с симптомами обострения (50% против 56%), а также перенесенные хирургические вмешательства (14% против 20%). Следует отметить, что в группе 1 реже встречались пациенты с повторными эпизодами ТЭЛА – только 14%

против 24% ($p=0,05$). Клинические проявления ТЭЛА оказались одинаковыми (табл. 3): одышка (100% против 96%), слабость (100% против 88%), тахипноэ (100% против 74%), тахикардия (92,8% против 66%), боли в груди (50% против 58%), кашель (43% против 54%). Вместе с тем в группе 1 в три раза реже встречалась инфаркт-пневмония (14,3% против 36%), хрипы в легких (14,3% против 34%) и кровохаркание (7% против 20%). Однако различия были статистически незначимыми в связи с малой выборкой пациентов ($p=0,12$). Сочетание синкопе и блокады правой ножки пучка Гиса на ЭКГ чаще встречалось при немассивной ТЭЛА высокого риска летальности: 50% против 14,2% в группах 1 и 2 соответственно ($p=0,004$).

Среди обследуемых пациентов с немассивной ТЭЛА доля тех, у кого объем поражения ограничен мелкими ветвями легочной артерии, была одинакова в обеих группах – 14% против 12%. Несмотря на это, среди пациентов с перенесенным эпизодом синкопе к моменту госпитализации значительно чаще имелись явления гипотонии – 42,8% против 14% в группе 2 ($p=0,017$; табл. 4).

Систолическое давление в легочной артерии у пациентов обеих групп достоверно не различалось и составило 61 ± 20 мм рт. ст. против 59 ± 19 мм рт. ст., соответственно в группах 1 и 2.

В целом в исследуемой когорте пациентов тромболитическую терапию (ТЛТ) получили 15 пациентов (23%), в остальных случаях проводилась гепаринотерапия нефракционированным гепарином (41%) под контролем АЧТВ, либо низкомолекулярными гепаринами (36%). Антикоагулянтная терапия варфарином назначалась при отсутствии противопоказаний всем пациентам (в 94% случаев). Вместе с тем у пациентов, перенесших синкопе (табл. 1), ТЛТ применялась в три раза чаще – 50% против 16% ($p=0,008$), а имплантация кава-фильтра была выполнена в 36% случаев в группе 1 против 46% в группе 2 ($p \geq 0,05$). В итоге госпитальная летальность между группами существенно не различалась – отсутствовала в группе 1 против 2% в группе 2 ($p \geq 0,05$).

Обсуждение

В клинической картине ТЭЛА синкопальное состояние встречается по данным различных авторов в 9–19% случаев [6–9, 20, 21]. Среди обследованных нами пациентов синкопе наблюдался у 22% пациентов, что несколько больше, чем в регистре RIETE – 15% и сопоставимо с данными, приведенными в рекомендациях ESC – 19% [6, 21]. Попытки анализа прогностического значения синкопе при ТЭЛА в литературе весьма многочисленны [7, 9, 19, 20].

Чаще всего синкопальное состояние в дебюте ТЭЛА расценивается как проявление массивной окклюзии со-

судистого русла легких, аналогичное по значению шоку и гипотонии [12–15]. Наиболее логичным объяснением в данном случае является развитие более чем 50% окклюзии легочной артерии, снижающей сердечный выброс, приводящей к гипотонии и, соответственно, снижению мозгового кровотока [16, 19, 22]. В какой-то степени механизм синкопе при ТЭЛА может быть объяснен с позиции теории депрессорных рефлексов Bezold-Jarisch, опубликованной в 1867 году. Согласно ей активация механорецепторов правого, а затем и левого желудочка при острой легочной эмболии приводит к увеличению сократимости последнего, вплоть до развития брадикардии/асистолии (или атриовентрикулярной блокады), расширения кровеносных сосудов, гипотонии, и, как следствие, обморока [22, 23].

В нашем исследовании при немассивной ТЭЛА явления гипотонии достоверно чаще регистрировались именно у пациентов, перенесших в дебюте эпизод синкопе: 43% против 14%. Следовательно, синкопальное состояние не может а priori считаться проявлением исключительно массивной эмболии легочной артерии [7]. Более того, в нашем исследовании 14% пациентов первой группы имели доказанную эмболию мелких ветвей легочной артерии, а остальные 86% — субмассивное поражение.

Согласно современным представлениям в оценке степени тяжести легочной эмболии имеет значение не столько объем поражения легочного русла, сколько стратифицированный риск летального исхода, а прямым показанием для начала тромболизиса является наличие шока или гипотензии [6]. Поскольку у наших пациентов 1 группы в три раза чаще риск летальности при поступлении был оценен как высокий (42,8% против 14%), в лечении этих пациентов преимущественно использовалась именно ТЛТ — 50% против 16%.

Вместе с тем в литературе имеются данные о том, что даже у пациентов без признаков шока и гипотонии, в ряде случаев правожелудочковая дисфункция возникает чаще у пациентов с синкопе в дебюте заболевания [24]. В нашей группе пациентов с немассивной ТЭЛА различий между группами в частоте встречаемости дилатации правого желудочка не отмечено — она обнаруживалась у 79% и 70% пациентов, соответственно в группах 1 и 2, равно как не отмечено различий в частоте возникновения нарушений ритма — 7% против 12%. По данным электрокардиографии признаком диасто-

лической перегрузки и дилатации правого желудочка является блокада правой ножки пучка Гиса (БНПГ) [25]. В нашем исследовании у пациентов высокого риска 1 группы БНПГ на ЭКГ выявлена чаще — в 50% случаев против 14,2% в группе 2 ($p=0,004$).

Как мы уже указывали выше, единая интерпретация роли синкопе в клиническом течении легочной эмболии отсутствует [7, 9, 11, 27, 28]. Регистр ICOPER продемонстрировал летальность от рецидива ТЭЛА 26,8% в течение 3-х месяцев у больных с синкопе в клинической картине заболевания, тогда как летальность по группе в целом составила 17% [20, 26]. В связи с разными подходами к лечению (преимущественно ТЛТ в 1 группе) в нашем исследовании достоверно оценить значение этого клинического симптома не представляется возможным.

Современные показания к ТЛТ не ограничиваются только массивной ТЭЛА высокого риска, имеются данные о её позитивном влиянии также и на течение субмассивной легочной эмболии [28–31]. А у пациентов, перенесших синкопе, при применении ТЛТ госпитальная летальность оказалась в три раза ниже, даже при гемодинамически стабильной картине ТЭЛА [11]. Среди преимуществ подобного подхода выделяют быстрое снижение постнагрузки правого желудочка и предотвращение гемодинамических нарушений (шок, коллапс) и смерти [28]. Наши пациенты с немассивной ТЭЛА в 43% случаев имели гипотонию на момент поступления, что явилось аргументом для проведения ТЛТ, и, по всей видимости, оказало положительное влияние на исход заболевания.

Заключение

Таким образом, перенесенный синкопе, особо в сочетании с БНПГ на ЭКГ, может быть рассмотрен как возможный критерий высокого риска госпитальной летальности немассивной ТЭЛА и может служить основанием для назначения ТЛТ в дополнение к стандартной терапии. Необходимо проведение спланированных исследований прогностической значимости синкопе при ТЭЛА, основанных на стратификации риска в зависимости от объема поражения легочной артерии.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Khanavich M.D., Khrupkin V.I., Zubritskiy V.F. et al. Thromboembolism of the pulmonary circulation: Diagnosis, treatment, endovascular surgery, prevention. Moscow: MedEkspertPress; 2003. Russian (Ханевич М.Д., Хрупкин В.И., Зубрицкий В.Ф. и др. Тромбоэмболия малого круга кровообращения: Диагностика, лечение, эндоваскулярная хирургия, профилактика. М.: МедЭкспертПресс; 2003).
2. Bokarev I.N., Popova L.V., Kozlova T.V. Thrombosis and antithrombotic therapy in clinical practice. M.: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 2009. Russian (Бокарев И.Н., Попова Л.В., Козлова Т.В. Тромбозы и противотромботическая терапия в клинической практике. М.: Медицинское информационное агентство; 2009).
3. Crawford M.H. Current Diagnosis and Treatment: Cardiology. 3rd ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill; 2003.
4. Wicki J, Perneger TV, Junod AF et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. Arch Intern Med 2001;161: 92–97.
5. Iles S, Hodges A.M, Darley J.R et al. Clinical experience and pre-test probability scores in the diagnosis of pulmonary embolism. QJM 2002; 96(3): 211–215.
6. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008;29, 2276–2315.
7. Castelli R, Tarsia P, Tantardini C, et al. Syncope in patients with pulmonary embolism: comparison between patients with syncope as the presenting symptom of pulmonary embolism and patients with pulmonary embolism without syncope. Vasc Med 2003;8(4):257–261.
8. Koutkia P, Wachtel T.J. Pulmonary embolism presenting as syncope: case report and review of the literature. Heart & Lung 1999;28(5):342–347.
9. Calvo-Romero JM, Perez-Miranda M, Bureo-Dacal P. Syncope in acute pulmonary embolism. Eur J Emerg Med 2004;11(4):208–209.
10. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1165–1171.
11. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M. et al. Association Between Thrombolytic Treatment and the Prognosis of Hemodynamically Stable Patients With Major Pulmonary Embolism. Results of a Multicenter Registry Circulation 1997;96:882–888.
12. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute Pulmonary Embolism Part I: Epidemiology and Diagnosis. Circulation 2006;114:e28–e32.
13. Piazza G, Goldhaber SZ. Management of Submassive Pulmonary Embolism. Circulation 2010;122:1124–1129.
14. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of massive pulmonary embolism. Circulation 2005; 112: 28–32.
15. Stein PD, Terrin ML, Hales CA. et al. Clinical laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. Chest 1991;100:598–603.
16. Simpson R.J, Podolak R, Mangano C.A et al. Vagal syncope during recurrent pulmonary embolism. JAMA 1983;249(3):390–393.
17. Charnaya M.A, Morozov Yu.A. Thrombosis in clinical practice. M. Geotar-Media; 2009. Russian (Чарная М.А, Морозов Ю.А. Тромбозы в клинической практике. М.: Геотар-Медиа; 2009).
18. Moya A, Sutton R, Ammirati F et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (2009). Eur Heart J 2009; 30: 2631–71.
19. Jimenez D, Diaz G, Valle M., et al. Prognostic Value of Syncope in the Presentation of Pulmonary Embolism. Arch Bronconeumol 2005;41:385–388.
20. Morpurgo M, Zonzin P. Syncope in acute pulmonary embolism. Ital Heart J 2004; 5 (1): 3–5.
21. Lobo J L, Zorrilla V, Aizpuru F. et al. Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. Chest 2006;130:1817–1822.
22. Eldadah Z.A, Najjar S.S, Ziegelstein RC. A Patient With Syncope, Only "Vagally" Related to the Heart. Chest 2000;117:1801–1803.
23. Wilner C, Garnier-Crussard JP, Huyghe De Mahenge A. et al. Paroxysmal atrioventricular block, a cause of syncope in pulmonary embolism. Presse Med 1983;12:2987–2989.
24. Berghaus TM, Haeckel T, Behr W. et al. Central thromboembolism is a possible predictor of right heart dysfunction in normotensive patients with acute pulmonary embolism. Thromb Res 2010;126(3):201–205.
25. Tereshchenko S.N., editor. Pulmonary embolism: a guide. Moscow: Geotar-Media; 2010. Russian (Терещенко С.Н., редактор. Тромбоэмболия легочной артерии: руководство. Москва: Геотар-Медиа; 2010).
26. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 1999;353: 1386–9.
27. Kumasaka N, Sakuma M, Shirato K. Clinical features and predictors of in-hospital mortality in patients with acute and chronic pulmonary thromboembolism. J Intern Med 2000;39(12):1038–1043.
28. Piazza G, Goldhaber SZ. Fibrinolysis for acute pulmonary embolism. Vasc Med 2010; 15(5): 419–428.
29. Meneveau N, Ming L P, Serinde M.F et al. In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. Eur Heart J 2003;24(15):1447–54.
30. Konstantinides S. Should thrombolytic therapy be used in patients with pulmonary embolism? Am J Cardiovasc Drugs 2004;4(2):69–74.
31. Daniels LB, Parker JA, Patel SR. et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. Am J Cardiol 1997;80:184–188.

Поступила: 07.02.2012

Принята в печать: 05.03.2012

СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ АНТИАГРЕГАНТАМИ БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ И РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

С.Ю. Марцевич^{1,2}, В.П. Воронина^{1*}, М.Л. Гинзбург^{1,3}, Н.П. Кутишенко^{1,2}, Ю.Н. Полянская¹, Т.Г. Хелия¹, А.М. Малышева¹, С.Н. Толпыгина¹, В.С. Кутузова⁴, Е.А. Гофман¹, А.Д. Деев¹

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

² Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

³ Люберецкая районная больница №2. 140006, г. Люберцы, Октябрьский проспект, д. 338

⁴ Подольская Городская Клиническая больница. 142100, Подольск, ул. Кирова, д. 38

Современная терапия антиагрегантами больных с высоким риском тромбообразования и реальная клиническая практика

С.Ю. Марцевич^{1,2}, В.П. Воронина^{1*}, М.Л. Гинзбург^{1,3}, Н.П. Кутишенко^{1,2}, Ю.Н. Полянская¹, Т.Г. Хелия¹, А.М. Малышева¹, С.Н. Толпыгина¹, В.С. Кутузова⁴, Е.А. Гофман¹, А.Д. Деев¹.

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

² Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

³ Люберецкая районная больница №2. 140006, г. Люберцы, Октябрьский проспект, д. 338

⁴ Подольская Городская Клиническая больница. 142100, Подольск, ул. Кирова, д. 38

Цель. Оценить реальную частоту назначения двойной антиагрегантной терапии (ДАТ, ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) у больных, имеющих показания к ее назначению в соответствии с клиническими рекомендациями (КР), и изучить возможности улучшения ситуации путем образовательной работы с врачами.

Материал и методы. Исследование состояло из 3-х частей. В I и II частях работы представлены результаты двух опросов больных, перенесших острый инфаркт миокарда или стентирование, которые нуждались в назначении ДАТ в соответствии с современными КР. В III части работы изучали реальное использование ДАТ на большой выборке больных, имеющих показания к ДАТ, в рамках многоцентрового исследования, проводившегося в разных регионах РФ (исследование РОМБ).

Результаты. I часть - исследование ПРОГНОЗ-ИБС. По данным проводимого опроса лишь 112 из 239 (47%) больных, имевших абсолютное показание к назначению ДАТ, получили ее в соответствии с КР. II часть исследования - телефонный опрос больных, перенесших острый инфаркт миокарда, в двух городах - Люберцах и Подольске. Из 71 пациента 28 пациентов, т.е. 39% принимали ДАТ (от нескольких дней до 6 мес) и 35 пациентов (49%) - не принимали ДАТ. III часть - исследование РОМБ. Не принимали ДАТ 519 пациентов, из них 259 (50%) в стационаре и 260 (50%) в поликлинике. Принимали ДАТ по показаниям 521 пациент - 238 (46%) в стационаре и 283 (54%) - в поликлинике.

Заключение. ДАТ в реальной клинической практике получают менее 50% больных, имеющих прямые показания к ее назначению. Ситуацию можно улучшить путем образования врачей и повышения доступности клопидогрела.

Ключевые слова: антиагреганты, клопидогрел, оригинальный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат, двойная антиагрегантная терапия.

РФК 2012;8(2):163-167

Up to date antiplatelet therapy in patients with high risk of thrombotic events and real clinical practice

S.Yu. Martsevich^{1,2}, V.P. Voronina^{1*}, M.L. Ginzburg^{1,3}, N.P. Kutishenko^{1,2}, Yu.N. Polyanskaya¹, T.G. Kheliya¹, A.M. Malysheva¹, S.N. Tolpygina¹, V.S. Kutuzova⁴, E.A. Gofman¹, A.D. Deev¹

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

³ Lyubertsy Regional Hospital №2. Otkryabsky prospect 338, Lyubertsy, 140006, Russia

⁴ Podolsky City Hospital. Kirova ul. 38, Podolsk, 142100, Russia

Aim. To assess the real rate of dual antiplatelet therapy (DAT, acetylsalicylic acid + clopidogrel) use in patients having appropriate indications according to current clinical guidelines and to study the possibility of prescription rate improvement by education activity directed to doctors.

Material and methods. The study consisted of 3 parts. Parts I and II present the results of two questionnaire surveys of patients with acute myocardial infarction, or stenting, who needed in DAT according to current clinical guidelines. The real use of the DAT was assessed in part III on the basis of the multicenter study conducted in different regions of Russia (ROMB study) in a large sample of patients having DAT indications.

Results. Part I - PROGNOS-IBS study. According to the questionnaire survey only 112 out of 239 patients (47%) having an absolute indications, received DOT. Part II - phone survey of patients with acute myocardial infarction in two towns of Lyubertsy and Podolsk. 28 of 71 patients (39%) took the DAT (from some days to 6 months) and 35 patients (49%) - did not take it. Part III - ROMB study. 519 patients did not take DAT, at that 259 (50%) in hospital and 260 (50%) - in out-patient clinic. 521 patients took DAT according to indications, at that 238 (46%) in hospital and 283 (54%) - in out-patient clinic.

Conclusion. Less than 50% of patients, having direct indications, received DAT in the real clinical practice. The prescription rate can be improved due to education activity directed to doctors and increase in clopidogrel drugs affordability.

Key words: antiplatelet agents, clopidogrel, original drug, generic, dual antiplatelet therapy.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):163-167

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

Сведения об авторах:

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

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

Гинзбург Моисей Львович — к.м.н., зав. кардиологическим

отделением Люберецкой районной больницы №2, с.н.с.

отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Кутишенко Наталья Петровна — д.м.н., зав. лабораторией

отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ;

профессор кафедры доказательной медицины Первого

МГМУ им. И.М.Сеченова

Полянская Юлия Николаевна — н.с. того же отдела

Хелия Татьяна Георгиевна — н.с. того же отдела

Малышева Анна Михайловна — н.с. того же отдела

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

Кутузова Вера Сергеевна — заведующая кардиологическим

отделением ГКБ г. Подольска

Гофман Екатерина Александровна — н.с. отдела

профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Деев Александр Дмитриевич — к.ф.-м.н., заведующий

лабораторией биостатистики ГНИЦ ПМ

Терапия антиагрегантами является важнейшей частью лечения больных с высоким риском развития тромботических осложнений, в первую очередь пациентов, перенесших инфаркт миокарда и инвазивные вмешательства на коронарных артериях. По данным крупных многоцентровых исследований, именно антиагреганты существенно влияют на частоту развития и исход острых сосудистых ситуаций, улучшают качество и увеличивают продолжительность жизни пациентов [1]. Терапия антиагрегантами длительное время была представлена только одним антиагрегантом — аспирином, который уже несколько десятилетий остается ее стандартом [2]. Согласно современным рекомендациям ацетилсалициловая кислота (АСК) показана больным с любыми формами ишемической болезни сердца (ИБС) [3–6].

Со второй половины 80-х гг стали появляться новые антиагреганты — ингибиторы АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов — антагонисты рецептора P2Y₁₂, тиаенопиридины. Эта группа представлена несколькими препаратами — тиклопидином, клопидогрелом, прасугрелом, а также тикагрелором. Эффективность этих препаратов, как в виде монотерапии, так и в комбинации с аспирином (75–150 мг) — двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) [7–10], доказана во многих крупных клинических исследованиях. Среди всех возможных вариантов сочетания антиагрегантов наиболее часто используют комбинацию аспирина и клопидогрела. Несмотря на очевидные преимущества влияния ДАТ на прогноз сердечно-сосудистых осложнений в определенных клинических ситуациях, в реальной клинической практике она назначается далеко не всегда.

Целью нашей работы являлась оценка реальной частоты назначения ДАТ у больных, имеющих показания к ее назначению в соответствии с рекомендациями и изучение возможности улучшения ситуации путем образовательной работы с врачами и повышения доступности клопидогрела.

Материал и методы

Характеристика материала. Исследование состояло из 3-х частей. В I–II частях нашей работы представлены результаты двух исследований, заключавшихся в опросе больных, которые нуждались в назначении ДАТ — в соответствии с современными рекомендациями.

В III части работы изучалось реальное использование ДАТ на большой выборке больных, имеющих показания к совместному назначению аспирина и клопидогрела в рамках многоцентрового исследования, проводившегося в разных регионах РФ (исследование РОМБ), также оценивалась возможность увеличения частоты назначения ДАТ путем образовательной работы с врачами и повышения доступности клопидогрела.

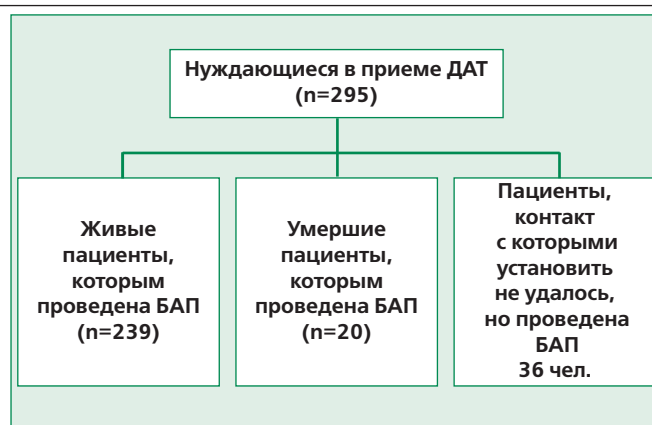


Рисунок 1. Количество больных, нуждавшихся в приеме ДАТ (исследование ПРОГНОЗ-ИБС) (n=295)

I часть исследования. Нами проведен опрос пациентов со стабильно протекающей ИБС, которым была проведена процедура ангиопластики с установкой стента и которым, соответственно, было показано назначение ДАТ. В это исследование включены пациенты, которым в ГНИЦ ПМ проводилась коронароангиография в 2004–2007 гг. (674 человека), а ДАТ была показана в 295 случаях (рис. 1; исследование ПРОГНОЗ-ИБС).

II часть исследования. Телефонный опрос больных, перенесших острый инфаркт миокарда на территории г. Люберцы и г. Подольска Московской области, нуждающихся в назначении ДАТ в соответствии с современными рекомендациями.

III часть исследования. Многоцентровое исследование РОМБ, в котором врачи поликлиник и стационаров в течение 3-х месяцев фиксировали пациентов, имевших показания к ДАТ и перенесших: 1) острый коронарный синдром (ОКС) не более 3-х месяцев назад; 2) коронарную ангиопластику со стентированием не более 3-х месяцев назад. В исследовании РОМБ участвовало 302 врача-кардиолога в 54 городах РФ. Ими было включено в исследование 1040 пациентов (рис. 2). Средний возраст пациентов 57,5 лет.

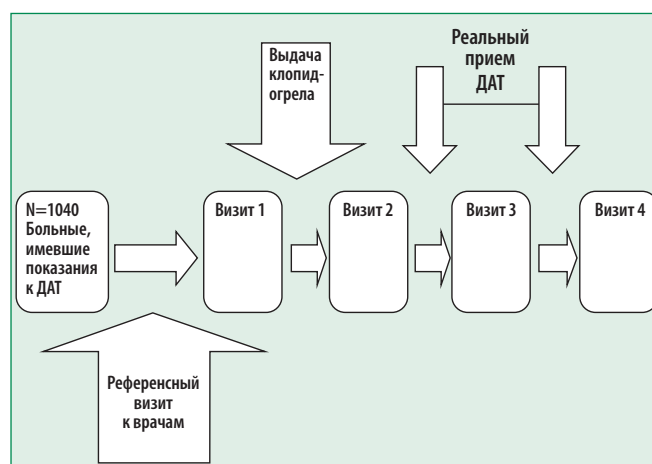


Рисунок 2. Дизайн исследования РОМБ

В рамках секции рациональной фармакотерапии ВНОК до начала исследования РОМБ с врачами, участвовавшими в исследовании, проводилась образовательная работа в виде лекций, в ходе которых разъяснялись основные принципы терапии антиагрегантами в соответствии с современными рекомендациями. Исследование включало 4 визита, во время которых кардиологи заполняли «Индивидуальную карту наблюдения больного». Все эти врачи в рамках повседневной клинической работы за определенный период времени принимали и выявляли больных, имеющих показания ДАТ, а затем путем опроса выясняли, кто из пациентов принимает ДАТ. После чего врачи рекомендовали ДАТ и, в частности, назначался клопидогрел.

Во время 1-го визита врачи определяли наличие показаний ДАТ (и отсутствие противопоказаний), объясняли пациентам необходимость приема ДАТ и выдавали больным упаковки клопидогрела (Эгитромб) в дозе 75 мг — 28 таблеток в упаковке.

Во время 2-го визита (через 1 мес) больного опрашивали, принимал ли он данную терапию, оценивались нежелательные явления и осуществлялась рекомендация самостоятельного приобретения клопидогрела.

Во время 3-го визита (через 1 мес): опрос больного, оценка нежелательных явлений и рекомендация самостоятельного приобретения клопидогрела. Во время каждого визита у пациентов выясняли, принимали ли они выданный им лекарственный препарат.

Во время 4-го визита: опрос больного, оценка нежелательных явлений.

Результаты

I часть исследования. По данным исследования ПРОГНОЗ-ИБС 20 из 295 больных, нуждавшихся в проведении ДАТ, умерли к моменту проведения опроса, с 36-ю контакт установить не удалось. Однако, по результатам телефонного опроса из 239 пациентов, нуждавшихся в ДАТ, принимали клопидогрел в дополнение к АСК постоянно (в том числе дженерики) — менее половины пациентов (рис. 3).

II часть исследования. Реальное применение клопидогрела оценивалось среди больных, перенесших инфаркт миокарда в г. Подольске (Московская область). С помощью телефонного звонка удалось установить жизненный статус 71 пациента и выяснить, принимали они препараты клопидогрела, длительность их приема, а также причины отказа от приема препарата. Путем телефонного опроса удалось установить, что 6 пациентов умерло к моменту опроса, 2 пациента не знали, принимали ли они клопидогрел, 28 пациентов принимали ДАТ (от нескольких дней до 6 мес), 35 пациентов — не принимали ДАТ (рис. 4).

Другой проведенный нами опрос, касающийся применения клопидогрела в составе ДАТ, охватил больных

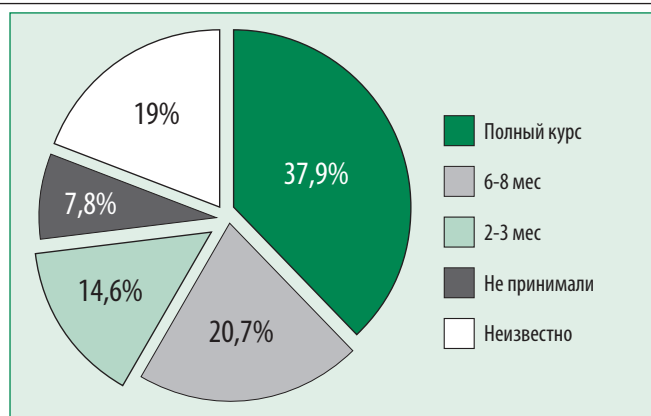


Рисунок 3. Прием ДАТ в реальной клинической практике у больных со стабильной ИБС (ПРОГНОЗ-ИБС; n = 295)

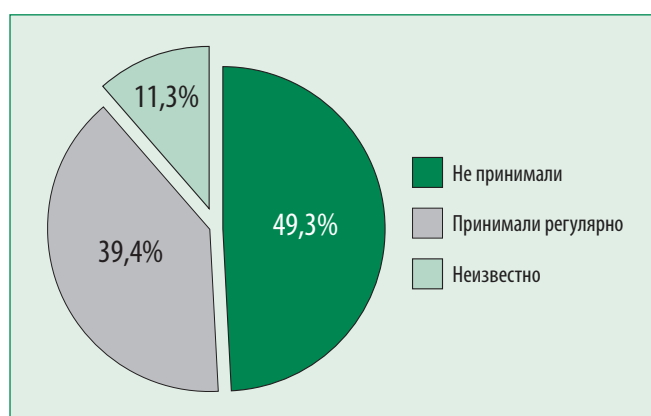


Рисунок 4. Прием ДАТ в реальной практике после перенесенного инфаркта миокарда у больных г. Подольска по данным опроса (n=71)

(n=158), перенесших острый инфаркт миокарда на территории Люберецкого района Московской области. Все пациенты были госпитализированы в Люберецкую районную больницу №2. С помощью телефонного опроса удалось установить жизненный статус 98 больных, перенесших инфаркт миокарда, 60 больных на повторные телефонные звонки не отвечали. Из этих 98 больных к моменту телефонного звонка 84 больных были живы, 14 умерли. Согласно данным опроса, из выживших клопидогрел принимали 14 человек, из них 5 прекратили принимать его досрочно по разным причинам. Определенно не принимали клопидогрел 63 человека, а 2 затруднились ответить на этот вопрос. Из умерших 14-ти человек 11, по словам родственников, клопидогрел определенно не принимали, в отношении 3-х человек информации о приеме клопидогрела не было (рис. 5).

III часть исследования. Из 519 человек не принимало клопидогрел 259 (50%) пациентов, наблюдавшихся в стационаре и 260 (50%) пациентов, отобранных врачами поликлиник; принимали клопидогрел по показаниям из 521 только 238 (46%) пациентов (ста-

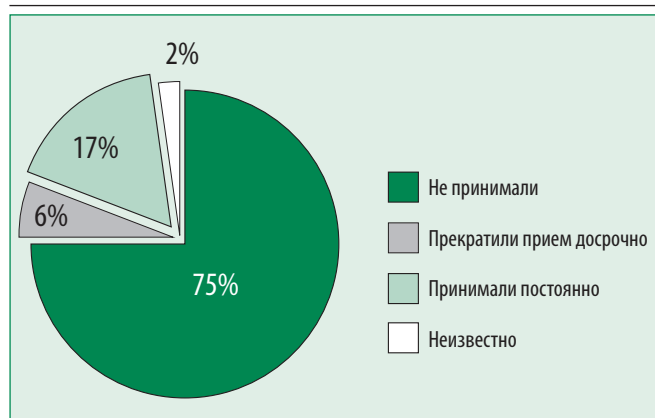


Рисунок 5. Прием ДАТ в реальной практике после перенесенного инфаркта миокарда у больных Люберецкого района МО по данным опроса (n=84)

ционный) и 283 (54%) пациента, наблюдающихся в поликлиниках.

Таким образом, до начала наблюдения лишь половина (50,1%) пациентов на протяжении 4-х месяцев принимала клопидогрел (оригинальный или дженерические препараты).

К третьему месяцу наблюдения из 1040 пациентов завершили исследование в полном соответствии с протоколом 993 человека (табл. 2). Выбыло из исследования 47 (4,5%) пациентов: 42 (4%) человека выбыли из исследования по разным причинам и 5 (0,48%) пациентов – из-за развития побочных эффектов.

Обсуждение

Внедрение в клиническую практику ДАТ нередко является серьезной проблемой. Несмотря на очевидность положительного влияния многих лекарственных препаратов на показатели смертности (например, статинов), они крайне медленно проникают в арсенал практического врача. Вследствие этого больные с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений зачастую не получают той терапии, которая могла бы реально улучшить прогноз их жизни. Типичным примером является современная терапия антиагрегантами. В ряде исследований было убедительно продемонстрировано, что добавление клопидогрела или других тиаенопиридинов к традиционной терапии аспирином существенно улучшает прогноз жизни больных в

сравнении с монотерапией аспирином (CURE, COMMIT). На основании этих и ряда других исследований рекомендации стали рассматривать совместное назначение аспирина и клопидогрела (ДАТ) как обязательное в ряде определенных клинических ситуаций (острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, стентирование). Несмотря на очевидную пользу от применения ДАТ, в реальной клинической практике они используются далеко не всегда [11, 12]. Этот факт наглядно демонстрируют первые два приводимых в статье исследования. Опросы, проведенные на небольших, но достаточно типичных выборках больных (перенесших острый инфаркт миокарда в двух районах Московской области) показал крайне низкую частоту назначения ДАТ. Данные регистра больных, которым выполняли коронароангиографию в Центре профилактической медицины за трехлетний период (исследование ПРОГНОЗ-ИБС), показали, что после проведенной пластики со стентированием полный курс ДАТ получали лишь 47% больных. Данные, полученные в первых двух исследованиях, нашли полное подтверждение в значительно более крупном исследовании РОМБ, которое проводилось силами практических врачей в различных регионах РФ. В сформированной выборке больных, имевших прямые показания к назначению ДАТ (1040 человек), реально её получали всего 521 человек (50%), что в целом соответствует результатам первых двух исследований. Причины явно недостаточного использования ДАТ в реальной клинической практике, по-видимому, многообразны. Одной, и, по-видимому, главной причиной является неосведомленность врачей о современных рекомендациях. В исследовании РОМБ врачи, участвовавшие в исследовании в регионах, предварительно прослушали организованные представителями секции рациональной фармакотерапии ВНОК цикл лекций, посвященных современным принципам терапии антиагрегантами. По-видимому, именно это определило тот факт, что врачи четко выявляли больных, имеющих показания к ДАТ, и, соответственно назначали её. Другой возможной причиной недостаточного использования ДАТ, видимо, является доступность входящих в её состав лекарственных препаратов, в первую очередь клопидогрела. В течение долгого времени клопидогрел был доступен только в

Таблица 2. Назначение и реальное применение двойной антитромбоцитарной терапии (по данным исследования РОМБ).

	Визит 1	Визит 2 (1 мес)	Визит 3 (2 мес)	Визит 4 (3 мес)
Действие врача	Выдача клопидогрела	Рекомендовано приобрести клопидогрел	Рекомендовано продолжить прием клопидогрела	Рекомендовано продолжить прием клопидогрел
Пациенты, явившиеся на визит, n	1040	1040	1034	993

виде оригинального препарата (плавикса), стоимость которого делала его малодоступным для большинства больных. Появление дженериков — копий оригинального препарата — значительно повысило доступность лекарства, однако, одновременно поставило проблему клинической эквивалентности этих дженериков оригинальному препарату [12]. В исследовании РОМБ использовали дженерик клопидогрела (Эгитромб), единственный на момент проведения исследования препарат с доказанной клинической эквивалентностью оригинальному клопидогрелу [13]. Исследование РОМБ показало также, что больные, подробно информированные о преимуществах ДАТ, готовы самостоятельно приобретать клопидогрел, о чем свидетельствует очень высокий процент приверженности назначенной терапии.

Литература

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
2. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2 (8607): 349–360.
3. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341–1381.
4. King SB 3rd, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 172–209.
5. Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 166–81.
6. The efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Recommendations of the Russian Scientific Society of Cardiology (2011). *Rational Pharmacother Card* 2011; 7 (5) suppl: 36–42. Russian (Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК (2011). РФК 2011; 7 (5) приложение: 36–42).
7. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9497): 1607–1621.
8. CAPRIE Steering Committee a randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329–1339.
9. Krasopoulos G, Brister SJ, Beattie WS, Buchanan MR. Aspirin "resistance" and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336 (7637): 195–198.

Заключение

Таким образом, проведенные нами исследования продемонстрировали невысокую частоту использования ДАТ в ситуациях, когда современные рекомендации считают её абсолютно необходимой. Исследование РОМБ показало, что ситуацию можно значительно улучшить путём целенаправленного образования врачей, а также путём назначения препаратов-дженериков.

Благодарность

Выражаем благодарность компании ЭГИС за помощь в приобретении для исследования лекарственного препарата клопидогрела (Эгитромб).

Благодарим также Г.С. Рязанову за помощь в проведении опросов больных по телефону.

10. Holmes DR, Jr., Dehmer GJ, Kaul S, et al. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56 (4): 321–341.
11. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Malysheva A.M., et al. Current antiplatelet therapy in patients with ischemic heart disease with a high risk of thrombotic complications. These evidence-based medicine and actual practice. *Rational Pharmacother Card* 2011; 7(3): 319–322. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Малышева А.М., и др. Современная терапия антиагрегантами больных ишемической болезнью сердца с высоким риском тромботических осложнений. Данные доказательной медицины и реальная практика. РФК 2011; 7(3): 319–322).
12. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L., et al. Antiplatelet therapy in patients at high risk of thrombotic complications: the problem of efficiency, safety and commitment. *Klinitsist* 2011; 2: 72–79. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., и др. Антиагрегантная терапия у больных с высоким риском развития тромботических осложнений: проблема эффективности, безопасности и приверженности. Клиницист 2011; 2: 72–79).
13. Yakusevich V.V., Petrochenko A.S., Simonov V.A., et al. Therapeutic equivalence of the original clopidogrel (Plavix) and of generic copies (Egitromb). The results of a comparative randomized blind crossover study. *Rational Pharmacother Card* 2011; 7(1): 19–25. Russian (Якусевич В.В., Петроченко А.С., Симонов В.А., и др. Терапевтическая эквивалентность оригинального клопидогрела (Плавикс) и его дженерической копии (Эгитромб). Результаты сравнительного рандомизированного перекрестного слепого исследования. РФК 2011; 7(1): 19–25).

Поступила 08.04.2012

Принята в печать 18.04.2012

ОСТАТОЧНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ НА ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ ИЛИ РЕЦЕПТОРОВ АДЕНОЗИНДИФОСФАТА

А.А. Ломоносова, Н.А. Мазур*, Е.А. Золозова, Е.В. Саятина,
В.В. Чигинева, Н.В. Шестакова

Российская медицинская академия последиplomного образования
123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Остаточная реактивность тромбоцитов на терапии ингибиторами циклооксигеназы или рецепторов аденозиндифосфата

А.А. Ломоносова, Н.А. Мазур*, Е.А. Золозова, Е.В. Саятина, В.В. Чигинева, Н.В. Шестакова
Российская медицинская академия последиplomного образования. 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Цель. Сравнить влияния ацетилсалициловой кислоты (АСК) и двух препаратов клопидогрела на остаточную агрегационную реактивность тромбоцитов (ОАРТ).

Материал и методы. В перекрестное исследование были включены 40 больных в возрасте до 70 лет, у которых имелась хроническая ишемическая болезнь сердца. Методы обследования включали опрос на наличие стенокардии, измерение артериального давления (АД), регистрацию ЭКГ покоя, суточное мониторирование ЭКГ и АД, определение содержания в крови общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, трансаминаз и креатинина, определение общего анализа крови, включая количество тромбоцитов и уровень гемоглобина. Также определяли агрегацию тромбоцитов с помощью световой агрегометрии в начале исследования, через одну нед лечения АСК, а затем по окончании каждого 3-недельного периода лечения препаратами клопидогрела.

Результаты. На монотерапии АСК ОАРТ составила $56,4 \pm 0,3\%$. Результаты сравнения эффективности оригинального клопидогрела и его дженерика продемонстрировали отсутствие значимых различий в их влиянии на ОАРТ. Терапия препаратами клопидогрела приводила к значимо меньшему уровню ОАРТ ($42,2 \pm 0,2\%$), чем монотерапия АСК ($p=0,0003$). Анализ данных с учетом предложенного критерия высокой ОАРТ (более 46%) на терапии показал, что количество таких больных, принимавших кишечнорастворимую форму АСК, составило 70%, а на терапии препаратами из группы клопидогрела — 30%.

Заключение. Полученные данные указывают на то, что у значительного числа больных на монотерапии дезагрегантами не достигается целевой уровень (<46%) снижения ОАРТ, что может служить обоснованием для назначения им комбинированной терапии.

Ключевые слова: агрегация тромбоцитов, остаточная реактивность, ишемическая болезнь сердца, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел.

РФК 2012;8(2):168–172

Residual platelet reactivity during therapy with inhibitors of cyclooxygenase or adenosine diphosphate receptors

А.А. Lomonosova, N.A. Mazur*, E.A. Zolozova, E.V. Sayutina, V.V. Chigineva, N.V. Shestakova
Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995, Russia

Aim. To compare effects of acetylsalicylic acid (ASA) and two clopidogrel drugs on residual platelet aggregative reactivity (RPAR).

Material and methods. Patients ($n=40$) with ischemic heart disease aged under 70 years were involved into the crossover study. Clinical examination included questionnaire survey, blood pressure (BP) measurement, ECG registration, 24-hour ECG and BP monitoring, determination of blood levels of total cholesterol, high density lipoproteins, triglycerides, transaminases, and creatinine, complete blood cell count, including platelets number and hemoglobin level. Besides evaluation of the platelet aggregation by optical aggregometry was performed initially, after one week ASA treatment and after every next 3 week clopidogrel treatment period.

Results. RPAR during ASA monotherapy was $56,4 \pm 0,3\%$. There were no significant differences in effects of original and generic clopidogrel on RPAR. Clopidogrel therapy reduced RPAR more significantly ($42,2 \pm 0,2\%$) than ASA monotherapy did ($p=0,0003$). Authors proposed definition for high level of RPAR during therapy - it is platelet aggregation more than 46%. Data analysis taking into account this criterion showed that a number of patients with high RPAR was 70 and 30% among patients treated with enterosoluble ASA and clopidogrel, respectively.

Conclusion. Study results show that a significant number of patients receiving antiplatelet monotherapy does not achieve the target level of RPAR (<46%). These results may be a rationale for combined therapy in patients of this type.

Key words: platelet aggregation, residual reactivity, ischemic heart disease, acetylsalicylic acid, clopidogrel.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):168–172

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mazur@land.ru

Введение

В настоящее время доказательства пользы дезагрегантов в профилактике и лечении артериального тромбоза неоспоримы. Их применение приводит к снижению риска развития заболеваний, связанных с тромбообразованием, или к улучшению прогноза у больных с уже развившимся тромбозом. Наиболее доказана польза препаратов из двух групп — ингибиторов циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота — АСК) и ингибиторы АДФ рецепторов (клопидогрел, прасугрел

и другие новые их производные). Третья группа — ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa — получила доказательства пользы только у отдельной группы больных. В частности, в рекомендациях, принятых в США (2011), у больных среднего и высокого риска, которым планируется проведение инвазивного вмешательства, кроме АСК перед его проведением или во время вмешательства вторым дезагрегантом может быть клопидогрел в нагрузочной дозе, или внутривенно — ингибитор рецепторов GP IIb/IIIa — иптитифибатид или тирофибан (класс Ia).

Доказательства пользы дезагрегантов основаны на учете частоты возникновения конечных точек, включающих величину риска смерти, инфаркта миокарда, инсульта. Вместе с тем остается неясным, с какой степенью подавления агрегационных свойств тромбоцитов в результате терапии связаны положительные изменения в частоте возникновения конечных точек. Основываясь на ретроспективном анализе данных, в по-

Сведения об авторах:

Ломоносова Анастасия Александровна — аспирант кафедры кардиологии РМАПО

Мазур Николай Алексеевич — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Золозова Елена Александровна — к.м.н., доцент той же кафедры

Саятина Елена Витальевна — к.м.н., ассистент той же кафедры.

Чигинева Виктория Васильевна — к.м.н., доцент той же кафедры

Шестакова Наталия Васильевна — к.м.н., доцент той же кафедры

следних работах указывается на важность учета величины остаточной реактивности тромбоцитов при оценке эффективности дезагрегантов.

Целью данного исследования было определение величины остаточной агрегационной реактивности тромбоцитов и сравнение влияния на нее АСК и двух препаратов клопидогрела.

Материал и методы исследования.

В исследование включались пациенты в возрасте до 70 лет, у которых имелась хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС), без артериальной гипертонии или при достаточном уровне контроля повышенного артериального давления (в соответствии с принятыми Рекомендациями) и при соблюдении следующих условий:

- наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании и выполнение его требований;
- отсутствие противопоказаний для приема антиагрегантов;
- согласие не курить, как минимум, в день сдачи крови на анализы.

Критерии исключения: нестабильная стенокардия; пароксизмальная или постоянная тахикардия; фибрилляция предсердий; хроническая сердечная недостаточность; инсульт в анамнезе (геморрагический или неизвестной этиологии); синкопальные состояния; язвенная болезнь желудка или 12-ти перстной кишки (в т.ч. в анамнезе), хронический гастрит с частыми обострениями, рефлюкс-эзофагит; наличие геморрагических состояний в анамнезе; непереносимость АСК; бронхиальная астма; содержание тромбоцитов $<100 \times 10^{12}/л$ или $>450 \times 10^{12}/л$, гематокрит $<25\%$ или гемоглобин $<100 г/л$; креатинин сыворотки крови $>120 мкмоль/л$; активность сывороточных трансаминаз выше верхней границы нормы в 3 раза; психические заболевания; цирроз печени; портальная гипертония; варикозное расширение вен пищевода; прием нестероидных противовоспалительных средств или антикоагулянтов.

Всем пациентам исходно и в конце наблюдения проводилось определение содержания в крови общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, триглицеридов, трансаминаз, креатинина, общий анализ крови, включая тромбоциты, гемоглобин. Определение агрегации тромбоцитов при помощи световой агрегометрии и лазерного агрегометра «Биола» проводилось в лаборатории клеточной адгезии Российского кардиологического научно-производственного комплекса (д.б.н. Л.И. Бурячкова) в условиях слепого выполнения исследования на каждом этапе наблюдения. В качестве индуктора агрегации использовалась АДФ в дозе 5 мкмоль/л.

Также всем пациентам проводился опрос на наличие стенокардии, измерение АД на доминантной руке в положении сидя трехкратно, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) покоя в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование ЭКГ и АД.

Протокол исследования был утвержден этическим комитетом РМАПО. После включения в исследование пациенты были рандомизированы на две группы, у которых сравнивалась дезагрегационная эффективность АСК (Тромбо АСС; Ланнахер, Австрия; 100 мг в сутки) и клопидогрела (Плагрил, Д-р Редди'с; 75 мг в сутки), а также препаратов клопидогрела Плавикс (Санofi-Авентис; 75 мг в сутки) и Плагрил (Д-р Редди'с; 75 мг в сутки). Агрегация тромбоцитов определялась в момент включения больного в исследование, а затем повторно, спустя не менее 7 дней приема ацетилсалициловой кислоты. Перевод больных после 3-х недельной терапии одним из исследуемых препаратов на другой проводился по методу «кроссовер». После завершения каждого 3-х недельного этапа исследования определяли агрегацию тромбоцитов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы статистического анализа Statistica 6 (StatSoft Inc.). Результаты представлены в виде средних величин и ошибки средних величин ($M \pm m$). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 40 больных хронической ИБС (18 мужчин и 22 женщины; средний возраст $62,6 \pm 0,94$ лет), из которых исходно 3 (7,5%) пациента не принимали антиагреганты, а остальные получали препараты АСК (Кардиомагнил, Тромбо АСС). Терапия, назначенная врачами поликлиник, включала также бета-адреноблокаторы (80%), антагонисты кальция (32,5%) и статины (60%). Несмотря на проводившееся лечение, приступы стенокардии возникали на нагрузке у всех больных (в среднем 0,95 приступа в нед). Инфаркт миокарда в анамнезе имели 22%, артериальную гипертензию – 80% пациентов. Гиперхолестеринемия ($>5,0 ммоль/л$) на фоне приема статинов была установлена у 37,5%, нарушение углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа) – у 20% пациентов. Исходно эпизоды ишемии миокарда при суточном мониторировании ЭКГ были зарегистрированы у 65% пациентов.

Коррекция терапии с помощью бисопролола, амлодипина и лизиноприла обеспечила уменьшение количества приступов стенокардии в нед (в среднем с 0,95 до 0,3). Эффективность терапии подтверждена с помощью мониторирования ЭКГ по Холтеру, во время которого было отмечено уменьшение количества депрессий сегмента ST в течение суток. Суммарное ко-

личество эпизодов ишемии миокарда снизилось в 3 раза ($p=0,04$).

По данным офисного измерения АД проводившаяся терапия обеспечила достоверное снижение как систолического так и диастолического АД ($p=0,01$). Эффективность антигипертензивной терапии контролировали также с помощью суточного мониторинга АД. Среднесуточное давление на терапии сохранялось на целевом уровне (систолическое — $125 \pm 0,3$ мм рт. ст., диастолическое — 75 ± 1 мм рт. ст.), что крайне важно для больных, получающих дезагреганты.

Больным в контрольном периоде с интервалом в 1 нед повторно на терапии кишечнорастворимой формой АСК были определены показатели агрегации тромбоцитов, которые значимо не отличались от таковых при включении больных в исследование ($58,2 \pm 0,2\%$ и $52,4 \pm 0,2\%$ соответственно; $p > 0,05$), что свидетельствует о высокой воспроизводимости и надежности результатов, получаемых с помощью метода световой агрегометрии.

Результаты сравнения эффективности оригинального клопидогрела ($n=20$) и препарата Плагрил ($n=20$) продемонстрировали отсутствие достоверных различий в их влиянии на агрегацию тромбоцитов (табл.). Остаточная агрегационная реактивность тромбоцитов составила при приеме дженерика $44,8 \pm 0,2\%$, а на оригинальном препарате — $40,7 \pm 0,18\%$ ($p > 0,05$). В связи с отсутствием значимых различий во влиянии на агрегацию тромбоцитов указанных двух препаратов, в дальнейшем анализе полученные данные рассматривались совместно.

На монотерапии АСК (37 больных) остаточная агрегационная реактивность тромбоцитов составила в среднем $56,4 \pm 0,3\%$. На терапии препаратами клопидогрела ($n=40$) показатели агрегации тромбоцитов были достоверно меньше (в среднем $42,2 \pm 0,2\%$; $p=0,0003$).

В нашем исследовании при оценке агрегации тромбоцитов у одних и тех же больных на терапии АСК или клопидогрелом остаточная реактивность тромбоцитов колебалась от 31,5% до 83,3% и от 10,8% до 82,3%, соответственно. Анализ данных с учетом предложенного критерия определения высокой остаточной реактивности тромбоцитов (более 46%) на терапии показал, что количество таких больных, принимавших кишечнорастворимую форму АСК, составило 70%, а на терапии

клопидогрелом — 30%. Полученные данные указывают на то, что у значительного числа больных на монотерапии дезагрегантами не достигается целевой уровень (<46%) снижения агрегационной активности тромбоцитов, что может служить обоснованием для оценки у них эффективности комбинированной терапии.

В течение 16 нед наблюдения не зарегистрировано никаких неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, а также эпизодов кровоточивости. Побочные эффекты в виде кожного зуда во время приема плагрила были отмечены у 2 больных (5%), что не повлияло на дальнейшее участие этих больных в исследовании.

Обсуждение

Польза терапии дезагрегантами больных ИБС (хронические и острые её формы) была установлена на основании отдаленных результатов наблюдения (снижение риска летальных исходов, риска возникновения инфаркта миокарда, инсульта). Но такие благоприятные результаты регистрируются у меньшей части пациентов (примерно у каждого третьего), а у большинства, несмотря на прием дезагрегантов, отмечаются перечисленные конечные точки. Такой взгляд на эффективность дезагрегантной терапии позволил сформулировать ряд новых вопросов, на которые в последние годы пытаются получить ответы в новых исследованиях. В частности, обсуждаются вопросы резистентности больных к такой терапии, а также критерии её выявления не по отдаленным конечным точкам, а во время терапии с помощью различных методов, оценивающих агрегационную активность тромбоцитов. Кроме того, актуальной стала проблема информативности различных лабораторных методов оценки агрегационной активности тромбоцитов, а также проблема определения критериев, по которым можно судить о наличии эффекта, ассоциирующегося с положительными отдаленными результатами терапии.

Использование в нашем исследовании метода световой агрегометрии с помощью лазерного агрегометра «Биола» обеспечило высокую воспроизводимость результатов исследования. Различия результатов агрегации тромбоцитов у одних и тех же больных, определявшихся дважды с интервалом в 1 нед в условиях слепого метода, составили лишь 6% (52% и 58%; $p > 0,05$). Эти результаты позволяют дать объективную сравнительную оценку влияния на агрегацию тромбоцитов двух

Таблица. Величины остаточной реактивности тромбоцитов и количество больных с достигнутым целевым уровнем ее уменьшения

Параметр	АСК	Дженерический клопидогрел (Плагрил)	Оригинальный клопидогрел
Остаточная реактивность тромбоцитов, %	$56,4 \pm 0,3$	$44,8 \pm 0,2$	$40,7 \pm 0,2$
Пациенты с достигнутым целевым уровнем ОР, %	30	70	65

ОР — остаточная реактивность, АСК — ацетилсалициловая кислота

препаратов из основных групп (аспирина и клопидогрела) и нового дженерика последнего — плагирила.

Сравнение дезагрегационного действия оригинального клопидогрела и препарата Плагрил продемонстрировало отсутствие сколь либо значимых различий в их эффективности. Во время их приема показатели агрегации тромбоцитов в среднем составили 44,8% и 40,7%, что позволило при последующем анализе данных исследования объединить результаты и оценить их совместно.

В отличие от многих, в нашем исследовании влияние на агрегацию оценивалось с помощью перекрестного метода у одних и тех же больных, что значительно уменьшает влияние индивидуальной чувствительности к действию препаратов на точность результатов. Из полученных данных следует, что дезагрегационная эффективность клопидогрела значимо выше, чем у аспирина. Вероятно, этим и объясняются результаты, полученные в исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), в котором было зарегистрировано более значительное снижение летальности у больных с различными заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, на терапии плавиксом по сравнению с аспирином [1].

В настоящее время активно обсуждается роль резидуальной (остаточной) или высокой агрегационной активности тромбоцитов на терапии дезагрегантами. Большинство работ посвящено её роли в развитии тромбоза стента. Одним из первых было исследование Hochholzer с соавт. [2], в котором было установлено, что у больных с величиной агрегации выше медианы было достоверно больше случаев больших коронарных событий. В другом исследовании у 174 больных острым инфарктом миокарда с помощью световой агрегометрии изучили реактивность тромбоцитов после 72 ч приема АСК [3] и определили наличие эффекта у 68%, у остальных эффект был недостаточным. Спустя 6 мес оценили большие коронарные события (смерть, рецидив острого коронарного синдрома и/или инсульт). В группе с недостаточным эффектом (индуктором агрегации была арахидоновая кислота) было достоверно больше лиц старшего возраста, больных артериальной гипертензией, с гиперлипидемией и имевших в анамнезе ишемические события. Частота больших коронарных событий была значимо выше (14,3% и 2,5% соответственно; $p < 0,01$) в группе с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов ($45 \pm 30\%$) при сравнении с группой с более низкой их реактивностью ($32 \pm 24\%$; $p = 0,003$). Но эта разница оказалась недостоверной при анализе с учетом факторов, влиявших на агрегацию. Такая же закономерность установлена при использовании АДФ в качестве индуктора агрегации тромбоцитов.

Для оценки взаимосвязи между остаточной реактивностью тромбоцитов и конечными точками на-

блюдения на терапии клопидогрелом в ряде исследований использовалась методика VerifyNow P2Y12. В частности, в исследовании GRAVITAS (Gauging Responsiveness With a VerifyNow P2Y12 Assay: Impact on Thrombosis and Safety Trial; $n = 2800$) было установлено, что показатель остаточной реактивности < 208 ед., определенный в сроки от 12 до 24 ч после чрескожного вмешательства на коронарных артериях, ассоциируется с уменьшением риска возникновения коронарных событий в отдаленные сроки наблюдения (до 6 мес), в т. ч. и после исключения влияния на них других значимых факторов [4].

При мета-анализе результатов 6 исследований, включивших 3059 больных [5], установлено, что остаточная агрегационная активность тромбоцитов, определявшаяся с помощью метода VerifyNow P2Y12 ≥ 230 ед, ассоциировалась с более высокой частотой возникновения комбинированной конечной точки [отношение рисков (ОР) 2,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,62–2,73; $p < 0,0001$], включая и отдельно взятые случаи смерти (ОР 1,66; 95% ДИ 1,04–2,68; $p = 0,04$), инфаркта миокарда (ОР: 2,04; 95% ДИ 1,51–2,76; $p < 0,001$) и тромбоза стента (ОР 3,11; 95% ДИ 1,50–6,46; $p = 0,001$). Используя комбинированный ROC (combined receiver operator curve) анализ, были определены отрезные точки ($> 46\%$ агрегации на 5 мкмоль АДФ и $> 59\%$ для 20 мкмоль АДФ), которые ассоциировались с высоким риском ишемических событий (58% и 54%, соответственно в зависимости от дозы АДФ). Многофакторный Cox-регрессионный анализ [6] подтвердил наличие достоверной связи между ишемическими событиями и указанными показателями агрегации тромбоцитов ($p < 0,001$).

В 2010 г. были опубликованы согласованные критерии определения высокой реактивности тромбоцитов на дезагрегационной терапии [7]. В частности, при использовании 5 мкмоль АДФ в качестве индуктора при световой агрегометрии, величина максимальной резидуальной (остаточной) агрегации более 46% рекомендована в качестве критерия наличия. Количество таких больных на терапии клопидогрелом составляет, по данным некоторых авторов, около 20% [7, 8]. В отдельных взятых исследованиях, критерии определения высокой остаточной реактивности тромбоцитов достаточно близки (43–50%), колебания составляют менее 10%. Вместе с тем предсказательная роль величины остаточной реактивности на терапии в отношении ближайшего и отдаленного прогноза, как демонстрируют результаты некоторых исследований, неодинакова [9–11]. В частности, в исследовании D. Sibbling с соавт. [10] и T. Geisler с соавт. [11], в которых агрегация тромбоцитов оценивалась с помощью не одинаковых методов (оценка активных метаболитов клопидогрела или определение активности тромбоцитов с помо-

щью световой агрегометрии), было показано наличие связи высокой реактивности тромбоцитов с развитием тромбоза стента в сроки до 30 дней, а в более отдаленное время ассоциация была очень слабой или отсутствовала. Однако в исследовании N.J. Breet с соавт. [9] и в двух других [2, 11] полученные данные продемонстрировали (вне зависимости от сроков после имплантации стентов) достоверное влияние остаточной реактивности тромбоцитов на риск последующего возникновения нарушения коронарного кровообращения.

Длительная терапия дезагрегантами также ассоциируется с большой частотой (до 60%) возникновения небольших кровотечений, как правило, не вызывающих нарушений гемодинамики и не требующих трансфузионной терапии [12, 13]. В большинстве случаев небольшие кровотечения рецидивируют и имеют тесную взаимосвязь с величиной остаточной агрегационной активности тромбоцитов. Вместе с тем большие кровотечения, вызывающие снижение содержания гемоглобина на 5 мг%, не имеют четкой связи с величиной остаточной реактивности тромбоцитов, что указывает на более сложный механизм их возникновения. Вероятно, что терапия дезагрегантами, выступая в качестве их триггера, приводит к проявлению латентных генетических или других, пока не установленных, нарушений гемостаза. Их выявление является задачей для дальнейших исследований. Таким образом, осуществляя мониторинг агрегации тромбоцитов во время терапии с помощью современных методов, можно прогнозировать вероятность развития лишь малых кровотечений. Их наличие предполагает обеспечение индивидуального подхода в решении вопроса дальнейшей терапии с учетом того, что полная

отмена препарата (препаратов) спустя 2 нед после прекращения терапии будет приводить к достоверному и значительному увеличению риска тромбоза коронарных, мозговых или других артерий. Поэтому, например, появление кровоточивости при чистке зубов или во время бритья не является свидетельством вреда терапии дезагрегантами.

Длительная терапия дезагрегантами, проводимая сегодня одинаковыми у всех больных дозами препаратов, сочетается с большой вариабельностью степени торможения агрегационной функции тромбоцитов. В нашем исследовании при оценке агрегации тромбоцитов у одних и тех же больных на терапии аспирином или клопидогрелом остаточная реактивность тромбоцитов колебалась от 31,5% до 83,3% и от 10,8% до 82,3%, соответственно. Но, как следует из рекомендаций [7], агрегационная способность тромбоцитов на терапии, превышающая 46%, наблюдалась у наших больных при приеме АСК почти у 70%, а клопидогрела — у трети больных. Эти данные могут быть основанием для оценки действия двойной дезагрегантной терапии в группе с повышенной реактивностью тромбоцитов.

Заключение

Представленные данные позволяют предполагать, что обеспечение целевого уровня снижения реактивности тромбоцитов может позволить индивидуализировать терапию дезагрегантами.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996;348(9038):1329–1339.
2. Hochholzer W., Trenk D., Bestehorn H.P. et al. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1742–1750.
3. Beigel R., Hod H., Fefer P., Asher E. et al. En of aspirin failure to clinical outcome and to platelet response to aspirin in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011; 107 (3), 339–342.
4. Price M. J., Angiolillo D. J., Teirstein P. S. et al. 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.
5. 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):1945–1954.
6. Gurbel P.A., Antonino M.J., Bliden K.P. et al. Platelet reactivity to adenosine diphosphate and long-term ischemic event occurrence following percutaneous coronary intervention: a potential antiplatelet therapeutic target. *Platelets* 2008; 19 (8): 595–604.
7. Bonello L., Tantry U.S., Marcucci R. et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 919–933.
8. 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: 849–56.
9. Breet N.J., van Werkum J.W., Bouman H.J. et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *J Am Med Assoc* 2010; 303: 754–62.
10. Sibbing D., Morath T., Braun S. et al. Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. *Thromb Haemost* 2010; 103: 151–59.
11. Geisler T., Zorn Ch., Simonenko R. et al. Early but not late stent thrombosis is influenced by residual platelet aggregation in patients undergoing coronary interventions. *Eur Heart J* 2010; 31: 59–66.
12. Price M.J., Endemann S., Collapudi R.R. et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. *Eur Heart J* 2008; 29: 992–1000.
13. Serebruany V., Rao S.Y., Silva M.A. et al. Correlation of inhibition of platelet aggregation after clopidogrel with post discharge bleeding events assessment by different. *Eur Heart J* 2010; 3: 227–35.

Поступила: 06.04.2012

Принята в печать: 12.04.2012

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Е.И. Тарловская¹, Н.С. Максимчук^{1*}, С.В. Мальчикова¹, М.В. Авксентьева²

¹ Кировская государственная медицинская академия. 610027, Киров, ул. К. Маркса, д. 112

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Предварительные результаты сравнительного фармакоэкономического проспективного исследования различных видов терапии артериальной гипертензии

Е.И. Тарловская¹, Н.С. Максимчук^{1*}, С.В. Мальчикова¹, М.В. Авксентьева²

¹ Кировская государственная медицинская академия. 610027, Киров, ул. К. Маркса, д. 112

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Цель. Провести сравнительный фармакоэкономический анализ двух различных вариантов антигипертензивной терапии больных артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Обследовали 38 больных (11 мужчин и 27 женщин) эссенциальной АГ в сочетании с метаболическим синдромом и анамнезом предшествующей неэффективной антигипертензивной терапии. Все больные были рандомизированы на 2 группы. Больные группы В/А получали фиксированную комбинацию валсартана и амлодипина в дозе 160/5 или 160/10 мг. Пациенты группы Л/А получали комбинацию лосартана (100 мг/сут) и амлодипина (5 или 10 мг/сут). Длительность лечения — 24 нед. При недостижении целевого АД через 12 нед добавляли индапамид-ретард. Оценивали изменение частоты достижения целевого АД и динамику индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Использовали клинико-экономический метод: анализ «затраты-эффективность».

Результаты. В группе В/А 75% пациентов достигли целевого АД за 24 нед, в группе Л/А — 33,3%, а при добавлении диуретика дополнительно снизили АД еще 16,7% больных. Затраты на терапию в группе Л/А были меньше по сравнению с группой В/А (57864,24 и 156671,0 руб/24 нед, соответственно). Расчеты показывают, что для достижения целевого уровня АД еще у одного больного при использовании комбинации В/А вместо Л/А нужно дополнительно потратить 669,23 руб за 24 нед. Для уменьшения ИММЛЖ на 1% потребовалось затратить 1015,13 руб в группе В/А, а в группе Л/А — почти в 6 раз больше.

Заключение. Наибольшей эффективностью затрат для снижения АД обладает генерическая комбинация Л/А, а для получения дополнительного эффекта с помощью оригинальной фиксированной комбинации В/А требуются незначительные затраты. Для уменьшения гипертрофии левого желудочка комбинация В/А является самой экономичной. Целесообразно использование комбинации В/А у больных АГ с выраженными поражениями органов-мишеней.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, валсартан, лосартан, амлодипин, индекс массы миокарда левого желудочка.

РФК 2012;8(2):173–178

Preliminary results of comparative pharmacoeconomic prospective study of different therapies of arterial hypertension

E.I. Tarlovskaya¹, N.S. Maksimchuk^{1*}, S.V. Malchikova¹, M.V. Avksentieva²

¹ Kirov State Medical Academy. K. Marx ul. 112., Kirov, 610027 Russia

² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, Russia, 117997

Aim. To carry out a comparative pharmacoeconomic analysis of two different types of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension (HT).

Material and methods. 38 patients with essential HT (aged 18 to 70 years, 11 males and 27 females) associated with metabolic syndrome, and having a history of previous ineffective antihypertensive therapy were included into the study. The patients were randomized into 2 groups. Patients of V/A group received a fixed combination of valsartan and amlodipine (Exforge, Novartis) in dose of 5/160 and 10/160 mg depending on blood pressure (BP) level. Patients of L/A group received losartan (Lorista, KRKA) in dose of 100 mg and amlodipine (Tenox, KRKA) in dose of 5 and 10 mg. Treatment duration was 24 weeks. If target level of BP was not achieved during 12 weeks, indapamide retard was added to the therapies (Ravel SR, KRKA). Dynamics of BP and left ventricular mass index (LVMI) were considered. Cost-effectiveness method of analysis was used.

Results. In V/A group 75% of patients achieved target BP levels for 24 weeks, while in L/A group — 33.3% of patients, and 16.7% of patients more after indapamide addition. L/A therapy cost was lower in comparison with this of V/A therapy: 57864.24 vs 156671.0 rubles per 24 weeks, respectively. Calculation shows that additional cost of 669.23 rubles during 24 weeks is needed to achieve BP target level in every next patient when V/A therapy is used instead of L/A therapy. LVMI reduction by 1% took 1015.13 rubles cost in V/A group and almost 6 times more in L/A group.

Conclusion. Pharmacoeconomic analysis revealed that generic combination of L/A is the most cost-effective for BP reduction. Very low cost is required to achieve additional effect with original fixed V/A combination. V/A combination is the most economical for the left ventricular hypertrophy reduction. Thus, V/A combination is rational for use in HT patients with severe target-organs damage.

Key words: arterial hypertension, fixed combination, valsartan, losartan, amlodipine, left ventricular mass index.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):173–178

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): n.maksimchuk@mail.ru

Одной из наиболее актуальных проблем фармакоэкономики в кардиологии является оценка экономической эффективности лечения артериальной гипертензии (АГ) — одного из самых «дорогих» заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Увеличение расходов на лечение АГ связано, с одной стороны, с высокой распространенностью данного заболевания сре-

ди взрослого населения, с другой — с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений, лечение которых требует больших денежных затрат [2].

В свою очередь, применение антигипертензивной терапии приводит к статистически значимому снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [3], а, следовательно, экономически оправдано. Очевидно, что антигипертензивные препараты различаются по качеству, эффективности, характеру и частоте развития побочных эффектов, а также стоимости. Снизить расходы на лечение АГ позволяет выбор тактики антигипертензивной терапии, основанный на доказательствах, полученных в ходе выполнения рандомизированных клинических испытаний [4] и данных сравнительных фармакоэкономических исследований. Актуальным представляется изучение клинико-эко-

Сведения об авторах:

Тарловская Екатерина Иосифовна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Кировской ГМА.

Максимчук Надежда Сергеевна — ассистент той же кафедры.

Мальчикова Светлана Владимировна — к.м.н., ассистент той же кафедры

Авксентьева Мария Владимировна — д.м.н., заместитель директора Научно-исследовательского института клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики при Российском национальном исследовательском медицинском университете

номических преимуществ различных видов комбинированной антигипертензивной терапии, так как именно комбинированная терапия является в настоящее время основной стратегией лечения АГ, а экономическая эффективность такой терапии исследована недостаточно [5]. В большей степени изучена экономическая эффективность применения монотерапии АГ [6, 7].

Цель. Выполнить сравнительный фармакоэкономический анализ двух различных вариантов антигипертензивной терапии больных АГ.

Материал и методы

Протокол и дизайн исследования были рассмотрены и утверждены на заседании Локального этического комитета при Кировской ГМА от 18 ноября 2009 г (протокол №3). В исследование были включены 38 больных (11 мужчин и 27 женщин) эссенциальной АГ в возрасте от 18 до 70 лет. Критерием включения являлась АГ 2–3 степени в сочетании с метаболическим синдромом (МС) и предшествующей неэффективной антигипертензивной терапией. Все пациенты проходили общепринятую процедуру подписания информированного согласия и могли прекратить участие в исследовании в любое время.

Критерии не включения в исследование: вторичная или злокачественная АГ; ИБС: стенокардия напряжения, острый коронарный синдром; тахиаритмии; синдром слабости синусового узла, синоатриальная или атрио-вентрикулярная блокада II–III степени; мозговой инсульт в предшествующие 6 месяцев; ХСН III–IV ФК по NYHA; гипокалиемия < 3,4 ммоль/л; креатинин сыворотки > 220 мкмоль/л; подагра; неконтролируемый сахарный диабет 2 типа; печеночно-клеточная недостаточность или увеличение сывороточной активности печеночных трансаминаз (АЛТ и/или АСТ) более 3 верхних границ нормы; тяжелые сопутствующие заболевания, включая онкологические; тяжелая депрессия; ретинопатия III–IV степени; анамнез злоупотребления алкоголем и наркотиками; беременность и лактация.

Для сопоставления эффективности двух вариантов антигипертензивной терапии все больные были рандомизированы с использованием таблиц случайных чисел на 2 группы. Группа В/А получала фиксированную комбинацию валсартана и амлодипина (Эксфорж, Novartis). Доза препарата зависела от степени повышения АД: пациентам с уровнем АД 160/100–179/99 мм рт.ст. рекомендовался «Эксфорж» в дозе 5/160 мг 1 раз в сутки; пациентам с повышением АД выше 180/100 мм рт.ст. — 10/160 мг 1 раз в сутки. Пациентам группы Л/А назначалась комбинация препаратов лосартана (Лориста, KRKA) и амлодипина (Тенокс, KRKA). Доза лосартана составляла 100 мг, доза амлодипина зависела от степени повышения АД (5 или 10 мг).

Длительность лечения составила 24 недели, при этом в первые 12 недель дополнительные антигипертензивные препараты не назначались. При недостижении целевого АД к терапии добавлялся тиазидоподобный диуретик индапамид ретард (Равел СР, KRKA).

Критериями оценки гипотензивного эффекта было снижение уровня АД менее 140/90 мм рт.ст, а также число больных, у которых было достигнуто целевое АД при хорошей переносимости.

Эхокардиография выполнялась на аппарате Acuson 128XP\10с (США). По формуле R.Devereux (1983) рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ): $ММЛЖ = 1,04 \times [(КДР + ЗСЛЖ + МЖП)^3 - КДР^3] - 3,6$, где: МЖП — толщина межжелудочковой перегородки, КДР — конечный диастолический размер, ЗС — толщина задней стенки ЛЖ в диастолу; индекс массы миокарда будет рассчитан по формуле: $ИММ_{ЛЖ} / \text{площадь поверхности тела (г/м}^2\text{)}$.

Клинико-экономический метод, используемый в работе: анализ «затраты-эффективность». При его проведении для каждого варианта антигипертензивной терапии рассчитывалось соотношение затраты/эффективность по формуле $CER = DC / Ef$, где: CER — соотношение затрат и эффективности, DC — прямые затраты, Ef — эффективность лечения. При фармакоэкономических расчетах в данной работе были использованы только прямые затраты на лекарственные препараты, так как в каждой группе больных применялась одинаковая схема лечебно-диагностических мероприятий.

Расчет прямых медицинских затрат, отражающих расходы на приобретение необходимого количества препаратов в аптечной сети, выражался в произведении средней стоимости 1 мг препарата, его среднесуточной дозы и длительности назначения. Для расчета использовались средние розничные цены на препараты в аптечной сети (6 произвольно выбранных аптек различной формы собственности).

В качестве критериев эффективности рассматривались: снижение уровня АД и число больных, достигших целевого уровня АД; динамика ИММЛЖ.

Наименьшее значение соотношения затраты/эффективность с фармакоэкономической точки зрения определялось как наиболее предпочтительное, поскольку выявляло вмешательство, обладающее меньшими затратами на единицу эффективности.

Последующее сравнение полученных фармакоэкономических показателей позволяло выявить наиболее предпочтительные из них, и, следовательно, определить наиболее целесообразный (по соотношению затраты/эффективность) метод лечения.

В том случае, когда более эффективный метод являлся более дорогим, а выявить четко доминантный метод лечения не удавалось, проводился инкрементальный анализ, который позволял определить прибавленную стои-

мость, т.е. стоимость дополнительных преимуществ более дорогого метода. Расчет в данном случае проводился по формуле $CER_{\Delta} = (DC_1 - DC_2) / (Ef_1 - Ef_2)$, где: CER_{Δ} — соотношение дополнительных затрат и эффективности; DC_1 — прямые затраты первого метода лечения; DC_2 — прямые затраты второго метода лечения; Ef_1 — эффективность первого метода лечения; Ef_2 — эффективность второго метода лечения.

Обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Описание изучаемых параметров производили путем расчета средних выборочных значений и стандартного отклонения $M \pm SD$. Для показателей, подчиняющихся нормальному закону распределения, использовали критерий Стьюдента. При сравнении долей (%) пользовались критерием χ^2 . Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный критерий Стьюдента. Различия средних величин признавались статистически значимыми по уровню $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Как видно из таблицы, группы были сопоставимы по возрасту, полу, клиническим и лабораторным данным.

На фоне проводимой терапии всего 19 (50%) пациентов достигли целевого АД через 12 нед лечения или ранее. К окончанию исследования с использованием дополнительных антигипертензивных препаратов целевое АД было достигнуто у 24 (63,2%) пациентов. На рис. 1 представлены сроки достижения целевого АД в различных группах в соответствии с графиком визитов.

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Признак	Группа В/А (n=20)	Группа Л/А (n=18)	p
Возраст, годы (от 18 до 70)	56,7±6,9	56,4±9,0	p>0,05
Мужчины/женщины, n	5/15	6/12	p>0,05
Индекс массы тела, кг/см ²	32,0±5,0	29,3±3,7	p>0,05
Окружность талии, см	109,6±10,2	104,9±8,6	p>0,05
Сахарный диабет 2 типа	13	9	p>0,05
Продолжительность АГ, годы	9,7±6,9	10,8±7,2	p>0,05
Систолическое АД, мм рт.ст.	172,3±11,6	167,9±8,1	p>0,05
Диастолическое АД мм рт. ст.	100,1±4,4	100,0±8,4	p>0,05
Частота сердечных сокращений, мин	70,1±8,2	71,6±7,5	p>0,05
Креатинин, мкмоль/л	94,4±19,1	90,6±21,2	p>0,05
Калий, мэкв/л	4,4±0,6	4,5±0,8	p>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	6,0±1,1	6,2±1,3	p>0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,8±1,2	6,5±1,4	p>0,05
ИММЛЖ, г/м ²	136,5±42,0	141,6±42,9	p>0,05

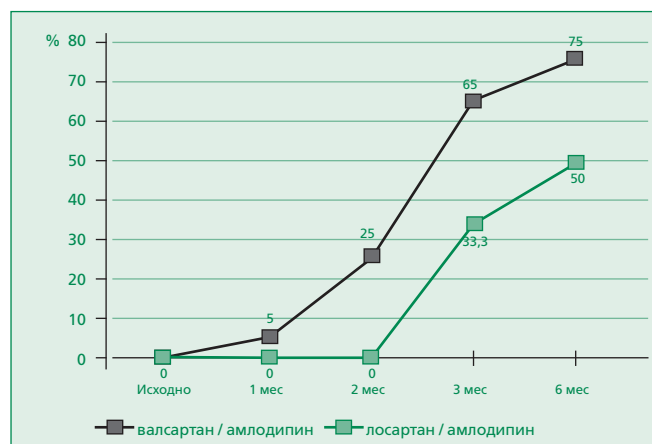


Рис. 1. Сроки достижения целевого АД в группах в соответствии с графиком визитов

В группе В/А 13 (65%) пациентов достигли целевого АД за 12 нед и 75% — через 24 нед. В группе Л/А целевое АД было достигнуто у 6 (33,3%) пациентов, а при добавлении к терапии диуретика к окончанию исследования удалось дополнительно снизить АД еще у 16,7% больных.

На первом этапе для анализа экономической эффективности антигипертензивных комбинаций в качестве критерия эффективности принималось число больных, у которых было достигнуто целевое АД (табл. 2). Как следует из таблицы, затраты на фармакотерапию в группе Л/А были меньше чем в группе В/А. Все затраты в данной группе составили 57864,24 руб. за 24 нед лечения, что почти в 3 раза меньше затрат в группе В/А. В то же время комбинация В/А оказалась более эффективной (количество больных, у которых было достигнуто целевое АД — 15). Рассчитав соотношение затраты/эффективность, получаем наименьший показатель затратной эффективности фармакотерапии в группе Л/А, обеспечивающей максимальную величину эффекта при наименьшей стоимости:

$$CER_{B/A12} = 87398,2 / 13 = 6722,94 \text{ руб.}$$

$$CER_{L/A12} = 28296,45 / 6 = 4716,08 \text{ руб.}$$

$$CER_{B/A24} = 156671,0 / 15 = 10444,73 \text{ руб.}$$

$$CER_{L/A24} = 57864,24 / 9 = 6429,36 \text{ руб.}$$

То есть, чтобы добиться целевого АД у одного больного, необходимо потратить 4716 руб. 08 коп за 12 нед или 6429,36 — за 24 нед.

Таблица 2. Клинико-экономические показатели лечения различными антигипертензивными комбинациями.

Параметр	Группа В/А	Группа Л/А
Затраты в течение 12/24 нед, руб.	87398,2/ 156671,0	28296,45/ 57864,24
Кол-во больных, у которых достигнуто целевое АД через 12/24 нед	13/15	6/9

Таблица 3. Динамика АД в процессе лечения

Комбинация	Исходно		Через 12 нед		Δ, мм рт.ст.
	САД	ДАД	САД	ДАД	
В/А	172,3±11,6	100,1±4,4	127,0±4,8*	86,2±5,0*	-46,6±8,7/-14,0±7,1
Л/А	167,9±8,1	100,0±8,4	138,1±4,3*†	91,3±5,9*†	-29,9±7,3/-8,8±6,5

* p<0,05 по сравнению с исходным значением; † p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем группы В/А

Таблица 4. Клинико-экономическая эффективность снижения АД

Комбинация	Средние курсовые затраты за 12 нед, руб.	ΔСАД, мм рт.ст.	ΔДАД, мм рт.ст.
В/А (n=17)	4605,79	46,6	14,0
Л/А (n=18)	1558,86	29,9	8,8

Таблица 5. Клинико-экономическая эффективность уменьшения ИММЛЖ

Комбинация	Средние курсовые затраты за 24 нед, руб.	Δ ИММЛЖ, %
В/А (n=17)	9237,67	-9,1
Л/А (n=18)	3197,18	-0,55*

* p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем группы В/А

Так как более эффективный метод оказался более дорогим, и выявить четко доминантный метод лечения не удастся, необходимо проведение инкрементального анализа, который позволяет определить прибавленную стоимость, т.е. стоимость дополнительных преимуществ более дорогого метода (терапия В/А в данном случае).

Расчеты для сравнения альтернатив:

$CUR_{\Delta} = (6722,94 - 4716,08) / (13 - 6) = 2006,86 / 7 = 286,69$ руб. На основании выполненных расчетов видно, что для достижения целевого уровня АД еще у одного больного, при использовании комбинации В/А вместо Л/А, нужно дополнительно потратить 286,69 руб. за 12 нед. За 24 нед инкрементальная стоимость составила 669,23 руб. на одного больного.

Динамика АД в процессе лечения представлена в табл. 3.

Для анализа «затраты-эффективность», где в роли меры эффективности выступала величина снижения АД (ДАД), мы рассчитали среднюю стоимость терапии за 12 нед только тех больных, которые закончили исследование (табл. 4).

Средняя стоимость 12-недельного лечения одного больного группы Л/А меньше по сравнению с таковой в группе В/А. В то же время комбинация В/А — более эффективна. При проведении расчетов оказалось, что наиболее рациональным оказалось лечение в группе Л/А.

$CER_{В/А \text{ для САД}} = 4605,79 / 46,6 = 98,84$ руб.

$CER_{Л/А \text{ для САД}} = 1558,86 / 29,9 = 52,14$ руб.

$CER_{В/А \text{ для ДАД}} = 4605,79 / 14,0 = 328,98$ руб.

$CER_{Л/А \text{ для ДАД}} = 1558,86 / 8,8 = 177,14$ руб.

То есть, для снижения систолического АД на 1 мм рт. ст. при лечении комбинаций лосартан/амлодипин по-

требовалось 52 руб. 14 коп, а диастолического АД — 177 руб. 14 коп.

Данные инкрементального анализа для систолического АД:

$CUR_{\Delta} = (4605,79 - 1558,86) / (46,6 - 29,9) = 3046,93 / 16,7 = 182,45$ руб.

Для диастолического АД:

$CUR_{\Delta} = (4605,79 - 1558,86) / (14,0 - 8,8) = 3046,93 / 5,2 = 585,95$ руб.

На основании выполненных расчетов можно сделать вывод, что для дополнительного снижения систолического АД на 1 мм рт. ст. в группе В/А по сравнению с группой Л/А пришлось дополнительно потратить 182,45 руб. за 12 нед, а для диастолического АД — 585,95 руб.

Таким образом, оба варианта фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» по степени снижения АД и по числу больных с положительным клиническим эффектом выявили, что наибольшей эффективностью затрат обладала свободная комбинация лосартан/амлодипин. Применение фиксированной комбинации валсартан/амлодипин для снижения АД оказалась экономически менее выгодным. При этом необходимо подчеркнуть условность данного заключения, так как стоимость оригинальных препаратов заведомо выше по сравнению с воспроизведенными генерическими средствами. С другой стороны, дополнительные затраты на достижение дополнительных преимуществ невелики.

С позиций современной медицины уровень АД и степень его коррекции не могут служить достоверным и окончательным критерием полноты терапевтического воздействия. Поэтому, имеющиеся различия в выраженности плеiotропных эффектов у современных антигипертензивных препаратов также должны учиты-

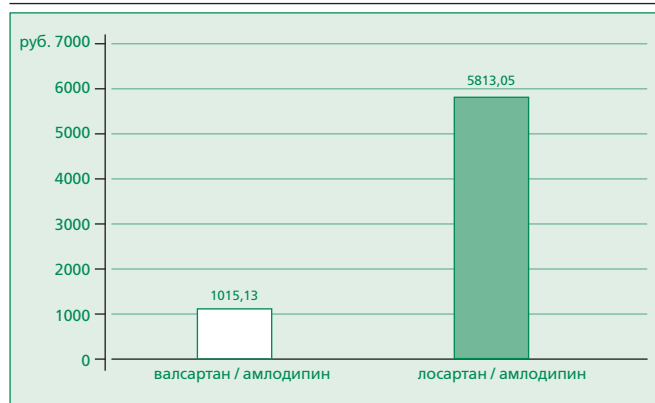


Рис. 2. Сравнение соотношений «затраты-эффективность» для динамики гипертрофии ЛЖ

ваться при оценке их клинической и экономической эффективности.

С целью экономической оценки получения дополнительных эффектов, не связанных с АД, мы рассчитали соотношение «затраты-эффективность» для степени изменения гипертрофии левого желудочка в процессе исследования. В табл. 5 представлены средние курсовые затраты в группах за 24 нед и динамика ИММЛЖ в процессе лечения.

На рис. 2 видно, что наилучшее соотношение «затраты/эффективность» в случае, когда мерой эффективности выступает снижение ИММЛЖ, отмечено в группе В/А (для уменьшения ИММЛЖ на 1 % потребовалось затратить 1015,13 руб.). В группе Л/А величина затрат для этой же цели оказалась почти в 6 раз больше.

Обсуждение

Более значимая клиническая эффективность комбинации валсартан/амлодипин, продемонстрированная в нашем исследовании, подтверждается данными недавно опубликованного мета-анализа, показавшего достоверное превосходство валсартана в дозах 160 и 320 мг над лосартаном 100 мг по способности снижать систолическое и диастолическое артериальное давление при сопоставимом антигипертензивном эффекте с остальными сартанами [8].

Кроме того, российские наблюдательные исследования ЭКСТРА и ЭКСТРА-2 показали мощное снижение АД при применении комбинации амлодипина и валсартана в условиях реальной клинической практики [6,7]. Эффективность фиксированной комбинации «Эксфорж» 10/160 в исследовании ЭКСТРА-2 (-44,5/-21,6 мм рт. ст.) оказалась близка к полученной в данной работе (-46,6/-29,9 мм рт. ст.).

Фармакоэкономический анализ становится важнейшим инструментом управления качеством меди-

цинской помощи, так как позволяет соотнести клинические результаты с затратами, найти пути оптимизации, а нередко — и уменьшения затрат, позволяет более рационально перераспределить ресурсы для удовлетворения потребности пациентов в медицинской помощи. Необходимо помнить, что экономика не должна выступать ограничителем в оказании медицинской помощи, однако реальный, всегда ограниченный бюджет нужно расходовать на то, что наиболее целесообразно, с точки зрения соотношения «затраты/эффективность».

Полученные в анализе фармако-экономические достоинства свободной комбинации лосартан/амлодипин для снижения АД напрямую связаны с более дешевой стоимостью генерических препаратов. При этом нужно учесть, что за дополнительные преимущества оригинальной комбинации, стоимость которой в 3 раза выше, заплатить за 12 нед с учетом эффекта придется всего на 286,69 руб. больше (3,41 руб. за 1 день).

Использование дополнительного критерия эффективности антигипертензивной терапии, в частности, степени снижения гипертрофии левого желудочка, еще раз подтвердило необходимость комплексной фармако-экономической оценки. Даже несмотря на сравнительно высокую стоимость терапии, комбинация валсартана с амлодипином является более экономичной для снижения гипертрофии левого желудочка, что объясняется выраженностью кардиопротективного эффекта. Экстраполировать полученные данные на комбинацию оригинальных лосартана и амлодипина невозможно, для этого необходимы дополнительные исследования.

Заключение

Таким образом, проведенный в данной работе комплексный фармакоэкономический анализ выявил, что в плане снижения АД наибольшей затратной эффективностью обладает генерическая комбинация лосартана с амлодипином, а для получения дополнительных преимуществ более эффективной оригинальной фиксированной комбинации валсартана с амлодипином требуются очень незначительные затраты. Изменение критериев оценки эффективности антигипертензивной терапии позволило установить, что для снижения гипертрофии левого желудочка комбинация валсартана с амлодипином является самой экономичной. Следовательно, будет целесообразным использование данной комбинации у больных АГ с выраженными поражениями органов-мишеней.

Литература

1. Gilyarevskiy S.R. The clinical effectiveness and economic feasibility of the use of combined drugs with fixed doses of ACE inhibitor and a thiazide diuretic. *Farmateka* 2005;10: 27–35. Russian (Гиларевский С.Р. Клиническая эффективность и экономическая целесообразность применения комбинированных препаратов с фиксированными дозами ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и тиазидного диуретика. *Фарматека* 2005;10: 27–35).
2. Leonova M.V., Belousov D.Yu., Shteynberg L.L. et al. The first results of the pharmacoepidemiological studies of hypertension (PIFAGOR III). *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika* 2010; (1): 54–60. Russian (Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л. и др. Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР III. *Качественная Клиническая Практика* 2010; (1): 54–60).
3. Leonova MV, Erofeeva SB, Bykov AV, Belousov IuB. Pharmacoeconomic analysis of antihypertensive therapy: advantages of fixed combinations. *Kardiologiya* 2008;48(1):43–50. Russian (Леонова М.В., Ерофеева С.Б., Быков А.В., Белоусов Ю.Б. Фармакоэкономический анализ антигипертензивной терапии: преимущества фиксированных комбинаций. *Кардиология* 2008; (1): 43–50).
4. Ostroumova O.D., Nedogoda S.V., Mamaev V.I., Shorikova E.G. Pharmacoeconomic aspects of the effectiveness of ACE inhibitors in the hypertension and heart failure. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2003; 11(5): 262–266. Russian (Остроумова О.Д., Недогода С.В., Мамаев В.И., Шорикова Е.Г. Фармакоэкономические аспекты эффективности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертонии и сердечной недостаточности. *Русский Медицинский Журнал* 2003; 11(5): 262–266).
5. Fischer M.A., Avorn J. Economic implications of evidence-based prescribing for hypertension: can better care cost less? *JAMA* 2004; 291(15):1850–6.
6. Chazova I.E., Karpov Yu.A., Vigdorichik A.V. The efficacy and safety of the combination of amlodipine and valsartan in the treatment of hypertension in clinical practice: first results of the Russian observational study EKSTRA. *Sistemnye Gipertenzii* 2010; (2): 18–26. Russian (Чазова И.Е., Карпов Ю.А., Вигдорчик А.В. Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертонии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА. *Системные Гипертензии* 2010; (2): 18–26).
7. Karpov Yu.A., Chazova I.E., Vigdorichik A.V. Efficacy and safety of fixed combination of amlodipine and valsartan in the treatment of hypertension in clinical practice: results of the Russian observational study EKSTRA-2. *Sistemnye Gipertenzii* 2010; (4): 14–21. Russian (Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертонии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. *Системные Гипертензии* 2010; (4): 14–21).
8. Nixon RM, Muller E, Lowy A et al. Valsartan vs. other angiotensin II receptor blockers in the treatment of hypertension: a meta-analytical approach. *Int J Clin Pract* 2009; 63 (5): 766–75.

Поступила: 27.03.2012

Принята в печать: 02.04.2012

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®)

Лексартенная форма
Амлодипин (в форме биспалата) + 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®)

Лексартенная форма
Амлодипин (в форме биспалата) + валсартан + гидрохлоротиазид (ГХТЗ), Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/160/12,5 мг и 10/160/12,5 мг

Показания
Артериальная гипертензия II и III 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
• Рефрактерные к адекватной терапии гипотония, гипонатриемия, гиперкальциемия, а также гиперурикемия 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 красной волчанкой. Нет данных относительно применения препарата у пациентов с односторонним или

двусторонним стенозом почечных артерий, или стенозом артерии единственной почки, или после недавно перенесенной трансплантации почки. Возможны нарушения водно-электролитного баланса (рекомендовано тщательное наблюдение) гиперкалиемии в плоскости, 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 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 ОЦК или нарушением функции почек необходим контроль функции почек.

Побочные эффекты
Наиболее часто: насморк, грипп, головная боль, пастозность, периферические отеки, отек лица, повышенная утомляемость, приливы к лицу, астения, головокружение, тахикардия, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, кашель, боль в плече и голенях, 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, миалгия, панкреатит, гепатит, тромбоцитопения, васкулит. В продолжительном плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) у больных с сердечной недоста-

точностью III и IV степени (по NYHA) неиммунной 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 сходных 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 16,8% больных с сердечной недостаточностью, получающих валсартан, было отмечено повышение уровня креатинина и азота мочевыделения крови более чем на 50% соответственно. Для сравнения — у больных, получающих плацебо, повышение креатинина и азота мочевыделения 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, получающих плацебо, повышение концентрации калия наблюдалось в 5,1% случаев.

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, НПВС, кортикостероидами, АКГТ, амфотерицином, карбонсолоном, пенициллином G, салициловой кислотой, дигоксином, антиадреналическими средствами, аллопуринолом, амантадином, диазоксидом, цитостатическими препаратами, антихолинэргическими веществами, метилдопом, холестирамом, витамином D, солими кальция, карбамидом и циклоспорином.

Побочные эффекты
Наиболее часто отмечаемые нежелательные явления (НЯ): насморк, грипп, головная боль, пастозность, периферические отеки, повышенная утомляемость, приливы крови к лицу, астения, диспепсия, головокружение, тахикардия, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, кашель, боль в плече, диарея, тошнота, боль в животе, запор, сыпь 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 III и IV степени (по NYHA) неиммунной 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 сходных 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 16,8% больных с сердечной недостаточностью, получающих валсартан, было отмечено повышение уровня креатинина и азота мочевыделения крови более чем на 50% соответственно. Для сравнения — у больных, получающих плацебо, повышение креатинина и азота мочевыделения 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, получающих 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 пачке.

Примечание для врача
Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по применению.

Регистрационное удостоверение: ЛОС-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) неиммунной 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 сходных 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 16,8% больных с сердечной недостаточностью, получающих валсартан, было отмечено повышение уровня креатинина и азота мочевыделения крови более чем на 50% соответственно. Для сравнения — у больных, получающих плацебо, повышение креатинина и азота мочевыделения 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, получающих плацебо, повышение концентрации калия наблюдалось в 5,1% случаев.

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 пачку.

Примечание для врача
Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по применению. «Новартис Фарма AG», Швейцария, производится «Новартис Фарма Штайн AG», Швейцария.

Регистрационное удостоверение: ЛОС-008357/10 от 23.08.2010 г.

ПРОИЗВЕДНО «НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН AG», ШВЕЙЦАРИЯ.

Список литературы:

1. Карпов ЮА 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
2. Чазова 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.
3. Подзолков В.И. Новые возможности комбинированной терапии артериальной гипертензии: амлодипин+валсартан. СопЗНшт Мейсцит. 2008.10(5): 45-52.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ и ВНОК2010 (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010. №3.5-26



ООО «Новартис Фарма»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: (495) 967-12-70; www.novartis.ru

ТЕПЕРЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОСТУПНА ВСЕМ!

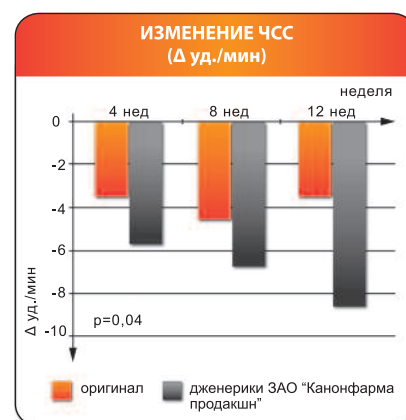
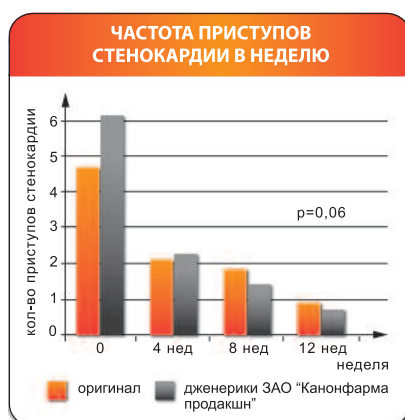


ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОКАНОН

Проведено сравнение двух вариантов комплексной терапии, основанных на применении оригинальных препаратов и дженериков ЗАО «Канонфарма продакшн» у пациентов со стабильно протекающей ИБС.

**ДОКАЗАНА ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ДЖЕНЕРИКОВ
ЗАО «КАНОНФАРМА ПРОДАКШН» ОРИГИНАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ***

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОКАНОН



НЕТ ДОСТОВЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ МЕЖДУ ОРИГИНАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДЖЕНЕРИКАМИ

$p < 0,0001$ - в сравнении с исходными данными (визит 0, 4, 8, 12)

**ПРЕПАРАТЫ ЗАО «КАНОНФАРМА ПРОДАКШН» –
РОССИЙСКОЕ КАЧЕСТВО СТАЛО СОВРЕМЕННЫМ КАНОНОМ!**

В исследовании участвовали следующие препараты:

Аспирин® Кардио (Bayer Consumer AG) и КардиАск® (ЗАО «Канонфарма продакшн»)
Конкор® (Merck) и Арител® (ЗАО «Канонфарма продакшн»)
Предуктал® МВ (ООО Сердикс) и Депренорм® МВ (ЗАО «Канонфарма продакшн»)
Плавикс® (Sanofi Aventis) и Клопидогрел (ЗАО «Канонфарма продакшн»)
Норваск® (Pfizer) и Амлодипин (ЗАО «Канонфарма продакшн»)
Ренитек® (Merck) и Эналаприл (ЗАО «Канонфарма продакшн»)
Арифон® ретард (ООО Сердикс) и Индапамид ретард (ЗАО «Канонфарма продакшн»)
Липримар® (Pfizer) и Аторвастатин (ЗАО «Канонфарма продакшн»)

*РФК 2012; 8(2) in print

Информация для сотрудников здравоохранения.

ЗАО «Канонфарма продакшн»
107014, г. Москва, ул. Бабаевская, д.6, стр.1
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63
www.canonpharma.ru
www.cardiodrug.ru



КАНОНФАРМА
продакшн

ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОКАНОН: СПОСОБ РЕШЕНИЯ ВОПРОСА О КЛИНИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ОРИГИНАЛЬНЫХ И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

С.Ю. Марцевич^{1,2}, Н.П. Кутишенко^{1,2*}, М.Л. Гинзбург³, Г.В. Матюшин⁴, В.В. Скибицкий⁵, Л.А. Соколова⁶, А.Д. Деев¹ от имени участников исследования КАРДИОКАНОН

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

² Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Люберецкая районная больница №2. 140006, г. Люберцы, Октябрьский проспект, д. 338

⁴ Красноярский государственный медицинский университет им. В. Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярск, ул. партизана Железняк, д. 1

⁵ Кубанский государственный медицинский университет. 350063, Краснодар, улица Седина, д. 4

⁶ Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов

С.Ю. Марцевич^{1,2}, Н.П. Кутишенко^{1,2*}, М.Л. Гинзбург³, Г.В. Матюшин⁴, В.В. Скибицкий⁵, Л.А. Соколова⁶, А.Д. Деев¹ от имени участников исследования КАРДИОКАНОН

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10. ² Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ³ Люберецкая районная больница №2. 140006, г. Люберцы, Октябрьский проспект, д. 338. ⁴ Красноярский государственный медицинский университет им. В. Ф. Войно-Ясенецкого. 660022, Красноярск, ул. партизана Железняк, д. 1. ⁵ Кубанский государственный медицинский университет. 350063, Краснодар, улица Седина, д. 4. ⁶ Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Цель. Сравнить два варианта комплексной терапии, основанной на применении только оригинальных препаратов (ОП) или дженериков (ДЖ) у пациентов со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Многоцентровое открытое рандомизированное исследование провели в двух параллельных группах. Включили 120 человек со стабильной стенокардией II-III функционального класса (ФК), после рандомизации 59 человек получали терапию ОП, 61 – ДЖ. Эффективность терапии определяли по частоте достижения целевых показателей артериального давления (АД) <130/80 мм рт.ст., частоты сердечных сокращений (ЧСС) =55–60 ударов/мин в покое, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) <70 мг/л или 1,8 ммоль/л, а также по степени уменьшения количества приступов стенокардии, потребности в нитратах короткого действия и ФК стенокардии. Длительность лечения составила 12 нед.

Результаты. Включены 93 (77,5%) мужчины и 27 (22,5%) женщин в возрасте от 40 до 72 (58,7±7,7) лет, II ФК определен у 117 (97,5%), III ФК – у 3 (2,5%) больных. После рандомизации обе группы пациентов были сопоставимы по основным клиническим показателям. В результате приема ОП целевое АД достигнуто у 54%, а приема ДЖ – у 44% больных, $p=0,08$. Целевая ЧСС была достигнута с одинаковой частотой как при использовании ОП, так и ДЖ: 51 и 53%, соответственно, $p=0,66$. Целевые показатели ХС ЛПНП достигнуты у 27,7% пациентов, получающих ОП, и у 9,9% – ДЖ, $p=0,002$. Значимых различий по течению стабильной стенокардии за время исследования не выявлено. Достоверные отличия в динамике показателей глюкозы, билирубина, креатинина, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, креатинфосфокиназы в группах отсутствовали. Частота назначения ОП и ДЖ, общее количество назначенных препаратов и дозы ОП и ДЖ в конце исследования были практически одинаковыми. Из исследования выбыли 3 пациента, частота побочных явлений составила 3,4% на фоне приема ОП и 11,5% – на фоне ДЖ, $p=0,09$.

Заключение. Используемые в исследовании КАРДИОКАНОН дженерики с доказанной биоэквивалентностью в целом продемонстрировали свою клиническую эквивалентность оригинальным препаратам. Их использование у пациентов с ИБС может обеспечить такую же эффективность и качество терапии, как при назначении оригинальных препаратов.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, оригинальный препарат, дженерик.

РФК 2012;8(2):179–184

The KARDIOKANON study: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs

S.Yu. Martsevich^{1,2}, N.P. Kutishenko^{1,2*}, M.L. Ginzburg³, G.V. Matyushin⁴, V.V. Skibitskiy⁵, L.A. Sokolova⁶, A.D. Deev¹ on behalf of the study participants KARDIOKANON

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990, Russia. ² I.M. Setchenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991, Russia. ³ Lyubertsy Regional Hospital №2. Otktyabsky prospect 338, Lyubertsy, 140006, Russia. ⁴ Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Voyno-Yasensky. Partizana Zheleznyaka ul. 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia. ⁵ Kuban State Medical University. Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063, Russia. ⁶ St.-Petersburg State Medical Academy named after I.I. Mechnikov. Piskarevsky pr. 47, St.-Petersburg, 195067, Russia

Aim. To compare two therapies based on the use of original or generic drugs in patients with stable ischemic heart disease (IHD).

Material and methods. Patients ($n=120$), aged 40–72 (58.7 ± 7.7) years, 93 men and 27 women, with stable angina, functional class (FC) II ($n=117$, 97.5%) and III ($n=3$, 2.5%), were included in the multicenter open randomized study with parallel groups. Patients were randomized into 2 groups: group 1 ($n=59$) received therapy with original drugs only, and group 2 ($n=61$) – with generics ones only. Efficacy of the therapies was evaluated by the rate of achievement of target blood pressure (BP<130/80 mm Hg), heart rate (HR=55–60 beat per minute) and cholesterol of low density lipoprotein (LDL<70 mg% or 1.8 mmol/l), as well as by the degree of reduction in the angina attacks rate, the need in short-acting nitrates, and the angina FC. Treatment duration was 12 weeks.

Results. After randomization both groups of patients were comparable by the main clinical indicators. The rates of target levels achievement were the following in group 1 vs group 2, respectively: for BP – 54 vs 44%, $p=0.08$; for HR – 51 vs 53%, $p=0.66$; LDL cholesterol – 27.7 vs 9.9% of patients, $p=0.002$. There were no significant differences between original and generic drugs effects on the angina pectoris symptoms dynamics, as well as their influence on glucose, bilirubin, creatinine, alanine and asparagine transaminases, and creatine phosphokinase blood levels dynamics. The original and generic drugs prescription rates, a total number of prescribed drugs and prescribed doses were comparable in both groups at the end of the study. Three patients dropped out of the trial, the frequency of adverse events was 3.4% in group 1 and 11.5% – in group 2 ($p=0.09$).

Conclusion. Generic drugs with proven bioequivalence, used in the KARDIOKANON study, demonstrated their clinical equivalence to original drugs. The use of these drugs in patients with stable IHD may provide efficacy and quality of therapy comparable with these in original drugs.

Key words: stable angina, original drug, generic drug.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):179–184

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

Сведения об авторах:

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

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., зав. лабораторией отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ; профессор кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Гинзбург Моисей Львович – к.м.н., зав. кардиологическим отделением Люберецкой районной больницы №2, с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Соколова Людмила Андреевна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Санкт-Петербургской ГМА им. И.И. Мечникова

Скибицкий Виталий Викентьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Кубанского ГМУ

Матюшин Геннадий Васильевич – д.м.н., профессор заведующий кафедрой кардиологии и функциональной

диагностики Красноярского ГМУ им. В. Ф. Войно-Ясенецкого

Деев Александр Дмитриевич – к.ф.м.н., заведующий лабораторией биостатистики ГНИЦ ПМ

В настоящее время смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации составляет более 50% в структуре общей смертности [1]. Значительным достижением современной клинической фармакологии является создание лекарств, способных положительно повлиять на прогноз, т.е. снизить показатели смертности за счет уменьшения вероятности сердечно-сосудистых осложнений (ССО), в первую очередь, инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Эффективность медикаментозной терапии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний доказана в многочисленных контролируемых клинических исследованиях [2-4].

Современной стратегией лечения больного со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС) является, во-первых, снижение риска развития инфаркта миокарда и внезапной смерти, во-вторых, улучшение качества жизни пациентов, том числе уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии [5]. Информация о прогнозе у больных стабильной стенокардией получена в длительных проспективных популяционных исследованиях, клинических исследованиях антиангинальных средств, а также по данным регистров. Практические модели оценки индивидуального риска, которые могли бы включать в себя все аспекты стратификации риска у пациентов со стабильной стенокардией напряжения пока не разработаны, поэтому используются альтернативные подходы (данные анамнеза, показатели липидного спектра, результаты коронароангиографии, данные проведения проб с дозированной физической нагрузкой и т.д.). Важная роль в профилактике инфаркта миокарда и смерти у больных со стабильной стенокардией принадлежит фармакотерапии, эффективность которой в предупреждении ССО в значительной степени определяется достижением целевых показателей АД, ЧСС, холестерина липопротеидов низкой плотности, что нашло свое отражение в современных клинических рекомендациях [6,7]. К сожалению, нередко врачи находят информацию, представленную в рекомендациях, или неприемлемой для повседневной практики или слишком затратной, чтобы рекомендовать ее для лечения конкретного пациента. Поскольку проводить длительную вторичную профилактику оригинальными препаратами, как показывает практика, из-за высокой стоимости лечения не всегда возможно, врачи сталкиваются с необходимостью замены одних препаратов на другие. Наиболее часто такие замены касаются перевода пациента с оригинального препарата на воспроизведенный препарат (дженерик). В настоящее время специальных рекомендаций для врачей или фармацевтов относительно того, как проводить такие заме-

ны, не разработано [8]. Для России данная проблема приобретает особое значение в связи с тем, что в нашей стране использование зарегистрированных дженериков порой не обеспечивает воспроизведение такой же клинической эффективности и переносимости, как у оригинального препарата [9].

Для решения более общего вопроса, относящегося к повседневной клинической практике и касающегося эффективности и безопасности не только отдельных дженериков, а оценивающего сразу весь комплекс имеющихся на сегодняшний день методов длительного медикаментозного лечения пациентов со стабильной стенокардией, Секцией рациональной фармакотерапии ВНОК проведено исследование КАРДИОКАНОН.

Цель данного исследования – сравнить два варианта комплексной терапии, основанной на применении оригинальных препаратов или их дженериков у пациентов со стабильно протекающей ИБС.

Материал и методы

Исследование КАРДИОКАНОН, дизайн и протокол которого были опубликованы ранее, являлось многоцентровым, открытым, рандомизированным исследованием, проводимым в двух параллельных группах пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК). [10]. Протокол исследования был спланирован в соответствии с Российскими рекомендациями ВНОК «Диагностика и лечение стабильной стенокардии», 2008г [5] и получил одобрение локального Этического комитета, все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В исследовании предусматривалось оценить эффективность и переносимость двух вариантов такой комплексной терапии, сравнить изменение качества жизни пациентов по динамике приступов стенокардии и потребности в дополнительном приеме короткодействующих нитратов.

В исследование включено 120 пациентов. В соответствии с протоколом пациенты методом случайных чисел были рандомизированы на две группы. Первая группа (n=59): пациенты, получающие терапию для лечения стабильной стенокардии, основанную на оригинальных препаратах, 2-я группа (n=61) – пациенты, получающие терапию, основанную на воспроизведенных препаратах (дженериках) производства компании ЗАО «Канонфарма продакшн».

Для выполнения поставленной задачи использовались лекарственные препараты, которые в соответствии с современными рекомендациями должны быть назначены пациенту с ИБС с целью улучшения прогноза основного заболевания, уменьшения основных клинических проявлений ИБС и улучшения качества

жизни. В перечень препаратов клинического исследования вошли:

- дезагреганты (ацетилсалициловая кислота — Аспирин® кардио или КардиАСК®; клопидогрел — Плавикс® или Клопидогрел);
- ингибитор ангиотензинпревращающего фермента эналаприл (Ренитек® или Эналаприл);
- бета-адреноблокатор бисопролол (Конкор® или Арител®);
- гиполипидемический препарат аторвастатин (Липримар® или Аторвастатин);
- препарат метаболического действия триметазидин (Предуктал® МВ или Депренорм® МВ);
- диуретик индапамид (Арифон® ретард или Индапамид ретард);
- антагонист кальция амлодипин (Норваск® или Амлодипин).

Все дженерики, использованные в исследовании, имели доказанную биоэквивалентность оригинальным препаратам [10].

В ходе исследования эффективность комплексной терапии определялась частотой достижения целевых показателей артериального давления (АД < 130/80 мм рт.ст.) и частоты сердечных сокращений (ЧСС = 55-60 в мин в покое или до 50 в мин при удовлетворительной переносимости приема бета-адреноблокаторов), достижением целевых цифр холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП < 70 мг% или 1,8 ммоль/л), а также изменением по отношению к исходным показателям количества приступов стенокардии и потребности в нитратах короткого действия, уменьшением функционального класса стенокардии (т.е. увеличением переносимости физической нагрузки). Переносимость и безопасность терапии оценивалась в соответствии с профилем нежелательных побочных явлений в обеих группах, а также изменением биохимических [аланиновая (АЛТ) и аспарагиновая (АСТ) трансаминазы, креатинфосфокиназа (КФК), билирубин, глюкоза] и клинических (гемоглобин, лейкоциты, СОЭ) показателей по отношению к исходным данным.

Продолжительность исследования составила 12 нед, визиты проводились каждые 4 нед с целью контроля за проводимой терапией в соответствии с обозначенными критериями эффективности и безопасности. Во время каждого визита оценивалось клиническое состояние пациента, измерялись показатели АД, ЧСС, выполнялась электрокардиограмма в 12-ти отведениях, проводились лабораторные тесты. Протоколом исследования предусматривалась коррекция терапии с целью достижения целевых показателей АД, ЧСС, ХС ЛПНП, т.е. индивидуально для каждого пациента подбирался вариант терапии, позволяющий максимально снизить риск сердечно-сосудистых осложнений.

Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и доставки информации — SAS (Statistical Analysis System). Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), дисперсионный анализ, а также известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.).

Результаты

В исследование были включены 93 (77,5%) мужчины и 27 (22,5%) женщины, возраст пациентов колебался от 40 до 72 лет, и в среднем составил $58,7 \pm 7,7$ лет. У 117 (97,5%) пациентов был определен II ФК стенокардии, и только у 3 (2,5%) пациентов — III ФК. Сформированные посредством рандомизации группы были полностью сопоставимы по основным клинико-анам-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	Группа 1 (n=59)	Группа 2 (n=61)	p
Возраст, лет	57,9±0,9	59,1±0,9	0,38
Вес, кг	99,2±1,2	100,5±1,2	0,45
ИМТ, кг/м ²	28,9±0,5	28,9±0,5	0,97
САД, мм рт.ст.	137,9±1,8	138,6±1,8	0,79
ДАД, мм рт.ст.	85,1±1,3	83,6±1,3	0,41
ЧСС, в мин	68,7±1,1	71,6±1,1	0,07
Приступы стенокардии, n в неделю	4,64±0,67	6,20±0,65	0,10
Нитроглицерин, n таблеток в неделю	3,56±0,33	3,39±0,32	0,72
Холестерин общий, ммоль/л	5,27±0,13	5,52±0,13	0,19
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,99±0,90	3,20±0,90	0,10
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,08±0,03	1,06±0,03	0,78
ТГ, ммоль/л	1,68±0,10	1,92±0,10	0,08
Глюкоза, ммоль/л	5,08±0,10	5,26±0,10	0,21
АЛТ, Ед/л	26,2±1,3	25,7±1,3	0,24
АСТ, Ед/л	23,9±1,0	25,7±1,0	0,21
КФК, Ед/л	89,1±11,0	102,5±11,3	0,40
ИМ в анамнезе, n	51	53	0,94
Количество ИМ у одного пациента, n (1-2-3)	46-5-1	48-4-0	0,76
КАГ, n	34	24	0,10
ЧКВ, n	23	16	0,14
Количество ЧКВ у одного пациента, n (1-2-3-4)	15-7-2-0	13-6-0-2	0,34
АКШ, n	6	6	0,95

ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, КФК — креатинфосфокиназа, ХС — холестерин, ХС ЛПНП — ХС липопротеидов низкой плотности, ХС ЛПВП — ХС липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, АКШ — аортокоронарное шунтирование. Данные представлены в виде M±m



Рисунок 1. Показатели САД, ДАД и ЧСС во время исследования

нестическим и лабораторным показателям (табл. 1). Общее количество принимаемых до включения в исследование сердечно-сосудистых препаратов в обеих группах значимо не отличалось, и составило в среднем $4,42 \pm 0,11$ в группе оригинального препарата и $4,33 \pm 0,11$ — в группе дженерика ($p=0,57$).

На рис. 1 представлены показатели систолического (САД), диастолического (ДАД) АД и ЧСС в разные периоды исследования. Различия между изучаемыми препаратами по степени выраженности антигипертензивного эффекта не были выявлены ни на этапе плановых визитов, ни по завершении исследования; для показателей ЧСС картина была аналогичной. Немаловажно, что достоверных различий между препаратами в частоте достижения целевого уровня АД получено не было, на фоне приема оригинальных препаратов показатели АД $<130/80$ мм рт.ст. были достигнуты у 54% пациентов и на фоне дженерика — у 44% ($p=0,08$). По окончании исследования целевые показатели ЧСС в соответствии с принятыми критериями эффективности ($\text{ЧСС} < 60$ уд./мин в покое) были достигнуты примерно с одинаковой частотой как на терапии оригинальным препаратом, так и на терапии дженериком: 51% и 53% соответственно ($p=0,66$).

Показатели липидного спектра во время проведения исследования представлены на рис. 2. Несмотря на



Рисунок 2. Показатели липидного спектра во время исследования

то, что большинство пациентов до включения в исследование принимали гиполипидемические препараты, целевые показатели ХС ЛПНП $<1,8$ ммоль/л регистрировались только у 1,7% пациентов. Целенаправленный подбор гиполипидемической терапии позволил добиться желаемых показателей ХС ЛПНП у 27,7% пациентов, получающих оригинальные препараты, и у 9,9% — дженерики ($p=0,002$). При оценке результатов липидного спектра с учетом менее жесткого критерия целевых показателей (ХС ЛПНП $<2,5$ ммоль/л) эффективность терапии между оригинальным препаратом и дженериком существенно не отличались: 67,3% и 65,4% соответственно ($p=0,77$).

Изменение клинической картины стабильной стенокардии имело положительную направленность в обеих группах: проводимая комплексная терапия позволила существенно уменьшить частоту приступов стенокардии напряжения и потребность в приеме короткодействующих нитратов, при этом различия между группами по данным показателям не носили достоверного характера (рис. 3). По завершении исследования у 72 пациентов (61,5%) был определен I ФК стенокардии, у 45 (38,5%) — II, а III ФК стенокардии в конце исследования не был зарегистрирован ни у одного из пациентов. Полученные данные свидетельствуют не только об эффективности проводимой антиангиналь-

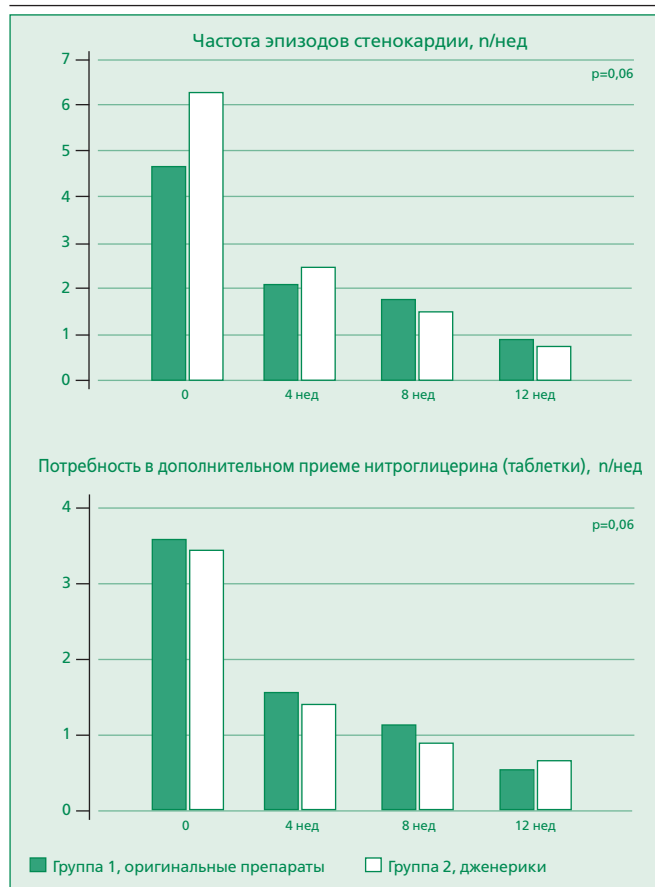


Рисунок 3. Изменение клинической картины ИБС

ной терапии, но и о значительном улучшении качества жизни пациентов.

Анализ биохимических показателей крови продемонстрировал отсутствие достоверных отличий в динамике показателей глюкозы, билирубина, креатинина, АЛТ, АСТ, КФК, также не было выявлено существенных различий для клинических показателей крови между изучаемыми препаратами (рис. 4).

Частота назначения лекарственных препаратов, выбранных для данного исследования, значимо не различалась (табл. 2), соответственно, общее количество назначенных препаратов в конце исследования было сопоставимым и составило $5,78 \pm 0,14$ для оригинальных препаратов и $5,79 \pm 0,15$ — для дженериков ($p=0,67$). Было показано, что в тех случаях, когда препараты могли использоваться в различных дозах (например, при назначении статинов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ), значимых различий между дозами оригинальных препаратов и дженериков в конце исследования не было.

Из исследования выбыли 3 пациента по причинам, напрямую не связанным с проводимым исследованием. Частота регистрации побочных явлений, которые, по мнению исследователей, были связаны с приемом исследуемого препарата, составила 3,4% на фоне приема оригинального препарата и 11,5% — на фоне

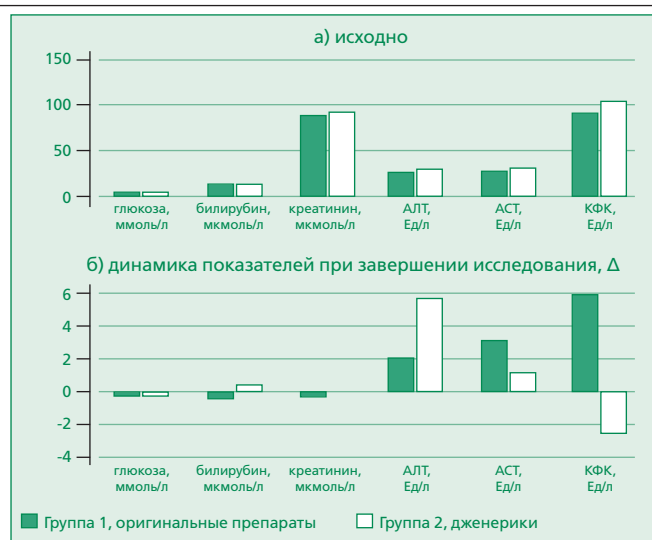


Рисунок 4. Лабораторные показатели

дженерика, различия не носили значимого характера ($p=0,09$).

Обсуждение.

До сих пор практически не проводилось исследований по сравнительной оценке комплексного фармакологического воздействия, основанного на применении оригинальных препаратов и их дженериков, для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений посредством достижения целевых показателей АД, ЧСС и липидного спектра. Кроме того, результативность таких вмешательств не оценивалась с точки зрения экономической эффективности назначенной терапии и ее доступности. Актуальность такого подхода для решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных препаратов и их дженериков можно объяснить, прежде всего, тем, что практическому врачу и его пациенту важны не только эффективность и безопасность каждого назначаемого препарата как такового, а эффективность и безопасность терапии в целом. В настоящее время практически все препараты, которые согласно существующим рекомендациям [5], должны быть назначены пациенту с хронической ИБС и стабильной стенокардией напряжения, до-

Таблица 2. Частота назначения препаратов в конце исследования

Препарат	Группа 1 (n=59)	Группа 2 (n=61)	p
Аспирин, n (%)	58 (98,3)	61 (100)	0,31
Клопидогрел, n (%)	15 (25,4)	15 (24,5)	0,92
Индапамид, n (%)	30 (50,9)	28 (45,9)	0,52
Эналаприл, n (%)	54 (91,5)	56 (91,8)	0,96
Бисопролол, n (%)	58 (98,3)	60 (98,4)	0,98
Аторвастатин, n (%)	57 (96,6)	60 (98,4)	0,54
Амлодипин, n (%)	18 (30,5)	19 (31,2)	0,94
Триметазидин, n (%)	46 (78)	52 (85,3)	0,30
Омепразол, n (%)	4 (6,8)	2 (3,3)	0,38

ступны в виде дженериков. Следовательно, такому пациенту современная терапия с использованием исключительно дженериков может быть обеспечена в полном объеме. Ситуация облегчается тем, что действующие рекомендации предоставляют врачу строгие критерии оценки адекватности такой терапии у больного с хронической ИБС. Эти критерии включают контроль всех факторов риска, медикаментозную коррекцию АД и липидного спектра (достижение целевых значений ХС ЛПНП), назначение препаратов, улучшающих прогноз жизни больного, при этом выбор препаратов зависит от формы ИБС. Эффективность назначения антиангинальных препаратов оценивается по изменению функционального класса стенокардии путем анкетирования (например, Сизтлский опросник) или с помощью выполнения тестов с физической нагрузкой.

Наличие исчерпывающей информации о клинической эквивалентности оригинальных и дженерических препаратов (помимо уже имеющихся данных о биоэквивалентности) позволяет надеяться на равнозначный клинический эффект при проведении мероприятий по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у данной категории пациентов.

Заключение

Использованные в исследовании КАРДИОКАНОН дженерики с доказанной биоэквивалентностью в целом

продемонстрировали свою клиническую эквивалентность оригинальным препаратам. Их использование может обеспечить терапию такой же эффективности и качества, что и при назначении оригинальных препаратов у пациентов с ИБС (стабильной стенокардией напряжения).

Рабочая группа исследования КАРДИОКАНОН:

Руководитель проекта: академик РАМН Р.Г. Оганов

Главный исследователь: Председатель секции рациональной фармакотерапии ВНОК, д.м.н., профессор С.Ю. Марцевич

Главные исследователи и координаторы исследования: Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., Матюшин Г.В., Скибицкий В.В., Соколова Л.А.

Рабочая группа: Васильева Людмила Борисовна (С-Петербург), Вашурина Ирина Витальевна (Москва), Воронина Виктория Петровна (Москва), Головенкин Сергей Евгеньевич (Красноярск), Дмитриева Надежда Анатольевна (Москва), Камелов Валентин Николаевич (С-Петербург), Кудряшов Евгений Анатольевич (Краснодар), Кусаев Александр Павлович (Красноярск), Лерман Ольга Викторовна (Москва), Лукина Юлия Владимировна (Москва), Сиротенко Дмитрий Владимирович (Краснодар), Толпыгина Светлана Николаевна (Москва), Юрин Дмитрий Владимирович (Красноярск).

Литература

1. Российский статистический ежегодник 2010. Москва 2010.
2. Volpe M., Alderman M., Furberg C. et al. Beyond hypertension. Toward guide-lines for cardiovascular risk reduction. Am J Hypertens 2004; 17: 1068–1074.
3. Staessen JA, Wang J-G, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. J Hypertens 2003; 21: 1055–76.
4. Pahor M., Psaty B.M., Alderman M.H. et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2000; 356: 1949–1954.
5. National guidelines for a rational pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases. Available on: <http://www.scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc>. Russian Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Доступно на: <http://www.scardio.ru/downloads/c4m0i257/recomendacii.doc>
6. Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. J Am Coll Cardiol 2007; 50:2264.
7. ESC guidelines y 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.
8. Johnston A., Stafylas P, Stergiou GS. Effectiveness, safety and cost of drug substitution in hypertension. Br J Clin Pharmacol 2010; 70(3): 320–334.
9. Белоусов Ю.Б. Дженерики — мифы и реалии. Ремедиум 2003; 7–8: 4–9.
10. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Вашурина И.В. Что такое терапевтическая эквивалентность (дженерика) и как ее доказать. РФК 2011; 7(2): 241–245.

Поступила 14.04.2012
Принята в печать 18.04.2012

СМЕННАЯ РАБОТА КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

И.С. Джериева^{1*}, Н.И. Волкова¹, С.И. Рапопорт²

¹ Ростовский государственный медицинский университет
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д.29

² Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Сменная работа как один из факторов риска развития артериальной гипертензии и метаболических нарушений

И.С. Джериева^{1*}, Н.И. Волкова¹, С.И. Рапопорт²

¹ Ростовский государственный медицинский университет. 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д.29

² Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Актуальность. Сменную работу рассматривают в качестве фактора риска развития артериальной гипертензии (АГ) и метаболических нарушений.

Цель. Изучить влияние различных видов трудового графика на формирование АГ и основных метаболических нарушений, имеющих клиническое значение.

Материалы и методы. В исследование были включены 1091 мужчина, которых разделили на подгруппы согласно возрасту (20–29 лет, 30–39 лет, 40–49 лет, 50–59 лет) и графику трудовой деятельности (стандартный и сменный графики работы). Выявляли АГ (артериальное давление >130/85 мм рт.ст.), абдоминальное ожирение (окружность талии >94 см), нарушения углеводного обмена.

Результаты. Частота АГ среди работающих посменно была значимо выше, чем у сотрудников со стандартным трудовым графиком (34,4 против 27,4%, соответственно; $p<0,01$). Также в группах сменной работы и стандартного трудового графика были выявлены значимые различия в частоте абдоминального ожирения (69,2 против 19,3%, соответственно; $p<0,001$) и нарушений углеводного обмена (19,0 против 10,6%, соответственно; $p<0,001$). В то же время различия между группами по частоте гиперхолестеринемии и совокупных метаболических нарушений оказались незначимыми. Выявлено превалирование комплекса АГ и метаболических нарушений среди рабочих, имеющих стандартный график работы, в возрасте 40–49 лет (56,7%) по сравнению с рабочими на посменном графике (20,0%), $p<0,01$.

Заключение. Сменная работа может рассматриваться как один из факторов, способствующих формированию АГ и метаболических нарушений у лиц мужского пола.

Ключевые слова: сменная работа, артериальная гипертензия, метаболические нарушения, факторы риска.

РФК 2012;8(2):185–189

Shiftwork as one of risk factors of arterial hypertension and metabolic disorders

I.S. Dzherieva^{1*}, N.I. Volkova¹, S.I. Rapoport²

¹ Rostov State Medical University. Nakhichevansky per. 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

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

Background. Shiftwork is considered as one of risk factors of arterial hypertension (HT) and metabolic disorders.

Aim. To study effects of different types of shift plan on HT and the metabolic disorders development.

Material and Methods. 1091 men were included in the study. Patients were split into subgroups according to age (20–29, 30–39, 40–49, 50–59 years old) and shift plan (steady or shifttable work schedule). HT (blood pressure >130/85 mm Hg), abdominal obesity (waist circumference >94 cm), disorders of glucose metabolism were revealed.

Results. HT prevalence in patients with shiftwork was significantly higher than that in employees with steady work schedule (34.4 vs 27.4%, respectively; $p<0.01$). In patients with shift and steady work schedule significant differences in abdominal obesity (69.2 vs. 19.3%, respectively; $p<0.001$) and glucose metabolism disorders rates (19.0 vs. 10.6%, respectively; $p<0.001$) were also found. Differences between groups in prevalence of hypercholesterolemia and metabolic disorders cluster were not significant. HT associated with metabolic disorders dominated among steady work patients aged 40–49 years (56.7%) in comparison with shifttable work patients (20.0%), $p<0.01$.

Conclusion. Shiftwork may be considered as a risk factor of HT and metabolic disorders in males.

Key words: shiftwork, arterial hypertension, metabolic disorders, risk factors

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):185–189

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dgerieva@yandex.ru

Современный образ жизни способствует формированию различных факторов риска сердечно-сосудистых катастроф. Среди них выделяют хорошо изученные, такие как избыточное питание, низкую физическую активность и высокий уровень психоэмоционального напряжения. В то же время продолжается интенсивный поиск новых причин, связанных с условиями жизни, способных привести в итоге к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. В течение последнего десятилетия рабочую деятельность в вечернее и ночное время стали рассматривать как фактор риска развития артериальной гипертензии (АГ), метабо-

лических нарушений и, следовательно, сердечно-сосудистых катастроф [1].

Исследование этой проблемы начал Lund J. и соавт. в 2000 г. Они изучали метаболические реакции организма сотрудников английской антарктической станции в ответ на изменения циркадных ритмов при работе по графику день–ночь. Изолированность станции позволила всем испытуемым придерживаться стандартного пищевого режима. Результаты исследования дали возможность прийти к заключению, что уровни постпрандиальной глюкозы, инсулина и триглицеридов достоверно увеличиваются при работе в ночные смены по сравнению с обычным дневным графиком. После работы в ночную смену требовалось два дня для нормализации углеводного обмена, а уровень триглицеридов оставался достоверно высоким довольно длительное время. Следовательно, английскими учеными были получены доказательства того, что нарушение циркадных ритмов во время работы в ночную смену является одной из ранних и до сих пор неизученных причин раз-

Сведения об авторах:

Джериева Ирина Саркисовна – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №3, Ростовский ГМУ

Волкова Наталья Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая той же кафедрой

Рапопорт Семен Исаакович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией хрономедицины и новых технологий в клинике внутренних болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

вития инсулиновой резистентности и последующего дисметаболизма [2].

Так как полученные данные могли быть применимы к 20% трудоспособного населения развитых стран, эта проблема стала тщательно изучаться многими учеными [3–5]. Следующим важным этапом в исследовании этой проблемы стала работа Scuteri A. и соавт., в которой определялось влияние сменной работы на развитие АГ и атеросклероза. Они доказали, что сменная работа способствует росту инсулинорезистентности, артериального давления (АД) и постпрандиального уровня триглицеридов, повышая риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 1,6 раз у мужчин и в 3,0 раза у женщин в возрастной группе 45–55 лет [6].

Особенно большой вклад в изучение этой проблемы внесло шестилетнее проспективное исследование De Bacquer D. и соавт. Его результаты, полученные при длительном наблюдении за сотрудниками, имеющими различный трудовой график, позволили констатировать, что при сменной работе, во-первых, достоверно быстрее формируется АГ и, во-вторых, чаще наблюдается развитие нежелательных метаболических изменений, как то: снижение уровня липопротеидов высокой плотности, повышение концентрации триглицеридов, увеличение массы тела [1]. Таким образом, было подтверждено значение сменной работы как независимого фактора риска развития АГ и дисметаболизма.

С другой стороны, дальнейшие наблюдения показали, что зависимость между характером работы и развитием дисметаболизма более сложная, чем казалось на первый взгляд. В 2010 г японские ученые сравнили влияние трех видов временного графика работы на развитие АГ и метаболических нарушений. В перекрестное одномоментное исследование были включены сотрудники, которые работали либо в одну смену, либо в две смены, либо в три смены. Полученные результаты были неожиданными и не до конца ясными. Выяснилось, что наиболее часто АГ развивалась среди работников ночных смен (17,6%), на втором месте оказались лица, работающие только в одну смену (13,8%), но наименьшее количество случаев АГ и признаков дисметаболизма было выявлено среди лиц, имеющих двухсменный график работы (10,7%) [7]. Последние результаты в настоящий момент труднообъяснимы и обуславливают необходимость дальнейших исследований.

В Российской Федерации имеется около 3000 промышленных предприятий, сотрудники которых работают по сменному трудовому графику. Следовательно, эта проблема актуальна и для нашего здравоохранения [8].

Целью представленной работы явилось изучение влияния различных видов трудового графика на формирование АГ и основных метаболических нарушений, имеющих клиническое значение.

Материалы и методы.

Протокол исследования, которое проводилось в 2008 г на 8 промышленных предприятиях г. Ростов-на-Дону, было одобрено локальным Этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета. В исследование было включено 1091 человек мужского пола. Критерием включения являлось наличие стажа работы не менее пяти лет при сменном или дневном рабочем графике.

Критериями исключения являлись: сахарный диабет 1 типа, перенесенные инсульт, инфаркт миокарда, наличие хронической болезни почек с нарушением азотовыделительной функции (желательно указать более точный критерий, например уровень креатинина $>2,5$ мг/дл), доказанная онкологическая патология, симптоматические артериальные гипертензии, гипотиреоз, гиперкортицизм и возраст старше 60 лет.

Все участники были разделены на две группы на основании графика работы. В первую группу вошли лица, имевшие в течение месяца различное время работы (с 8⁰⁰ до 16⁰⁰, с 16⁰⁰ до 24⁰⁰, с 24⁰⁰ до 6⁰⁰ [9]), вторая включила сотрудников, постоянно работающих с 8⁰⁰ до 17⁰⁰. В каждой изучаемой группе были выделены подгруппы согласно возрастным декадам: 20–29 лет, 30–39 лет, 40–49 лет, 50–59 лет для оценки влияния графика работы в зависимости от возраста (табл. 1).

Всем участникам исследования до начала рабочего дня натошак проводилось измерение АД согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (2007). АГ считалась верифицированной при уровне АД $>130/85$ мм рт.ст., рассчитанное как среднее из трех последовательных измерений с интервалом в 1 минуту или при наличии постоянной антигипертензивной терапии [8, 10].

Абдоминальное ожирение (АО) диагностировали при окружности талии у мужчин более 94 см (IDF, 2005) [10, 11]. Измерение окружности талии проводилось в положении стоя. Точкой измерения являлась середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер при горизонтальном ходе сантиметровой ленты [11].

Измерение глюкозы проводилось глюкометром «One Touch Ultra», общего холестерина – прибором «Accutrend»

Таблица 1. Объем исследуемой выборки

Возрастная группа	Работающие по сменному трудовому графику	Работающие по стандартному трудовому графику
20–29 лет, n	81	142
30–39 лет, n	143	124
40–49 лет, n	154	92
50–59 лет, n	232	123
всего, n	610	481

Таблица 2. Частота встречаемости изучаемых нарушений в выделенных группах

Вид нарушения	Работающие по сменному трудовому графику	Работающие по стандартному трудовому графику
АГ, %	34,4	27,4**
МН, %	47,0	55,8
Абдоминальное ожирение, %	69,2	19,3***
Гиперхолестеринемия, %	32,9	33,9
Нарушение углеводного обмена, %	19,0	10,6***
АГ+МН, %	7,7	10,6

АГ = артериальная гипертония, МН = метаболические нарушения.
 ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы)

натошак, при голодании не менее 8 ч. Нарушение углеводного обмена, а именно нарушенную гликемию натощак, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2 типа определяли согласно рекомендациям [10, 11]. О гиперхолестеринемии судили при уровне общего холестерина в крови более 5,0 ммоль/л [10].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием программы «Statistica 8.0». Для проверки гипотезы о различии между средними значениями показателей выделенных групп применяли параметрический двухвыборочный t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$. Для оценки риска развития изучаемых показателей в исследуемых группах использовали отношение шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты.

Распространенность АГ среди всех обследуемых составила 20,7%. Метаболические нарушения были обнаружены у 29,0% лиц, вошедших в исследование. Наиболее часто встречалось АО (18,5%), далее следовала гиперхолестеринемия (13,3%) и нарушения углеводного обмена (11,5%). Распространенность метаболических нарушений и АГ была ниже, чем в популяции и составила 9,0%. Распределение изучаемых

признаков (АГ, АО, гиперхолестеринемии и нарушений углеводного обмена) в зависимости от графика работы представлена в табл. 2.

При анализе распространенности изучаемых показателей в группах сменной работы и стандартного трудового графика были выявлены достоверные различия по АГ ($p < 0,01$), АО ($p < 0,001$) и нарушениям углеводного обмена ($p < 0,001$). В то же время различия между группами в частоте гиперхолестеринемии и метаболического кластера оказались статистически недостоверными (табл. 2).

Сравнение частоты АГ, АО, нарушений липидного и углеводного обменов в различных возрастных подгруппах согласно трудовому графику позволило выявить следующее.

Частота АГ увеличивается с возрастом как среди работающих по стандартному трудовому графику, так и при сменной работе (табл. 3). Обращает на себя внимание то, что различия между сменой и несменной работой достоверны только у молодых (20–29 лет) ($p < 0,05$). Для остальных возрастов характерна недостоверность различий между количеством случаев АГ при стандартном и сменном графиках работы ($p > 0,05$).

Яркие различия были обнаружены при сравнении частоты АО, которое значимо преобладало среди работающих по сменному трудовому графику во всех возрастных подгруппах (табл. 3).

Гиперхолестеринемия занимает второе место по частоте встречаемости среди нарушений метаболизма при АГ. Однако при анализе распределения гиперхолестеринемии среди работающих по различным трудовым графикам не было найдено достоверных отличий ни в одной возрастной подгруппе (табл. 3).

Среди видов нарушений углеводного обмена были выявлены: нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе и сахарный диабет, однако мы не оценивали их частоту отдельно. Для распределения нарушений всех видов углеводного обмена характерно наличие значимых отличий между группами в шестой возрастной декаде ($p < 0,01$) и отсутствие таковых у более молодого контингента работающих (табл. 3).

При анализе сочетания АГ с АО, гиперхолестери-

Таблица 3. Распределение частоты встречаемости АГ, АО, гиперхолестеринемии и нарушений углеводного обмена по возрастным декадам в выделенных группах

Возрастная группа	Артериальная гипертония		Абдоминальное ожирение		Гиперхолестеринемия		Нарушение углеводного обмена	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
20–29, n (%)	13 (16)	12 (8,5)*	15 (18,5)	11 (7,7)*	15 (18,5)	37 (26,1)	7 (8,6)	17 (12)
30–39, n (%)	29 (20,3)	24 (19,4)	127 (88,8)	17 (12,7)**	47 (32,9)	37 (29,8)	18 (12,6)	17 (13,7)
40–49, n (%)	55 (35,7)	30 (32,6)	106 (68,8)	32 (34,8)**	61 (39,6)	42 (45,6)	27 (17,5)	14 (15,2)
50–59, n (%)	113 (48,7)	66 (53,7)	174 (75)	33 (26,8)**	78 (33,6)	47 (38,2)	64 (27,6)	3 (2,4)**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы)

немией и/или нарушениями углеводного обмена, до настоящего времени известного как «метаболический синдром» [10], было выявлено, что данный комплекс незначимо чаще встречался среди лиц, работающих по стандартному трудовому графику по сравнению с работниками ночных смен (табл. 4). Как и ожидалось, частота этой патологии достоверно увеличивалась с возрастом, как при сменном, так и при дневном графике труда. Неожиданным оказалось превалирование сочетания АГ с метаболическими нарушениями среди рабочих дневных смен в пятой возрастной декаде ($p < 0,01$).

Таким образом, результаты анализа распространенности и частоты АГ и сопровождающих ее метаболических нарушений не дают оснований сделать обоснованный вывод о преобладании данных состояний у лиц, имеющих сменный график работы. Тем более интересными представляются данные, полученные в ходе дальнейшей статистической обработки результатов исследования, а именно расчета рисков развития АГ и метаболических нарушений в зависимости от характера трудовой деятельности.

Риск формирования АГ у работников ночных смен достоверно превышал таковой у лиц с дневным графиком работы (ОШ=4,3, 95%ДИ 0,3–5,8). Риск развития АО, нарушений липидного и углеводного обмена у обследованных с АГ также был выше при сменной работе (ОШ=1,35, 95%ДИ 0,9–2,0; ОШ=4,2, 95%ДИ 2,4–6,6; ОШ=2,7, 95%ДИ 1,5–4,6, соответственно). Риск развития комплекса АГ и метаболических нарушений среди работников ночных смен был выше такового у работающих по стандартному трудовому графику (ОШ=1,34, 95%ДИ 0,9–1,96). Сменная работа была связана с увеличением суммарного внутригруппового риска (ОШ=2,4, 95%ДИ 1,4–3,8).

При сравнении показателей риска развития изучаемых признаков в группах со сменной работой и обычным трудовым графиком было установлено, что риск развития комплекса АГ и метаболических нарушений увеличивается более чем в два раза у сотрудников, имеющих сменный характер работы.

Таблица 4. Распределение частоты встречаемости сочетания АГ и метаболических нарушений по возрастным декадам в выделенных группах

Возрастная группа, лет	Группа 1	Группа 2
20–29, %	7,7	25,0
30–39, %	13,8	25,0
40–49, %	20,0	56,7**
50–59, %	27,2	37,9
** $p < 0,01$ (по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы)		

Обсуждение

Полученные в ходе наблюдения результаты демонстрируют наличие причинно-следственных отношений между графиком трудовой деятельности и развитием АГ в совокупности с метаболическими нарушениями. Так, получены данные о высокой частоте АГ среди работающих по сменному графику. Это положение согласуется с результатами, описанными в работе Oishi M. и соавт., изучавших взаимосвязь между работой в ночные смены и развитием АГ [11]. Японский ученый также продемонстрировал, что сменное расписание влияет не только на становление, но и на прогрессирование АГ. Так, было обнаружено, что при сменной работе АГ встречается на 10% чаще и характеризуется более высокой степенью повышения АД.

Что касается АО, то было выявлено, что оно более свойственно лицам со сменным характером труда по сравнению с работниками, имеющими только дневное расписание. Аналогичные результаты получены в проспективном исследовании, продемонстрировавшем эффект влияния сменной работы на вес тела и окружность талии [12].

Нарушения углеводного обмена, согласно полученным результатам, также были более свойственны лицам, имевшим сменный трудовой график работы. Данный факт не был отмечен в работе De Bacquer D. и соавт., так как они не получали образцов крови натощак [1].

Кроме того, в работе бельгийских ученых было продемонстрировано значительное ухудшение липидного профиля у работавших в ночные смены. В нашем же исследовании статистически достоверной разницы по уровню общего холестерина между работниками постоянного и сменного трудового графика выявить не удалось, вероятно, вследствие того, что мы исследовали только уровень общего холестерина, что относится к ограничениям нашего исследования. Однако подсчет риска развития АГ, сопровождающейся метаболическими нарушениями, статистически достоверно показал, что сменная работа является самостоятельным фактором риска развития данной ассоциации. Это положение согласуется с данными, полученными в нескольких исследованиях [13], в которых было показано, что сменная работа является фактором развития метаболического синдрома независимо от возраста и физической активности.

Согласно данным литературы, при сменной работе в развитии АГ и метаболических нарушений могут принимать участие различные патофизиологические механизмы. Наиболее перспективной является гипотеза о нарушении циркадных ритмов. Длительный период освещенности приводит, с одной стороны, к так называемому автономному конфузу, то есть одномоментной активации симпатической и парасимпатиче-

ской систем, а с другой, снижает секрецию мелатонина [14]. Последний является главным синхронизатором внутренней среды с внешней [14]. Он регулирует углеводный и жировой обмены, активируя так называемые гены часов [14]. В эксперименте показано, что у мышей, имеющих мутацию этих генов, развивается АГ, сопровождающаяся метаболическими нарушениями [15].

Литература

1. De Bacquer D. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. *Int J Epidemiol* 2009; 38 (3): 848–54.
2. Lund J, Arendt J, Hampton SM et al. Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica. *Journal of Endocrinology* 2001; 171(3): 557–64.
3. Lennernäs M., Akerstedt T., Hambræus L. Nocturnal eating and serum cholesterol of three shift workers. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20: 401–406.
4. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(8): 1388–1395.
5. Kawada T, Otsuka T, Wakayama Y et al. A cross-sectional study on the shift work and metabolic syndrome in Japanese male workers. *Aging Male* 2010; 13 (3): 174–8.
6. Vorobjeva E. Benefit at the expense of FSS of Russia in 2005. *Ekonomika i Zhizn* 2005; 17(9075): 3. Russian (Воробьева Е. Пособия за счет средств ФСС РФ в 2005 году. Экономика и жизнь 2005; 17(9075): 3).
7. Krivoshekov S.G., Sobakin A.K., Fomin A.N. Estimation of functional state and labour efficiency of shift workers in conditions of the Far North. *Int J Circumpolar Health* 2004; 63 Suppl 2: 349–52.
8. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. *Kardiovaskularnaya Terapiya i Profilaktika* 2008; 7(6) suppl 2: 1–35. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) Приложение 2: 1–35).
9. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. Available on: http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf. Date of access: 13.03.2012.
10. National guidelines for diagnosis and treatment of metabolic syndrome. *Kardiovaskularnaya Terapiya i Profilaktika* 2007; 6(6) suppl 2: 1–32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6(6) Приложение 2: 1–32).
11. Oishi M, Suwazono Y, Sakata K et al. A longitudinal study on the relationship between shift work and the progression of hypertension in male Japanese workers. *J Hypertens* 2005; 23(12): 2173–78.
12. Sookoian S, Gemma C, Fernandez Gianotti T et al. Effects of rotating shift work on biomarkers of metabolic syndrome and inflammation. *J Intern Med* 2007; 261(3): 285–92.
13. Korkmaz A, Topal T, Tan DX, Reiter RJ. Role of melatonin in metabolic regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2009; 10 (4): 261–70.
14. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005; 308: 1043–45.

Поступила: 10.01.2012

Принята в печать: 05.03.2012

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНОЙ ПОДАГРОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.Н. Кушнаренко*, А.В. Говорин

Читинская государственная медицинская академия. 672010, Чита, ул. Горького, д. 39а

Клиническое значение изменений жирных кислот у больных первичной подагрой с артериальной гипертензией

Н.Н. Кушнаренко*, А.В. Говорин

Читинская государственная медицинская академия. 672010, Чита, ул. Горького, д. 39а

Цель. Изучить уровень незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК), показатели адениловых нуклеотидов крови и жирно-кислотный состав липидов мембран эритроцитов у больных первичной подагрой в зависимости от наличия артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. В исследование включены 175 мужчин с первичной подагрой. На основании показателей суточного мониторирования артериального давления (АД) в 1-ю группу были включены 74 мужчины с нормальным АД, и во 2-ю группу — 101 мужчина с АГ. Контрольная группа состояла из 29 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту. Всем пациентам определяли уровень мочевой кислоты, общий уровень НЭЖК, глицерол в крови. В эритроцитах определяли уровень адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ и АМФ). В липидах эритроцитарных мембран определяли концентрации высших жирных кислот: миристиновой (C14:0), пальмитиновой (C16:0), стеариновой (C18:0), пентадекановой (C15:0), гептадекановой (C17:0), пентадеценовой (C15:1), гептадеценовой (C17:1), пальмитоолеиновой (C16:1), олеиновой (C18:1), линолевой (C18:2ω6), α-линоленовой (C18:3ω3), γ-линоленовой (C18:3ω6), дигомо-γ-линоленовой (C20:3ω6), арахидоновой (C20:4ω6), эйкозопентаэной (C20:5ω3) и докозопентаэной (C22:5ω3).

Результаты. У пациентов с АГ выявлено более существенное увеличение содержания НЭЖК в крови, сдвиг в системе АТФ-АДФ-АМФ, а также увеличение коэффициента НЭЖК/АТФ в 2,2 и 3,7 раза по сравнению с 1-й и контрольной группами. Изменения жирнокислотного состава липидов мембран эритроцитов у больных первичной подагрой и АГ характеризуются увеличением содержания насыщенных жирных кислот и уменьшением ненасыщенных жирных кислот, при этом в пуле ненасыщенных кислот увеличено содержание моноеновых и значительно снижено содержание полиеновых кислот. Выявлено, что в пуле полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) отмечается значимое снижение количества ω-3 ПНЖК в 1,3 и 2,5 раза по сравнению с 1-й и контрольной группами, количество же ω-6 ПНЖК изменяется разнонаправлено: относительное содержание γ-линоленовой и дигомо-γ-линоленовой кислот увеличено, а количество арахидоната значимо снижено в 1,2 и 2,3 раза, по сравнению с 1-й и контрольной группами.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможной роли нарушений обмена жирных кислот в формировании АГ у больных первичной подагрой.

Ключевые слова: подагра, незатерифицированные жирные кислоты, адениловые нуклеотиды, фракционный состав жирных кислот, артериальная гипертензия.

РФК 2012;8(2):190-195

Clinical implication of fatty acid changes in patients with primary gout associated with arterial hypertension

N.N. Kushnarenko*, A.V. Govorin

Chita State Medical Academy. Gorkogo ul. 39a, Chita, 672010 Russia

Aim. To study blood levels of non-esterified fatty acids (NEFAs) and adenyl nucleotides, and fatty acids levels in lipids of erythrocyte membranes in patients with primary gout associated with arterial hypertension (HT).

Material and methods. 175 male patients with primary gout were included in the study. According to 24-hour blood pressure (BP) monitoring results patients were split into two groups: 74 patients with normal BP (group 1) and 101 patients with HT (group 2). 29 healthy age-comparable subjects were included into control group. Uric acid, total NEFAs and glycerol blood levels were studied in all patients. Adenyl nucleotides (ATP, ADP and AMP) levels were determined in erythrocytes. Higher fatty acid levels were specified in lipids of erythrocyte membranes, including the following acids: myristic (C14:0), palmitic (C16:0), stearic (C18:0), pentadecanic (C15:0), heptadecanic (C17:0), pentadecenic (C15:1), heptadecenic (C17:1), palmitoleic (C16:1), oleic (C18:1), linoleic (C18:2ω6), α-linolenic (C18:3ω3), γ-linolenic (C18:3ω6), dihomo-γ-linolenic (C20:3ω6), arachidonic (C20:4ω6), eicosapentaenoic (C20:5ω3), and docosapentaenoic (C22:5ω3).

Results and discussion. Hypertensive patients with gout demonstrated higher NEFAs blood level and greater changes in ATP-ADP-AMP system than normotensive gout patients and healthy subjects as well as 2.2 and 3.7 times higher NEFAs/ATP ratio, respectively. In hypertensive patients with primary gout the composition of fatty acids in erythrocyte membranes lipids changed due to increase in saturated fatty acids amount and decrease in unsaturated fatty acids amount, at that monoenoic acid levels increased while polyenoic acid levels decreased in unsaturated acids composition. Hypertensive patients with gout shown 1.3 and 2.5 times less levels of ω-3 poly-unsaturated fatty acids (PUFA) than normotensive gout patients and healthy subjects, respectively. At the same time ω-6 PUFA levels changed in bidirectional manner: γ-linolenic and dihomo-γ-linolenic acids levels rose, while arachidonic acid amount was 1.2 and 2.3 times less in comparison with these in gout patients with normal BP and healthy subjects.

Conclusion. Study data demonstrate that fatty acid metabolic disturbances possibly contribute to HT development in patients with primary gout.

Key words: gout, non-esterified fatty acids, adenyl nucleotides, fatty acid fractional content, arterial hypertension.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):190-195

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

Результатами многочисленных клинических исследований доказано, что наличие гиперурикемии является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности [1,2]. Одним из возможных механизмов формирования сердечно-сосудистых нарушений у больных подагрой может быть нарушение обмена жирных кислот. Повышенные концентрации незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК) оказывают многоплановое неблагоприятное воздействие на ряд метаболических процессов: разобщение окислительного фосфорилирования, тормо-

жение митохондриальных ферментов, нарушение транспортной функции мембраны (блокирование Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикула, Na^{+} , K^{+} -АТФазы сарколеммы и аденин-нуклеотид-транслоказы [3], ингибирующей перенос АТФ [4]). Энергетический дефицит может вызывать ограничение транспортно-трофического обеспечения сосудистой стенки, итогом которого является развитие артериальной гипертензии (АГ) [5]. Эссенциальные полиненасыщенные ЖК (ПНЖК) являются субстратом для синтеза про- или противовоспалительных эйкозаноидов — простагланцинов [6]. Такие простагланцины расслабляют гладкомышечные клетки стенок артерий и проявляют гипотензивное действие в пределах нормального интервала артериального давления (АД) [7]. При дефиците ПНЖК клетки вынуждены синтезировать эйкозаноиды из эндогенной ω-9 дигомо-γ-линоленовой кис-

Сведения об авторах:

Кушнаренко Наталья Николаевна — к.м.н., заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Читинская ГМА

Говорин Анатолий Васильевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Читинская ГМА

лоты. Такие ω -9 простагланнины активируют сокращение гладкомышечных клеток, инициируют гиперагрегацию тромбоцитов и активируют воспаление независимо от его этиологии [8]. Таким образом, дисбаланс жирных кислот играет важную роль в формировании АГ и атеросклероза. Между тем, исследований, посвященных изучению изменений уровня и состава ЖК, состояния системы АТФ-АДФ-АМФ в крови у больных первичной подагрой в зависимости от наличия АГ, в литературе нет.

В связи с этим цель нашего исследования была такова: изучение уровня жирных кислот, жирно-кислотного состава липидов мембран эритроцитов и показателей адениловых нуклеотидов в крови у больных первичной подагрой в зависимости от наличия АГ.

Материалы и методы.

В настоящей работе проанализированы результаты обследования 175 мужчин с первичной подагрой. Диагноз подагры выставлен на основании классификационных критериев по Wallace S.L. (1977) [9]. Критерии исключения: дебют артериальной гипертензии до возникновения подагрического артрита, сосудистые заболевания головного мозга, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение при индексе массы тела более 40 кг/м², ряд соматических и эндокринных заболеваний в стадии декомпенсации, терапия аллопуринолом и нестероидными противовоспалительными препаратами. Всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) осуществляли с помощью аппарата «ABPM» фирмы «Meditech» (Венгрия) с использованием программного обеспечения Medibase. Средняя длительность мониторирования составила 23,3±1,03 ч. Оценка данных, полученных при СМАД, проводили согласно рекомендациям Канадского общества по АГ [10]. На основании показателей СМАД пациенты с первичной подагрой были разделены на группу с нормальным АД (группа 1) и с АГ (группа 2).

Уровень мочевой кислоты (МК) сыворотки крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой («HUMAN», Германия). В плазме крови определяли общий уровень НЭЖК с использованием колориметрического метода определения медных солей [11]. Уровень глицерола в сыворотке крови определяли методом ферментативного фотометрического теста с глицерол-3-фосфатоксидазой [11]. Эритроциты крови служили объектом исследования уровней АТФ [12], АДФ и АМФ [13]. Для изучения фракционного состава высших ЖК в мембранах эритроцитов использовали метод газовой хроматографии на газовом хроматографе «Кристалл 2000М» (Россия) с плазменно-ионизационным

детектором. Расчет, идентификацию пиков проводили с помощью программно-аппаратного комплекса «Analytica for Windows». Определяли концентрации следующих высших ЖК: миристиновой (C14:0), пальмитиновой (C16:0), стеариновой (C18:0), пентадекановой (C15:0), гептадекановой (C17:0), пентадеценовой (C15:1), гептадеценовой (C17:1), пальмитоолеиновой (C16:1), олеиновой (C18:1), линолевой (C18:2 ω 6), α -линоленовой (C18:3 ω 3), γ -линоленовой (C18:3 ω 6), дигомо- γ -линоленовой (C20:3 ω 6), арахидоновой (C20:4 ω 6), эйкозапентаеновой (C20:5 ω 3) и докозапентаеновой (C22:5 ω 3) кислот. Интегральным показателем изменений в ряду жирных кислот является индекс ненасыщенности (ИН), рассчитанный как сумма произведений количества двойных связей в каждой ЖК на ее относительное процентное содержание [14].

Контрольная группа состояла из 29 здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту.

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в дальнейшем в анализе применялись методы непараметрической статистики. Данные представлены в виде медианы межквартильного интервала. Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении клинических особенностей больных первичной подагрой с нормальным АД (группа 1; $n=74$) и с АГ (группа 2; $n=101$) оказалось, что пациенты 2 группы отличались более длительным течением подагры, имели более высокий уровень МК сыворотки крови по сравнению с пациентами 1 группы. Количество вовлеченных в воспалительный процесс суставов у пациентов 2 группы превышало количество таковых у больных 1 группы. Пациенты 2 группы в течение последнего года наблюдения чаще демонстрировали атаки подагрического артрита и выраженность болевого синдрома, оцениваемого по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по сравнению с 1 группой (табл. 1).

У больных первичной подагрой было обнаружено повышение уровня НЭЖК в сыворотке крови (табл. 2). При этом содержание НЭЖК у больных 2-й группы составило 158%, группы 1 – 128%, по отношению к показателю контрольной группы. Уровень глицерола в крови был наиболее низким у больных 2 группы, отличаясь от аналогичного параметра контрольной группы и у пациентов 1 группы: на 41% и 24%, соответственно. Максимальное значение коэффициента НЭЖК/глицерол

Таблица 1. Клиническая характеристика больных первичной подагрой

Показатель	1-я группа (n=74)	2-я группа (n=101)
Длительность заболевания, лет	3,0 [2,0; 4,0]	8,0 [5,0; 15,0]*
Количество поражённых суставов, п	2,0 [1,0; 2,0]	5,0 [2,0; 7,0]*
Количество атак в год, п	2,0 [0,5; 2,0]	3,0 [2,0; 7,0]*
Уровень мочевой кислоты, мкмоль/л	476,0 [426,0; 514,0]	522,0 [464,0; 610,0]*
Интенсивность боли по ВАШ, мм	38,5 [33,5; 47,0]	44,5 [37,0; 55,0]*

Здесь и в последующих таблицах данные представлены в виде медианы, в квадратных скобках — значения 1-го и 3-го квартилей

отмечено у больных 2 группы и превышало таковой в контрольной и 1 группах соответственно в 2,9 и 1,8 раза. Показатели АТФ и АДФ в эритроцитах крови у всех больных подагрой были снижены по сравнению с контрольной группой. Так, у мужчин 1-й группы АТФ уменьшалось в 1,3 раза, а у пациентов 2-й — в 2,1 раза по сравнению с контролем. В свою очередь, показатели АТФ у больных с наличием АГ снижались на 37% по сравнению с группой нормотоников. Уровень АДФ в эритроцитах крови пациентов с подагрой в 1-й и во 2-й группах также был снижен на 16% и 23%, соответственно, при этом внутри исследуемых групп была выявлена статистически значимая разница. Содержание АМФ в эритроцитах крови у больных подагрой с АГ и нормотоников превышал показатель контрольной группы на 29% и 112%, соответственно, при этом выявлены статистически значимые различия среди исследуемых групп. Коэффициент НЭЖК/АТФ увеличивался в 3,7 раза у пациентов с АГ и в 1,6 раза у нормотоников по сравнению с группой здоровых лиц. При этом показатель НЭЖК/АТФ пациентов 2-й группы в 2,3 раза превышал таковой у больных без АГ.

При изучении жирнокислотного состава эритроцитарных мембран установлено, что общее содержание насыщенных ЖК у больных первичной подагрой, стра-

дающих АГ, достоверно превышало показатели пациентов с нормальным АД (табл. 3). Установлено, что в группе мужчин, страдающих первичной подагрой в сочетании с АГ по сравнению со здоровыми лицами повышено содержание пальмитиновой и стеариновой кислот (на 15%), миристиновой кислоты (на 25%), пентадекановой и гептадекановой кислот в 2,5 раза; при этом содержание стеариновой кислоты было выше на 10%, а уровень миристиновой кислоты был, напротив, на 11% ниже таковых показателей в группе нормотензивных пациентов. Установлено понижение общего содержания ненасыщенных ЖК у больных первичной подагрой, при этом, наиболее глубокие сдвиги были выявлены у пациентов с АГ. Концентрация мононенасыщенных кислот у больных первичной подагрой в сочетании с АГ была в среднем на 15% выше, а ПНЖК — значительно снижена (в среднем в 1,5 раза) по сравнению с группой здоровых лиц. Коэффициент отношения насыщенных кислот к ненасыщенным был на 38% выше, а отношение полиненасыщенных кислот к мононенасыщенным составило 58,9% по сравнению с группой здоровых лиц. В пуле мононенасыщенных кислот у больных первичной подагрой в сочетании с АГ выявлены разнонаправленные сдвиги: установлено повышение уровня пентадеценовой (на 45%), гептадеценовой (на 18%) и олеиновой (на 19%) кислот и значительное снижение уровня пальмитолеиновой (на 75%) по сравнению с мужчинами контрольной группы. Наиболее выраженные сдвиги у больных первичной подагрой в зависимости от наличия АГ зарегистрированы в пуле полиненасыщенных ЖК. Суммарное количество ω -3 полиненасыщенных ЖК у больных первичной подагрой в сочетании с АГ было в 2,5 раза ниже, чем у здоровых, а по сравнению с лицами, имеющими нормальное АД — в 1,3 раза ниже. При изучении относительного содержания отдельных ненасыщенных ЖК были выявлены различия между группами пациентов практически по каждой кислоте. Особое внимание обращает на себя снижение концентрации α -линоленовой кислоты: содержание ее снижено в 3,2 раза по сравнению с группой здоровых лиц и на 13% от уровня, зафик-

Таблица 2. Содержание НЭЖК и адениловых нуклеотидов в крови больных первичной подагрой в зависимости от наличия АГ

Показатель	Контрольная группа (n=29)	1-я группа (n=74)	2-я группа (n=101)
НЭЖК, мкмоль/л	456,27 [409,35; 488,78]	560,26** [540,63; 576,34]	718,57*** [608,82; 880,03]
Глицерол, мкг/дл	3,44 [2,89; 3,96]	2,67** [2,23; 3,17]	2,02*** [1,79; 2,23]
НЭЖК/глицерол, усл.ед.	131,59 [119,14; 149,28]	208,71** [174,30; 267,35]	374,60*** [266,81; 449,94]
АТФ, ммоль/л	1,88 [1,72; 1,96]	1,45** [1,33; 1,54]	0,91*** [0,71; 0,99]
АДФ, ммоль/л	1,16 [1,04; 1,24]	0,98** [0,87; 1,14]	0,88*** [0,78; 0,95]
АМФ, ммоль/л	0,94 [0,76; 0,97]	1,21** [0,88; 1,26]	1,99*** [1,59; 2,33]
НЭЖК/АТФ, ед	237,04 [216,35; 273,26]	389,90** [351,42; 459,08]	880,03*** [652,19; 984,08]

p<0,01 по сравнению с контрольной группой; *p<0,01 по сравнению с 1-й группой

Таблица 3. Жирнокислотный состав липидов эритроцитарных мембран у больных первичной подагрой в зависимости от наличия АГ

Показатель	Контрольная группа (n=29)	1-я группа (n=74)	2-я группа (n=101)
C14:0, %	1,13 [1,03; 1,25]	1,51* [1,22; 1,94]	1,41** [1,07; 1,53]
C15:0, %	0,52 [0,50; 0,66]	1,33* [1,19; 2,23]	1,29* [1,17; 2,17]
C15:1, %	0,90 [0,67; 1,12]	1,47* [1,04; 1,65]	1,30** [1,04; 1,59]
C16:0, %	24,86 [22,38; 25,60]	26,48* [24,06; 29,06]	28,44* [26,07; 30,00]
C16:1, %	3,18 [2,20; 3,54]	2,40* [1,82; 3,65]	2,45* [1,85; 3,47]
C17:0, %	0,54 [0,31; 0,63]	1,37* [1,20; 1,56]	1,36* [1,14; 1,44]
C17:1, %	0,94 [0,69; 1,04]	1,26* [0,79; 1,63]	1,11*** [0,79; 1,41]
C18:0, %	15,94 [14,25; 16,50]	16,79* [15,69; 18,25]	18,40*** [16,80; 19,58]
C18:1, %	15,57 [14,71; 17,09]	16,90* [15,08; 18,16]	18,52*** [17,06; 19,71]
C18:2ω6, %	10,30 [9,98; 10,47]	9,98 [9,00; 11,47]	10,07 [9,37; 11,20]
C18:3ω3, %	3,94 [3,39; 4,39]	1,39* [1,18; 2,18]	1,23** [1,18; 1,34]
C18:3ω6, %	1,05 [0,78; 1,70]	2,22* [1,57; 2,94]	1,85** [1,56; 2,57]
C20:3ω6, %	1,01 [0,79; 1,08]	2,02* [1,48; 2,82]	2,55*** [2,23; 3,01]
C20:4ω6, %	10,08 [9,25; 11,05]	5,14* [4,20; 6,54]	4,25*** [3,40; 4,70]
C20:5ω3, %	4,23 [3,97; 5,14]	3,14* [2,47; 4,06]	2,97*** [2,44; 3,61]
C22:5ω3, %	6,18 [3,83; 7,97]	2,89* [2,18; 4,69]	2,18*** [1,54; 2,52]
Σ насыщенных кислот	42,51 [40,25; 43,95]	48,21* [45,58; 50,13]	50,71*** [48,78; 52,64]
Σ ненасыщенных кислот	57,49 [55,93; 59,75]	51,87* [49,87; 54,42]	49,29** [47,36; 51,55]
Σ моноеновых кислот	20,59 [19,11; 21,68]	21,94* [20,95; 23,41]	23,57** [21,95; 25,19]
Σ полиеновых кислот	37,64 [35,45; 39,46]	29,83* [27,03; 33,04]	25,12*** [23,77; 27,36]
Σ ω-3 кислот	15,09 [13,42; 16,33]	8,04* [6,96; 11,06]	6,08*** [5,48; 7,14]
Σ ω-6 кислот	22,38 [21,26; 23,29]	19,95* [17,87; 22,25]	19,02** [17,88; 20,32]
Насыщенные/ ненасыщенные, ед.	0,74 [0,67; 0,78]	0,93* [0,83; 1,00]	1,02** [0,94; 1,11]
Полиеновые/ моноеновые, ед.	1,80 [1,70; 2,01]	1,34* [1,16; 1,56]	1,06*** [0,97; 1,17]
ω3/ω6, ед.	0,66 [0,57; 0,73]	0,43* [0,33; 0,63]	0,33*** [0,28; 0,38]
Индекс ненасыщенности, ед.	154,02 [146,33; 165,85]	121,31* [110,63; 134,52]	102,83*** [98,56; 110,63]

* p<0,05 по сравнению с контрольной группой; †p<0,05, ††p<0,01 по сравнению с 1-й группой

сированного у нормотензивных лиц. Выявлено значительное снижение уровней эйкозапентаеновой (в 1,4 раза) и докозапентаеновой (в 2,8 раза) кислот у больных первичной подагрой в сочетании с АГ по сравнению со здоровыми лицами. Содержание арахидоновой кислоты у больных первичной подагрой с АГ было снижено значительно: в 2,3 раза ниже, чем в контроле и в 1,2 раза по сравнению с мужчинами с нормальным АД. Концентрация γ-линоленовой и дигомо-γ-линоленовой кислот превышала в 1,7 раза и в 2,5 раза показатели здоровых, при этом концентрация γ-линоленовой кислоты была ниже в 1,2 раза, а дигомо-γ-линоленовой кислоты — в 1,3 раза выше по сравнению с больными первичной подагрой с нормальным АД. Коэффициент, характеризующий соотношение ω-3 и ω-6 ПНЖК у больных первичной подагрой с АГ снижался значительно: в 2 раза по сравнению с показателями больных с нормальным АД. ИН у больных первичной подагрой в сочетании с АГ был снижен в 1,5 раза по сравнению со здоровыми и в 1,2 раза по сравнению с больными подагрой с нормальным АД.

Обсуждение

В настоящее время большой интерес представляет изучение энергетического и субстратного метаболизма миокарда при поражении сердца, обусловленных нарушением пуринового обмена, а также роли его нарушений в развитии АГ.

При изучении энергетического метаболизма у пациентов с первичной подагрой выявлены нарушения в обмене адениловых нуклеотидов эритроцитов, при этом наиболее глубокие сдвиги в субстратном и энергетическом метаболизме отмечаются при сочетании подагры с АГ. Хорошо известно, что энергетика миокарда напрямую связана с его субстратным метаболизмом. В норме основным источником энергии в миокарде, обеспечивающим большое количество свободных макроэргов, являются жирные кислоты, покрывающие 60-70% потребности миокарда в энергии [15]. Нами установлено, что у мужчин с первичной подагрой развивается синдром нарушения утилизации миокардом жирных кислот, описанный ранее при различных формах ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности [5]. Это выражается в увеличении содержания

НЭЖК и снижении уровня глицерола в сыворотке крови с нарастанием коэффициента НЭЖК/глицерол. Максимальное значение коэффициента НЭЖК/глицерол выявлено у больных первичной подагрой в сочетании с АГ, которое превышало в 2,9 и 1,8 раза соотношение НЭЖК/глицерол у здоровых мужчин и пациентов с подагрой с нормальным АД. У наших пациентов выявлено снижение содержания АТФ, АДФ в эритроцитах, при одновременном увеличении концентрации АМФ. Выраженные сдвиги в системе АТФ-АДФ-АМФ, характеризующиеся снижением содержания АТФ, повышением в крови концентрации свободных жирных кислот (СЖК) и коэффициента НЭЖК/АТФ, по которому можно косвенно судить о скорости окисления жирных кислот в миокарде, выявлены у пациентов с первичной подагрой в сочетании с артериальной гипертензией. При подагрическом артрите кристаллы моноурата натрия фагоцитируются моноцитами и нейтрофилами, что приводит к мощному воспалительному ответу со стороны синовиальной оболочки суставов с выработкой широкого спектра провоспалительных медиаторов — цитокинов, лейкотриенов, простагландинов, супероксидных кислородных радикалов, системы комплемента, которые играют важнейшую роль в повреждении тканей [16]. В условиях хронического системного воспаления, гипоксии отмечается повышение катаболизма глюкозы, вследствие чего повышается расход АТФ. Для энергетического восполнения активируется анаэробный гликолиз, которого недостаточно для адекватного энергообеспечения. В таком случае, когда АТФ утилизируется быстро, имеется возможность поддержания её концентрации с помощью аденилаткиназы, катализирующей реакцию образования АТФ и АМФ из двух молекул АДФ. Следовательно, повышение уровня АМФ является своеобразной информацией о гипоэнергетическом состоянии [7]. О темпах утилизации СЖК можно судить по соотношению СЖК/глицерин [5]. Избыток жирных кислот вызывает ряд неблагоприятных эффектов, а именно — повышение потребления миокардом кислорода, разобщение окислительного фосфорилирования, торможение митохондриальных ферментов и снижение скорости энергообеспечения мышечного сокращения [7]. Избыточное встраивание свободных жирных кислот в мембраны клеток, возникающее при повышении содержания жирных кислот в крови, нарушает их структуру и формирует состояние дисфункции эндотелия, которая лежит в основе развития АГ у данной категории пациентов.

Учитывая имеющиеся в литературе сведения о роли изменений жирнокислотного состава липидов крови в патогенезе кардиогемодинамических нарушений при ряде заболеваний [14], мы оценили жирнокислотный состав липидов эритроцитарных мембран у па-

циентов как с нормальным АД, так и в сочетании с АГ.

Изменения жирнокислотного состава липидов мембран эритроцитов у больных первичной подагрой характеризуются увеличением содержания насыщенных жирных кислот и уменьшением ненасыщенных жирных кислот, при этом в пуле ненасыщенных кислот увеличено содержание моноеновых и значительно снижено содержание полиеновых кислот. Выявлено, что в пуле ПНЖК отмечается значительное снижение количества ω -3 ПНЖК, количество же ω -6 ПНЖК изменяется разнонаправлено: относительное содержание γ -линоленовой и дигомо- γ -линоленовой кислот увеличено, а количество арахидоната значительно снижено в сравнении с нормотониками и здоровыми мужчинами.

Возможно, дефицит определенных классов ПНЖК объясняется их использованием в качестве субстратов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которое, как нами было показано, интенсифицировано у пациентов с первичной подагрой [17]. В наибольшей степени в качестве субстратов ПОЛ используются ПНЖК фосфолипидов клеточных (в том числе и эритроцитарных) мембран, поэтому именно в липидах эритроцитарных мембран имеет место значительное снижение практически всех ПНЖК (линолевой, арахидоновой, α -линоленовой, эйкозапентаеновой, докозапентаеновой кислот). Результатом дисбаланса содержания ПНЖК является увеличение относительного содержания дигомо- γ -линоленовой (ω -9) жирной кислоты, что подтверждено в нашем исследовании. В условиях дефицита ω -3 и ω -6 кислот ω -9 ПНЖК служат источником нефизиологичных ω -9 эйкозаноидов, которые активируют сокращение гладкомышечных клеток, инициируют воспаление, способствуя прогрессированию артериальной гипертензии [18].

Заключение

Таким образом, у пациентов с первичной подагрой зафиксированы существенные сдвиги в состоянии субстратного и энергетического метаболизма, изменения жирнокислотного состава мембран эритроцитов независимо от наличия или отсутствия АГ. Наличие АГ у больных, страдающих первичной подагрой, утяжеляет клиническое течение заболевания и усугубляет нарушения жирнокислотного статуса, которые могут вносить существенные изменения в формирование сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных. Проведенное исследование обосновывает применение статинов у данной категории больных, так как эти препараты способны вмешиваться в метаболизм ЖК.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Niskanen L.K., Laaksonen D.E., Nyyssonen K. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004;164:1546.
2. Fang J., Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000;283:2404–10.
3. Sergienko I.V., Kucharchuk V.V., Gabrusenco S.A. et al. Assessment of mildronat combined therapy effect on lipid spector inflammatory factors and endothelium function in patients with ischemic heart disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2007;3(3):10–4. Russian (Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. и др. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью. *РФК* 2007;3(3):10–4).
4. Tsvetkova M.V., Khirmanov V.N., Zybins N.N. Significance of non-etherificated fatty acids in pathogenesis of cardiovascular diseases. *Arterial'naya Gipertenziya* 2010;16(1):93–103. Russian (Цветкова М.В., Хирманов В.Н., Зыбина Н.Н. Роль неэстерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия* 2010; 16(1):93–103).
5. Govorin A.V. Non-coronarygenic myocardial damages. *Novosibirsk: Nuka*; 2010. Russian (Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда. Новосибирск: Наука; 2010).
6. Titov V.N. Role of intercellular body environment in pathogenesis of clinical arterial hypertension. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2007;4(66):71–82. Russian (Титов В.Н. Значение межклеточной среды организма в патогенезе клинических форм артериальной гипертензии. *Российский Кардиологический Журнал* 2007;4(66):71–82).
7. Titov V.N., Dugin S.F., Dmitriev V.A. et al. Essential polienoic fatty acids and arterial hypertension. Mechanism of physiologic influence. *Klinicheskaya i Laboratornaya Diagnostika* 2006;11:3–12. Russian (Титов В.Н., Дугин С.Ф., Дмитриев В.А. и др. Эссенциальные полиеновые жирные кислоты и артериальное давление. Механизмы физиологического влияния. *Клиническая и Лабораторная Диагностика* 2006;11:3–12).
8. Titov V.N., Krylin V.V., Shiryayeva Yu.K. Atherosclerosis prevention. Dietary excess of palmitic acids – cause of hypercholesterolemia, inflammatory syndrome, myocyte resistance to insulin and apoptosis. *Klinicheskaya i Laboratornaya Diagnostika* 2011;2:4–15. Russian (Титов В.Н., Крылин В.В., Ширяева Ю.К. Профилактика атеросклероза. Избыток в пище пальмитиновой кислоты – причина гиперхолестеринемии, синдрома воспаления, резистентности миоцитов к инсулину и апоптоза. *Клиническая лабораторная диагностика* 2011;2:4–15).
9. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977;20:895–900.
10. Myers M.G., Haynes R.B., Rabkin S.W. Canadian hypertension society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypert* 1999;11:1149–57.
11. Prokhorov M.Yu., Tiunov M.P., Sakalys D.A. Simple colorimetric micromethod of free fatty acid assessment. *Laboratornoe Delo* 1977; (9):535–6. Russian (Прохоров М.Ю., Тиунов М.П., Шакалис Д.А. Простой колориметрический микрометод определения свободных жирных кислот. *Лабораторное Дело* 1977;(9):535–6).
12. Yaverbaum P.M., Izdebskaya L.I. Techniques of ATF assessment in erythrocytes. *Laboratornoe Delo* 1986;(1):32–4. Russian (Явербаум П.М., Издебская Л.И. Методика определения АТФ в эритроцитах. *Лабораторное дело* 1986;(1):32–4).
13. Bergmeyer H.U. Methods of enzymatic analysis. Weinheim: Verlag Chemie; 1965.
14. Novgorodtseva T.P., Karaman Yu. K., Antonyuk M.V. et al. The role of free and esterified fatty acids in metabolic syndrome development. *Klinicheskaya Meditsina* 2009;(5):33–7. Russian (Новгородцева Т.П., Караман Ю.К., Антонюк М.В. и др. Роль свободных и эстерифицированных жирных кислот при формировании метаболического синдрома. *Клиническая Медицина* 2009;(5):33–7).
15. Zahabi A., Deschepper C.F. Long-chain fatty acids modify hypertrophic responses of cultured primary neonatal cardiomyocytes. *J Lipid Res* 2001;42(8):1325–30.
16. Schumacher H.R.Jr. Crystal-induced arthritis: an overview. *Am J Med* 1996;100:46–52.
17. Shcherbakova O.A., Govorin A.V., Kushnarenko N.N. et al. Lipoperoxidation activity and cardiodynamic disorders in patients with gout. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2010;(4):15–8. Russian (Щербаклова О.А., Говорин А.В., Кушнаренко Н.Н. и др. Взаимосвязь изменений в системе «ПОЛ-АОА» и кардиогемодинамических расстройств у больных первичной подагрой. *Дальневосточный медицинский журнал* 2010;(4):15–8).
18. Egan B.M., Greene E.L., Goodfriend T.L. Nonesterified fatty acids in blood pressure control and cardiovascular complications. *Curr Hypertens Rep* 2001;3(2):107–16.

Поступила: 13.02.2012

Принята в печать: 05.03.2012

1С-ИНДУЦИРОВАННОЕ ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ WPW: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Р.Р. Маматказина¹, И.П. Колос^{2*}, С.Е. Сердюк², Е.П. Мазыгула², А.В. Свешников³

¹ Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

³ Российский национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова. 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

1С-индуцированное трепетание предсердий у пациента с синдромом WPW: клинический случай и обзор литературы

Р.Р. Маматказина¹, И.П. Колос^{2*}, С.Е. Сердюк², Е.П. Мазыгула², А.В. Свешников³

¹ Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

³ Российский национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова. 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Представлен клинический пример редкой формы прогностически неблагоприятного проаритмогенного действия антиаритмических препаратов — медикаментозно индуцированного трепетания предсердий у пациента со «злокачественным» пучком Кента. Наиболее оправданным у пациентов с WPW-синдромом и «злокачественным» пучком Кента видится проведение радиочастотной абляции (РЧА), но в данном случае по техническим причинам РЧА была отложена. В период ожидания РЧА после учета потенциального риска и пользы было принято решение о назначении антиаритмических препаратов с целью блокирования проведения по дополнительному пути. На третьи сутки приема аллапинина развился пароксизм «широкой» тахикардии, расцененный как пароксизм мерцания/трепетания предсердий у пациента с синдромом WPW, индуцированного приемом антиаритмического препарата 1С-класса (аллапинин). Представлен обзор литературы по мерцательной аритмии, индуцированной антиаритмическими 1С-класса и сочетанию мерцания предсердий с WPW-синдромом.

Ключевые слова: трепетание предсердий, синдром Wolff-Parkinson-White, радиочастотная абляция.

РФК 2012;8(2):196–200

1C-induced atrial flutter in a patient with WPW syndrome: case report and review

R.R. Mamatkazina¹, I.P. Kolos^{2*}, S.E. Serdyuk², E.P. Mazygula², A.V. Sveshnikov³

¹ Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

² State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

³ Russian National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. Nizhnaya Pervomayskaya ul. 70, Moscow, 105203 Russia

The clinical case of a rare proarrhythmic effect of antiarrhythmic drugs with a poor prognosis (medication-induced atrial flutter in a patient with "malignant" Kent's bundle) is presented. Radiofrequency ablation (RFA) is the most justified treatment method in patients with WPW-syndrome and "malignant" Kent's bundle. RFA in described case has been postponed due to technical reasons. While waiting for RFA and after consideration of the potential risks and benefits the decision to use antiarrhythmic drugs to block the additional bundle was made. Paroxysm of broad-complex tachycardia developed on the third day of the treatment. It was regarded as a paroxysm of atrial fibrillation/flutter in the patient with WPW syndrome induced by taking antiarrhythmic drugs class 1C (allapinine). Review of the literature on the atrial fibrillation induced by antiarrhythmic of 1C class, and association of atrial fibrillation with WPW-syndrome is presented.

Key words: atrial fibrillation, Wolff-Parkinson-White syndrome, radiofrequency ablation.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):196–200

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): docsn173@yandex.ru

Клинический случай

Пациент Н., 45 лет поступил в клинику в удовлетворительном состоянии с направительным диагнозом синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (Wolff-Parkinson-White; WPW) для обследования и выбора оптимальной тактики ведения.

Сведения об авторах:

Маматказина Роза Рустамовна — аспирант отдела сердечно-сосудистой хирургии института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК

Колос Игорь Петрович — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦ ПМ

Сердюк Светлана Евгеньевна — к.м.н., с.н.с. того же отдела

Мазыгула Елена Петровна — к.м.н., главный врач ГНИЦ ПМ

Свешников Артем Валерьевич — к.м.н., руководитель группы лечения нарушений ритма сердца Российского национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова

При поступлении пациент предъявлял жалобы на периодические приступы ритмичных сердцебиений, возникающих и проходящих внезапно; приступы сопровождались слабостью и головокружением, обмороки пациент отрицает.

Из анамнеза известно, что вышеупомянутые приступы впервые возникли 10-15 лет назад, повторялись нерегулярно (1-2 раза/мес) и особого дискомфорта пациенту не доставляли. Ухудшение состояния отметил в августе 2009 г., когда на фоне эмоционального стресса отметил длительный (продолжительностью до 3 ч) приступ сердцебиения, после которого у пациента отмечалась резкая слабость на протяжении 3 дн. Последние месяцы перед госпитализацией пациент отмечал учащение приступов, которые стали рецидивировать до 3 раз/сут, что и послужило поводом для госпитализации.

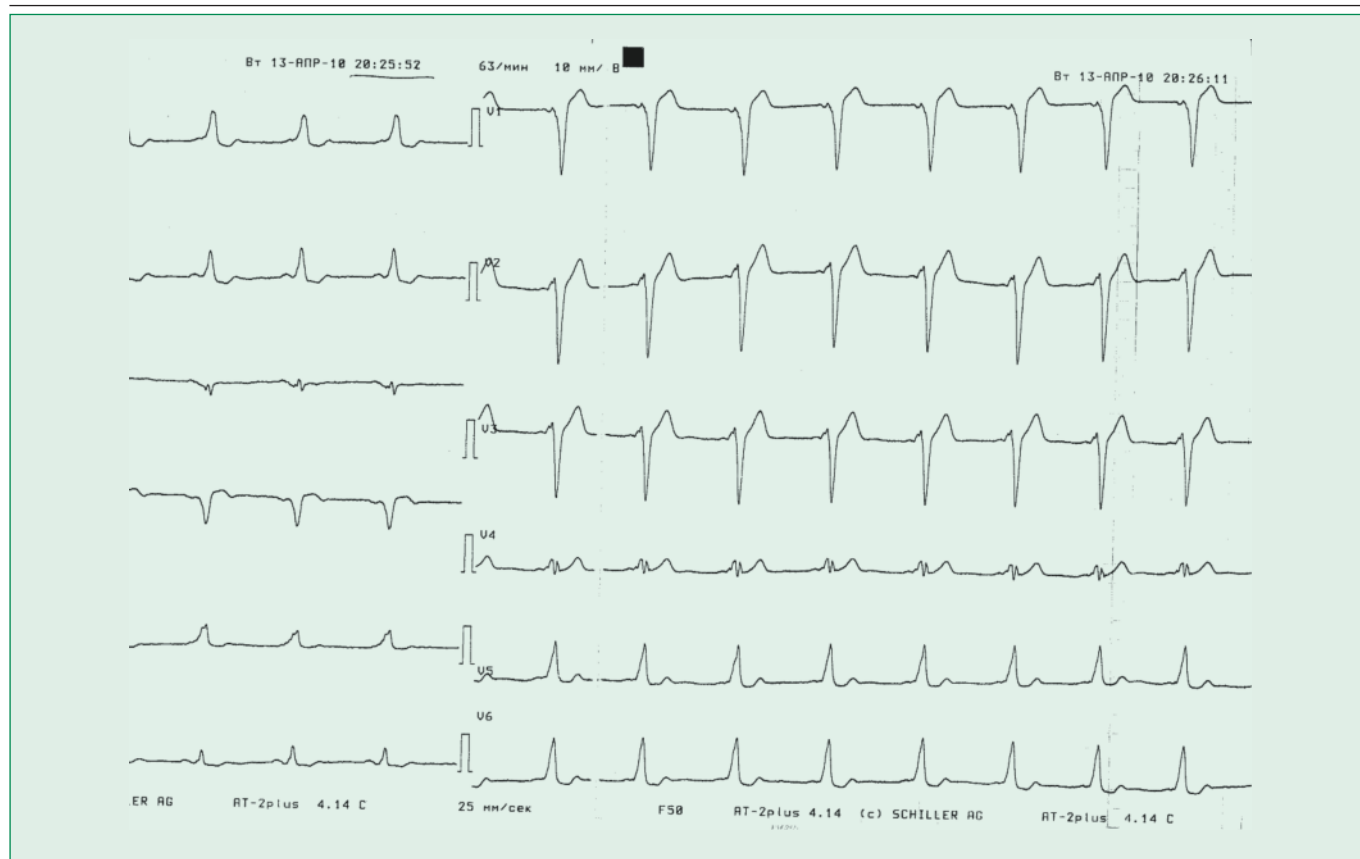


Рис. 1. ЭКГ при поступлении. На ЭКГ отмечаются признаки WPW-синдрома (дельта-волна и укорочение интервала PQ)

При поступлении пациенту была снята ЭКГ, на которой отмечались признаки синдрома WPW (наличие дельта-волны и укороченного PQ-интервала; рис. 1).

В клинике с целью определения характеристик пучка Кента и выбора тактики лечения [медикаментозная терапия или радиочастотная абляция (РЧА)] пациенту была проведена чреспищеводная электростимуляция (ЧПЭС), при которой (1) у пациента был индуцирован приступ ортодромной тахикардии (рис. 2) на фоне переходящей блокады правой ножки пучка Гиса и (2) «злокачественный пучок Кента», т.е. при определении точки Венкебаха пучка Кента более 250 импульсов/мин, а эффективный рефрактерный период пучка Кента — менее 250 мс.

С учетом высокого риска внезапной смерти у пациента со «злокачественным» пучком Кента было принято решение о немедленном выполнении РЧА пучка Кента. Так как РЧА по техническим причинам откладывалась, пациенту был начат подбор антиаритмической терапии с целью медикаментозного блокирования проведения по дополнительному пути.

С учетом сохраняющихся признаков предвозбуждения желудочков на ЭКГ после 3 дн приема этацизина в суточной дозе 75 мг препарат был отменен. На следующий день начат подбор дозы аллапинина в начальной дозе 50 мг/сут. На 3-й день приема аллапи-

нина в дозе 75 мг/сут у пациента развился пароксизм трепетания предсердий с высокой частотой проведения на желудочки по пучку Кента (рис. 3), что сопровождалось нестабильной гемодинамикой. Пациент был немедленно переведен в блок интенсивной терапии, где была выполнена успешная кардиоверсия.

Аллапинин был отменен, и на следующий день пациенту была выполнена РЧА с хорошим эффектом (рис. 4): (1) исчезли признаки предвозбуждения желудочков на ЭКГ и (2) не удалось индуцировать ортодромную тахикардию при внутрисердечном ЭФИ.

На следующие сутки пациент был выписан из отделения в удовлетворительном состоянии.

Комментарий

Медикаментозно индуцированное трепетание предсердий у пациента со «злокачественным» пучком Кента — редкая форма прогностически неблагоприятного проаритмогенного действия антиаритмических препаратов. Наиболее оправданным видится проведение РЧА у пациента с WPW-синдромом и «злокачественным» пучком Кента, но в данном случае по техническим причинам РЧА была отложена. После взвешивания потенциального риска и пользы (отсутствие приступов мерцательной аритмии в анамнезе, «злокачественный» пучок, частые симптомные пароксизмы ортодромной



Рис. 2. ЭКГ во время пароксизма ортодромной тахикардии. Эффективный рефрактерный период пучка Кента <250 мс

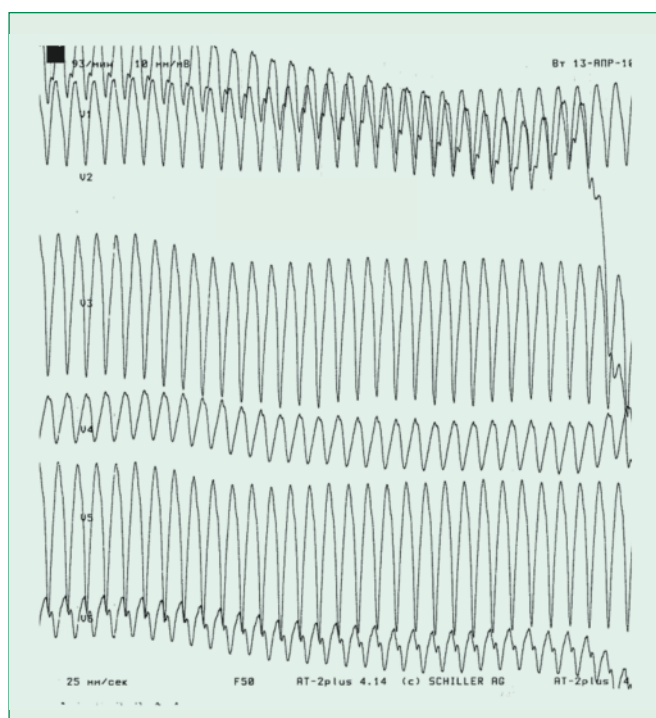


Рис. 3. Трепетание предсердий у пациента с WPW-синдромом

тахикардии, потенциальный риск внезапной смерти) было принято решение о назначении антиаритмических препаратов с целью блокирования проведения по дополнительному пути в период ожидания РЧА. На 3-и сут приема аллапинина развился пароксизм «широкой» тахикардии, расцененный как пароксизм мерцания/трепетания предсердий у пациента с синдромом WPW, индуцированного приемом антиаритмического препарата 1С-класса.

Нам не удалось найти в литературе описаний случаев 1С-индуцированного трепетания предсердий при синдроме WPW, в связи с чем данный пример показался нам актуальным. Мы попытаемся отдельно проанализировать проаритмогенное действие антиаритмических препаратов 1С-класса и механизмы возникновения пароксизма мерцательной аритмии у пациентов с WPW-синдромом.

Проаритмогенное действие антиаритмических препаратов 1С-класса

Хорошо известно, что антиаритмические препараты обладают проаритмогенным действием, включая индукцию мерцательной аритмии [1-3]. Частота встречаемости 1С-индуцированного пароксизма мерцательной аритмии колеблется от 3,5% до 20% [4] в зависимости от возможности записи ЭКГ. Описаны единичные случаи индукции трепетания предсердий с проведением 1:2 и 1:1 препаратами 1А и 1С-класса [3,5]. Антиаритмические препараты могут провоцировать нарушения ритма, меняя электрофизиологические свойства миокарда (проводимость, рефрактерность и автоматизм). Одним из возможных механизмов провокации мерцательной аритмии может быть замедление времени прохождения импульса по существующей петле re-entry у пациента с рубцовым поражением миокарда таким образом, что это время становится меньше рефрактерного периода петли [6]. Необходимо понимать, что реальные механизмы проаритмогенного действия значительно сложнее, чем представленная в качестве примера модель выше. При выполнении электрофизиологического исследования (ЭФИ) было установлено, что при 1С-индуци-



Рис. 4. ЭКГ во время РЧА (стрелкой отмечен момент исчезновения признаков предвозбуждения желудочков)

рованном трепетании предсердий регистрируются как типичные (54%), так и атипичные (46%) пароксизмы трепетания предсердий. Импульс, запускающий трепетание по данным ЭФИ, и результаты РЧА показывают, что петля циркуляции волны возбуждения при трепетании была расположена в правом предсердии и истмус был вовлечен в волну re-entry [7].

Механизмы возникновения пароксизмальной мерцательной аритмии у пациентов с WPW-синдромом

Возникновение мерцательной аритмии у пациентов с WPW-синдромом может плохо переноситься пациентами в связи с высокой частотой проведения импульсов на желудочки через дополнительный путь. Особенно опасно возникновение мерцания/трепетания предсердий у пациентов со «злокачественным» пучком, т.к. нередко пароксизм трепетания/мерцания переходит в фибрилляцию желудочков [10]. Было замечено, что мерцательная аритмия и WPW-синдром как-то связаны между собой, но причины такой взаимосвязи так и остаются загадкой. Однако факты остаются фактами: (1) примерно у трети пациентов с WPW-синдромом регистрируется мерцательная аритмия [8,9] и (2) после успешного лечения WPW-синдрома (РЧА) у ряда пациентов исчезает мерцательная аритмия. Это указывает на влияние дополнительного пути на пароксизмы мерцательной аритмии. Гипотетически можно предположить следующие электрофизиологические

предпосылки, ответственные за возникновение пароксизма мерцательной аритмии у пациентов с WPW-синдромом: спонтанный переход ортодромной реципрокной тахикардии в мерцательную аритмию, электрические свойства дополнительного пути проведения, влияние дополнительного пути на архитектуру предсердия и уязвимость мышечной ткани предсердий [11-16]. Так как точно предугадать момент развития мерцательной аритмии у пациента невозможно, одним из способов борьбы с внезапной смертью у этой категории пациентов может своевременное направление на РЧА пациентов с синкопами/предсинкопами в анамнезе и «злокачественным» пучком по данным ЭФИ.

Заключение

Представленный клинический случай может помочь практикующим кардиологам более внимательно относиться к назначению антиаритмических препаратов пациентам с WPW-синдромом. Необходимо учитывать не только потенциальный проаритмогенный эффект антиаритмических препаратов, большую распространенность пароксизмальной мерцательной аритмии при WPW-синдроме, но и потенциальную возможность перехода пароксизма мерцательной аритмии в фибрилляцию желудочков у пациентов с синдромом WPW.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Friedman P.L., Stevenson W.G. Proarrhythmia. Am J Cardiol 1998; 82:50N–8N.
2. Roden D.M. Mechanisms and management of proarrhythmia. Am J Cardiol 1998;82:49I–57I.
3. Chaudhry G.M., Haffajee C.I. Antiarrhythmic agents and proarrhythmia. Crit Care Med 2000;28:N158–64.
4. Falk R.H. Proarrhythmic responses to atrial antiarrhythmic therapy. In: Falk RH, Podrid PJ, eds. Atrial fibrillation: mechanisms and management. NY: Raven Press;1992:283–305.
5. el-Harari M.B., Adams P.C. Atrial flutter with 1:1 atrioventricular conduction caused by propafenone. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21:1999–2001.
6. van der Hooft C.S., Heeringa J., van Herpen G. et al. Drug-Induced Atrial Fibrillation. JACC 2004; 44; 11:2117–2024.
7. Nabar A., Rodriguez L.M., Timmermans C. et al. Class IC antiarrhythmic drug induced atrial flutter: electrocardiographic and electrophysiological findings and their importance for long term outcome after right atrial isthmus ablation. Heart 2001;85:424–429.
8. Sharma A.D., Klein G.J., Guiraudon G.M., Milstein S. Atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome: incidence after surgical ablation of the accessory pathway. Circulation 1985;1:161–9.
9. Haissaguerre M., Fischer B., Labbe T., Leme ´tayer P., Monserrat P., d'Ivernois C. et al. Frequency of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation of overt accessory pathway. Am J Cardiol 1992;69:493–7.
10. Fujimura O., Klein G.J., Yee R., Sharma A.D. Mode of onset of atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome: how important is the accessory pathway? J Am Coll Cardiol 1990;15:1082–6.
11. Konoe A., Fukatani M., Tanigawa M., Isomoto S., Kadana M., Sakamoto T. et al. Electrophysiological abnormalities of the atrial muscle in patients with manifest Wolff-Parkinson-White syndrome associated with paroxysmal atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 1992;15:1040–52.
12. Peinado R., Merino J.L., Gnatto M., Arias M.A. Atrial fibrillation triggered by postinfarction ventricular premature beats in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. Europace 2005;7:221–4.
13. Zhang Y., Wang L. Atrial vulnerability is a major mechanism of paroxysmal atrial fibrillation in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. Med Hypotheses 2006;67:1345–7.
14. Hsieh M.H., Tai C.T., Chiang C.E., Tsai C.F., Chen Y.J., Chan P. et al. Double atrial potentials recorded in the coronary sinus in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome: a possible mechanism of induced atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2004;11:97–103.
15. Kalarus Z., Kowalski O., Lenarczyk R., Prokopczuk J., Pasyk S. Electrophysiological features of orthodromic atrioventricular reentry tachycardia in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome and atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol 2003;26:1479–88.
16. Soyulu M., Demir A.D., Ozdemir O., Soyulu O., Topaloglu S., Korkmaz S. et al. Increased P wave dispersion after the radiofrequency catheter ablation in overt preexcitation patients: the role of atrial vulnerability. Int J Cardiol 2004;95:167–70.

Поступила: 17.02.2012

Принята в печать: 21.02.2012

ТЕЛМИСАРТАН В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова*

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Телмисартан в лечении артериальной гипертензии. Клинический разбор

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова*

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Представлены данные о блокаторах рецепторов ангиотензина-II, которые являются одним из основных классов лекарственных препаратов, применяемых в кардиологии. Освещаются преимущества этой группы препаратов, при этом особое внимание уделено телмисартану. В дополнение представлен клинический пример успешного применения телмисартана у пациента с артериальной гипертензией, высоким риском осложнений и ожирением.

Ключевые слова: блокаторы рецепторов ангиотензина-II, телмисартан, артериальная гипертензия.

РФК 2012;8(2):201–204

Telmisartan in the treatment of arterial hypertension. Case study

V.I. Podzolkov, A.I. Tarzimanova*

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

Data on angiotensin II receptor blockers, one of the main drug classes used in cardiology, are presented. The advantages of this drugs class are highlighted with the focus on telmisartan. Additionally clinical example of successful telmisartan application in patients with hypertension, high risk of cardiovascular complications, and obesity is presented.

Key words: angiotensin II receptor blockers, telmisartan, arterial hypertension.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):201–204

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

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний и важнейшим фактором риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ). Рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и невысокая продолжительность жизни в России определяют высокую социальную значимость проблемы лечения АГ для нашей страны. В настоящее время АГ рассматривается как триггер сердечно-сосудистого континуума, в основе патогенеза которого важная роль принадлежит изменениям нейрогуморальных факторов, и, прежде всего, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [1, 2].

В арсенале врача в настоящее время имеются три группы препаратов, способных блокировать активность РААС — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА), прямой ингибитор ренина.

Блокаторы рецепторов ангиотензина-II

Блокаторы рецепторов ангиотензина-II в последнее десятилетие являются одним из основных классов лекарственных препаратов, применяемых в кардиологии. К представителям этого класса относятся лозартан, эпросартан, кандесартан, валсартан, ирбесартан, телмисартан. БРА рассматриваются как препараты первого ряда, подходящие для стартовой терапии неосложненной АГ.

Выявленные в ходе последних клинических испытаний эффекты БРА позволили сформировать ряд новых показаний для использования этих препаратов, таких, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), перенесенный ИМ, диабетическая нефропатия, протеинурия или микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, метаболический синдром, кашель при приеме ИАПФ [1, 2].

Отличительной особенностью всех БРА является очень хороший профиль переносимости, позволяющий достичь высокой приверженности пациентов к долгосрочному лечению. Результаты множества рандомизированных клинических исследований неизменно показывают, что частота побочных эффектов при использовании препаратов этой группы даже в высоких дозировках крайне низка и сопоставима с плацебо [3].

В последнее время появились предложения подразделить БРА на два поколения [4]. Шесть из семи БРА, зарегистрированных в России, относятся к первому поколению и оказывают влияние только на РААС, блокируя AT_1 -рецепторы. БРА второго поколения отличаются наличием двух механизмов действия (бифункциональностью): блокады РААС и влияния на рецептор активатора пролиферации пероксисом типа γ (Peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ).

Родоначальник второго поколения БРА — телмисартан (микардис), первый и единственный из сартанов второго поколения, разрешенный в настоящее время для лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Телмисартан — один из наиболее известных и хорошо изученных препаратов этой группы с широким спектром действия и доказанными органопротективными свойствами, что позволяет применять его для лечения больных с высоким и очень высоким риском развития

Сведения об авторах:

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

Тарзиманова Аида Ильгизовна — к.м.н., доцент той же кафедры

сердечно-сосудистых осложнений. Механизм действия препарата связан с избирательной блокадой AT_1 -рецепторов. Препарат обладает высоким селективным сродством к подтипу AT_1 -рецепторов ангиотензина-II. Телмисартан снижает уровень альдостерона в плазме крови, при этом не ингибирует ренин плазмы крови и АПФ. По сравнению с другими БРА телмисартан обладает высокой биодоступностью и самым продолжительным временем полувыведения [4].

Телмисартан получен из активного метаболита лозартана (EXP-3174) путем замещения липофильной бензимидазольной группы на имидазольный компонент. Благодаря этому замещению телмисартан является наиболее липофильным среди всех БРА, и, следовательно, лучше всего проникает в ткани. Препарат быстро всасывается из пищеварительного тракта, абсолютная биодоступность составляет в среднем 50%. После приема внутрь пиковая концентрация телмисартана в плазме крови (C_{max}) достигается через 0,5–1 ч. Период полувыведения препарата составляет более 20 ч, что является самым высоким показателем среди всех БРА. Стабильная концентрация в плазме достигается после 5–7 дней приема, при этом кумуляция препарата после длительного лечения маловероятна [5].

В настоящее время накоплено множество данных, подтверждающих высокую антигипертензивную эффективность телмисартана. Наиболее масштабным исследованием по оценке эффективности телмисартана стало исследование ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) [6]. В исследовании проводилась оценка влияния телмисартана, рамиприла и их комбинации на частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким риском. Общее количество больных, включенных в исследование, составило более 25 тыс. пациентов, длительность наблюдения — 56 мес [6]. Первичными конечными точками в исследовании были: смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, инсульт и госпитализация в связи с сердечной недостаточностью.

Частота сердечно-сосудистых событий в группе телмисартана была сопоставима с таковой в группе рамиприла (16,7% и 16,5%, соответственно). При этом, отмечалось значимое уменьшение числа случаев ангионевротического отека и сухого кашля при приеме телмисартана по сравнению с рамиприлом [6].

Исследование TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease) было специально организовано для изучения эффективности телмисартана у больных высокого риска, которые не могут принимать ИАПФ из-за развития побочных эффектов препаратов [7]. Конечными точками в исследовании TRANSCEND были: смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт и госпитализация по поводу ХСН. Результаты исследования показали,

что в группе телмисартана частота неблагоприятных событий составила 15,7% и была достоверно ниже, чем в группе плацебо — 17,0%. Телмисартан продемонстрировал высокую эффективность в снижении сердечно-сосудистой смертности у больных высокого риска с непереносимостью ИАПФ [7].

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) является независимым фактором риска у больных АГ. В исследовании TRANSCEND было доказано, что при приеме телмисартана у больных АГ наблюдалось достоверно значимое снижение индекса массы миокарда ЛЖ. Результаты исследования подтверждают целесообразность использования БРА не только у больных с АГ и ГМЛЖ для регресса массы миокарда левого желудочка, но и для профилактики ГМЛЖ у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [7].

Телмисартан считается одним из наиболее изученных препаратов из группы БРА в отношении возможностей нефропротекции у больных АГ и СД. В одном из первых рандомизированных исследований DETAIL (Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril) проводилось сравнение способности телмисартана и эналаприла предупреждать развитие диабетической нефропатии у больных мягкой и умеренной АГ и СД 2 типа [8]. Прогрессирование диабетической нефропатии оценивали по прямому измерению скорости клубочковой фильтрации. Период наблюдения за пациентами составил 5 лет. Результаты исследования DETAIL обнаружили выраженный нефропротективный эффект при приеме телмисартана. Частота побочных эффектов при приеме телмисартана была значительно ниже по сравнению с эналаприлом [8].

В исследовании VIVALDI (investigate the efficacy of telmisartan versus VALsartan in hypertensive type 2 Diabetic patients with overt nephropathy) изучалась способность телмисартана и валсартана уменьшать протеинурию у больных СД. Оба препарата практически одинаково уменьшали экскрецию белка у обследуемых пациентов, однако в группе валсартана достоверно чаще требовалось добавление к терапии второго антигипертензивного препарата из-за недостаточного снижения АД [9]. В исследовании AMADEO (A comparison of telMisartan versus losArtan in hypertensive type 2 Diabetic patients with Overt nephropathy) телмисартан достоверно эффективнее лозартана предотвращал прогрессирование протеинурии у больных АГ с СД 2 типа [10].

Исследование INNOVATION (INcipientNtto OVert: Angiotensin II receptor blocker, Telmisartan, Investigation On type 2 diabetic Nephropathy) продемонстрировало, что телмисартан в дозе 40 мг/сут у больных СД способен предотвращать прогрессирование микроальбуминурии в протеинурию [11]. У 21,2% и 12,8% пациентов, принимавших телмисартан в дозах 80 и 40 мг в сутки соответственно, микроальбуминурия регрессировала. При этом ренопротективный эффект имел место и у па-

циентов с исходно нормальным уровнем АД [11]. Данный факт в очередной раз доказывает дополнительные нефропротективные механизмы телмисартана, напрямую не связанные с его гипотензивным эффектом.

В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что PPAR-γ рецепторы играют важную роль в процессах атерогенеза. Препараты, повышающие активность этих рецепторов, могут существенно увеличивать чувствительность к инсулину, уменьшать уровень триглицеридов и снижать риск атеросклероза. Наиболее эффективные агонисты PPAR-γ рецепторов – тиазолидиндионы были одобрены для лечения СД 2 типа, однако у препаратов были выявлены побочные эффекты в виде задержки жидкости и увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений при лечении больных СД. Телмисартан занимает особое место внутри класса БРА благодаря двум механизмам действия: селективному блокированию АТ₁-рецепторов и частичной активации PPAR-γ-рецепторов. В результате телмисартан оказывает выраженное антигипертензивное действие и улучшает метаболические показатели при отсутствии побочных эффектов, присущих тиазолидиндионам. В исследовании PROFESS было доказано наличие у телмисартана истинных антидиабетических свойств. Применение телмисартана снижало риск развития СД 2 типа на 16% у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий [12].

Таким образом, телмисартан представляет собой эффективный антигипертензивный препарат. Благодаря двум механизмам действия: селективному блокированию АТ₁-рецепторов и частичной активации PPARγ-рецепторов телмисартан можно отнести к приоритетным препаратам класса БРА для лечения пациентов с метаболическим синдромом [4].

Клинический случай

Рассмотрим случай пациента М, 54-х лет, который обратился в клинику с жалобами на снижение памяти, раздражительность, ощущение шума в ушах, головные боли в затылочной области на фоне повышения АД до 170/100 мм рт.ст.

Профессиональных вредностей у пациента нет, он не курит и не злоупотребляет алкоголем. Бытовые условия удовлетворительные, физическая активность низкая.

Из анамнеза заболевания известно, что с 2005 г. у пациента начала увеличиваться масса тела, и к 2008 г. прибавка в весе составила 10 кг. С 2009 г. пациент стал отмечать головную боль в затылочной области при пере-

утомлении, при этом отмечено повышение АД до 150/90 мм рт.ст. Однако пациент за медицинской помощью не обращался и не лечился. В течение следующих 2 лет интенсивность и частота головной боли продолжали нарастать, а цифры АД достигали 160/100 мм рт.ст. В 2011 г. пациент обратился к врачу, был назначен эналаприл в суточной дозе 10 мг. На фоне приема эналаприла состояние улучшилось, головные боли регрессировали. Однако через 2 нед приема препарата появился сухой надсадный кашель, который пациент связал с приемом эналаприла. Пациент самостоятельно отменил эналаприл, за медицинской помощью больше не обращался, антигипертензивные препараты не принимал. В течение последних 6 мес беспокоят раздражительность, снижение памяти, шум в ушах.

При физическом исследовании рост пациента составил 173 см, вес 100 кг, индекс массы тела 33,4 кг/м², окружность талии – 110 см, окружность бедер – 120 см, а соотношение объема талии к объему бедер >0,9, что свидетельствует об абдоминальном типе ожирения, который, как правило, сочетается с метаболическими нарушениями.

По результатам лабораторно-инструментального обследования изменений в результатах клинических анализов крови и мочи не выявлено.

В биохимическом анализе крови обнаружены повышение уровня общего холестерина (268 мг/дл), триглицеридов (195 мг/дл), липопротеидов низкой плотности (119 мг/дл) и нормальный уровень липопротеидов высокой плотности (43 мг/дл). Учитывая нарушения липидного обмена, выявленные у пациента, можно говорить о дислипидемии 2б типа.

При проведении глюкозотолерантного теста зарегистрированы повышение показателей глюкозы и С-пептида, что характерно для нарушения толерантности к углеводам (табл. 1).

Результаты суточного мониторирования АД (табл. 2, рис. 1) подтвердили наличие артериальной гипертензии. Среднее систолическое АД (САД) за сутки составило 141 мм рт.ст. (дневное САД – 147 мм рт.ст.), диастолическое АД (ДАД) – 94 мм рт.ст., что превысило нормальные значения. Отмечена тенденция к повышению степени ночного снижения САД, что может свидетельствовать о нарушении суточного ритма САД (over-dipper).

По данным эхокардиографии у пациента выявлены признаки гипертрофии левого желудочка: толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 12 мм, толщи-

Таблица 1. Динамика показателей глюкозотолерантного теста

Показатель	Натощак		Через 120 мин после приема 75 г глюкозы внутрь	
	Исходно	Через 24 нед	Исходно	Через 24 нед
Глюкоза, мг/дл	90	95	126	148 (↑)
С-пептид, нг/мл	2,7	3,5 (↑)	5,2	6,1 (↑)

↑ – превышение референтных значений

Таблица 2. Результаты суточного мониторирования АД (СМАД) исходно и через 24 нед лечения

Показатель	Исходно	Через 24 недели
САД _{сут} , мм рт.ст.	141	118
САД _{день} , мм рт.ст.	147	124
САД _{ночь} , мм рт.ст.	121	109
СИ САД, %	21	12
ДАД _{сут} , мм рт.ст.	88	65
ДАД _{день} , мм рт.ст.	94	69
ДАД _{ночь} , мм рт.ст.	77	59
СИ ДАД, %	19	14

САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, СИ – суточный индекс

на задней стенке левого желудочка (ЗС ЛЖ) 12 мм. Фракция выброса левого желудочка 61%.

Таким образом, у пациента выявлены следующие компоненты метаболического синдрома: артериальная гипертензия, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и абдоминальное ожирение.

На основании полученных данных можно сформулировать диагноз:

Артериальная гипертензия 2 стадии, 2 степени, высокого риска. Ожирение 3 степени. Дислипидемия. Нарушение толерантности к глюкозе.

Описанный клинический случай демонстрирует классическое проявление АГ с высоким риском сердечно-сосудистых событий. При назначении ИАПФ (эналаприла) у больного отмечалось появление сухого кашля – одного из побочных эффектов препаратов этой группы. У больного с метаболическим синдромом, высоким риском сердечно-сосудистых событий и непереносимостью ИАПФ препаратом выбора являются БРА.

Пациенту было назначено следующее лечение:

1. Диета с пониженным содержанием поваренной соли, животных жиров, легко усваиваемых углеводов и увеличенным потреблением клетчатки.

2. Телмисартан 40 мг однократно в сутки.

На фоне проводимой терапии состояние пациента значительно улучшилось: головные боли регрессировали,

Литература

- ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2007; 25: 1105–87.
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). Sistemnye Gipertenzii 2010; (3): 5–26. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; (3): 5–26.
- Mancia G. Tolerability and safety of telmisartan as monotherapy or combined with hydrochlorothiazide compared with placebo. Am J Hypertens 2002; 15 (Suppl 1): A54.
- Chazova I.E., Ratova L.G. The first generation sartans: Is there a future? Sistemnye Gipertenzii 2010; (4): 5–9. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы? Системные гипертензии 2010; (4): 25–28).
- Stangier J, Su CA, Roth W. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered telmisartan in healthy young and elderly volunteers and in hypertensive patients. J Int Med Res. 2000 Jul-Aug; 28(4): 149–67.
- The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358: 1547–59.
- The TRANSCEND investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 1174–83.

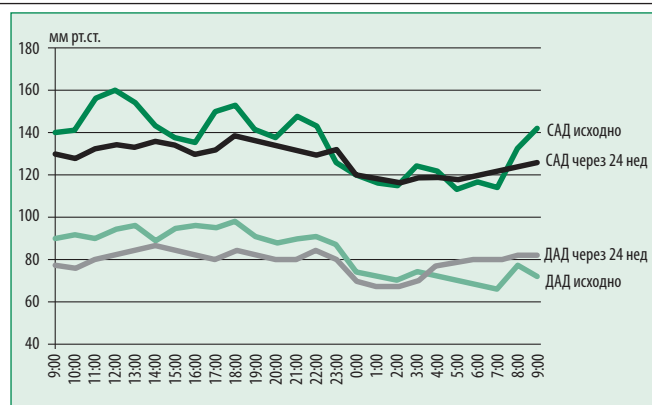


Рисунок 1. Значения САД и ДАД по результатам СМАД исходно и через 24 нед лечения

улучшилось общее самочувствие. Для оценки эффективности терапии было проведено повторное суточное мониторирование АД на фоне лечения телмисартаном 40 мг в сутки. Результаты повторного исследования через 24 нед подтвердили достижение целевых значений и нормализацию суточного профиля АД (табл. 2, рис. 1). Через 24 нед лечения телмисартаном отмечалось снижения уровня триглицеридов, общий холестерин – 240 мг/дл, ЛПВП – 45 мг/дл, ЛПНП – 116 мг/дл, триглицериды – 150 мг/дл) нормализация показателей глюкозотолерантного теста.

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что телмисартан обеспечивает органопroteкцию на различных этапах сердечно-сосудистого континуума и улучшает прогноз жизни больных АГ. Согласно последним рекомендациям ВНОК и РМАО по диагностике и лечению АГ назначение телмисартана показано у пациентов с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений даже при высоком нормальном АД (Табл. 1) [2].

Данные пациента были изменены, все совпадения являются случайными.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

- Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Diabetics exposed to telmisartan and enalapril study group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004; 351 (19): 1952–61.
- Galle J, Schwedhelm E, Pinnetti S et al. VIVALDI investigators. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2008; 23 (10): 3174–83.
- Prasad B, Ravi N, Asma K et al. Angiotensin receptor blockers for the reduction of proteinuria in diabetic patients with overt nephropathy: results from the AMADEO study. Vasc Health Risk Manag 2009; 5: 129–40.
- Makino H, Haneda M, Babazono T et al. The telmisartan renoprotective study from incipient nephropathy to overt nephropathy – rationale, study design, treatment plan and baseline characteristics of the incipient to overt: angiotensin ii receptor blocker, telmisartan, investigation on type 2 diabetic nephropathy (INNOVATION) Study. J Int Med Res 2005; 33: 677–86.
- Kurtz T, Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers. Hypertens Res 2009; 32(10): 826–34.

Поступила 10.04.2012
Принята в печать 13.04.2012



Boehringer
Ingelheim

МИКАРДИС® 80 мг
ТЕЛМИСАРТАН 80 мг

МИКАРДИСПЛЮС®
ТЕЛМИСАРТАН 80 мг + ГИДРОХЛОРОТИАЗИД 12,5 мг



Власть над давлением

МИКАРДИС® — первый и единственный доступный
для клинической практики БРА с двумя
механизмами действия*

Информация по медицинскому применению препарата Микардис®.
Торговое название: Микардис® (Micardis®).

Регистрационный номер: П N015387/01 от 15.12.2009 г.

Международное непатентованное название: Телмисартан (Telmisartan).
Лекарственная форма: таблетки. Состав: в одной таблетке содержится
40 мг или 80 мг телмисартана. Показания к применению: артериальная
гипертензия; снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности
у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-
сосудистых заболеваний.

Противопоказания: повышенная чувствительность к активному веществу
или к любому другому компоненту препарата, непереносимость фруктозы,
беременность, период кормления грудью, обструктивные заболевания
желчевыводящих путей, выраженные нарушения функции печени,
возраст пациента до 18 лет. Взаимодействия: Микардис® может усиливать
гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов. Другие

клинически значимые взаимодействия не установлены. Дозировка и на-
значение: Взрослые: рекомендуемая начальная доза Микардиса — 40 мг
один раз в день. В случаях, когда оптимальное снижение артериального
давления не достигается, дозу Микардиса можно увеличить до 80 мг в
день. Пожилые: коррекция доз не требуется. Снижение сердечно-сосудистой
заболеваемости и смертности: рекомендуемая доза — 1 таблетка
препарата Микардис® 80 мг 1 раз в сутки. В начальный период лечения
может потребоваться дополнительная коррекция АД. Побочное действие:
головокружение, бессонница, тревожность, депрессия, судороги, инфекции
верхних дыхательных путей, выраженное снижение артериального давления,
брадикардия, тахикардия, боль в груди, диспепсия, абдоминальные боли,
повышение активности «печеночных» трансаминаз, миалгия, артралгия,
симптомы, подобные тендиниту, инфекции мочевыводящей системы,
сепсис, боль в спине и др. Форма выпуска: таблетки по 40 и 80 мг. Условия
хранения: хранить при температуре не выше 30 °С в защищенном от влаги

месте. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 4 года.
Условия отпуска из аптек: по рецепту врача.

МикардисПлюс® (MicardisPlus®). Рег. номер: П N015915/01 от 22.07.2009 г.
(телмисартан + гидрохлоротиазид).

* Микардис 40 мг, Микардис 80 мг, МикардисПлюс являются зарегистри-
рованными торговыми марками ООО «Берингер Ингельхайм».

Перед назначением любого упомянутого препарата, пожалуйста, озна-
комьтесь с полной инструкцией по его применению.

ООО «Берингер Ингельхайм»,
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16 А, стр. 3.
Тел. +7 (495) 544-50-44

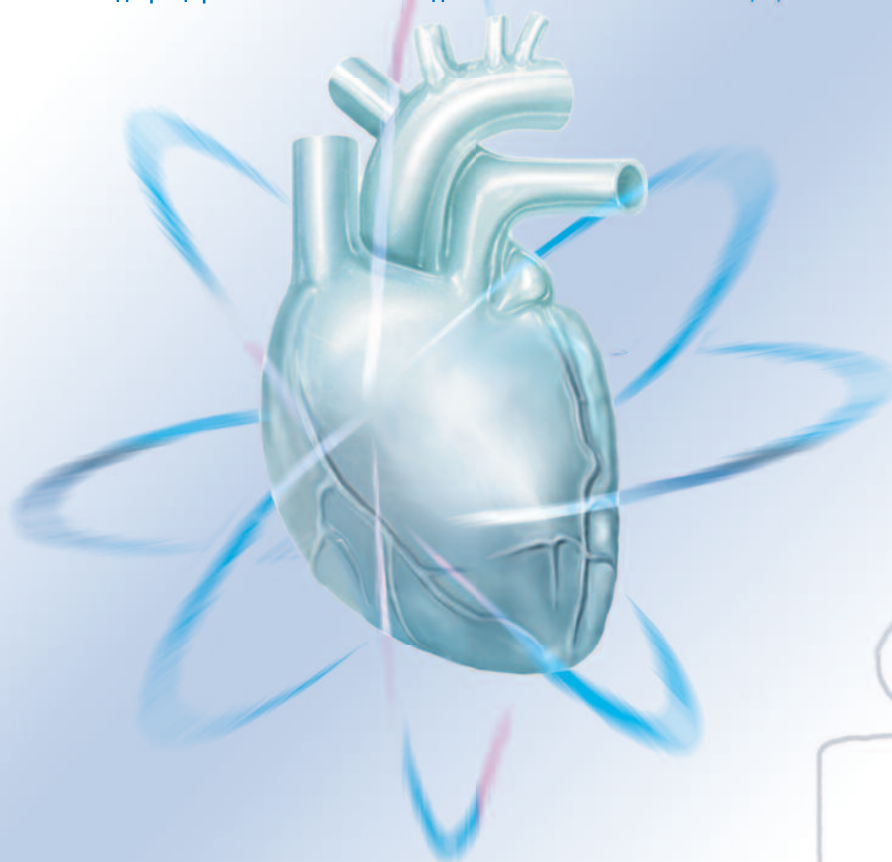
* Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Системные гипертензии 2010; 4:5-9.

ПЕРВЫЙ 3-КАТ ИНГИБИТОР ПРЕДУКТАЛ MB

Триметазидин 35 мг

с модифицированным высвобождением

2 ТАБЛЕТКИ
В ДЕНЬ



УНИКАЛЬНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВСЕХ БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ

- Постоянная антиангинальная эффективность в течение 24 часов^{1,2}
- Лучшая защита миокарда от ишемии в ранние утренние часы^{1,2}
- Удобная дозировка: одна таблетка два раза в день³
- Отличная переносимость, даже у пациентов группы высокого риска
- Рекомендован международными и российскими экспертами^{4,5}

Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой, с модифицированным высвобождением, содержит активного вещества: триметазида дигидрохлорида 35 мг. **Показания:** длительная терапия ишемической болезни сердца; профилактика приступов стенокардии в составе моно- или комбинированной терапии. **Фармакологическое действие:** Триметазидин замедляет окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования 3 кетоацил КоА тиазы, что приводит к повышению окисления глюкозы и обуславливает защиту миокарда от ишемии. Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации АТФ, поддерживая энергетический метаболизм клеток, подвергшихся гипоксии или ишемии. Таким образом, триметазидин обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов Na⁺-K⁺ и поддерживает трансмембранный ионный гомеостаз. В контролируемых исследованиях показано, что у больных стенокардией триметазидин статистически достоверно уменьшает частоту приступов стенокардии, увеличивает время до начала ишемии и ответ на физическую нагрузку, приводит к существенному снижению потребности в нитроглицерине, улучшает сократительную функцию левого желудочка у больных с ишемической дисфункцией. **Предосторожности:** из-за отсутствия соответствующих клинических данных назначение не рекомендуется пациентам с почечной недостаточностью с клиренсом креатинина ниже 15 мл/мин, а также пациентам с выраженными нарушениями функции печени. **Побочные эффекты:** редко наблюдаются слабые желудочно-кишечные расстройства. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к препарату. **Беременность:** исследования на животных не показали тератогенного воздействия. Тем не менее, ввиду отсутствия данных и в целях безопасности, следует избегать приема во время беременности. **Грудное вскармливание:** ввиду отсутствия данных не рекомендуется грудное вскармливание во время лечения. **Форма выпуска:** В упаковке 60 таблеток Предуктала MB 35 мг.

Регистрационный номер П N 013215/01 от 29.12.2010

Адрес: Москва, 115054,
Павелецкая пл., д. 2, строение 3.
Тел.: (495) 937-07-00,
факс (495) 937-07-01.



1. Sellier P et al. Cardiovasc Drugs Ther. 2001. 15 (suppl): 81. 2. P. Genissel et al., Eur J Drug Metab & Pharmacokinetics 2004, Vol. 29, № 1: 61-68. 3. J. Barre et al. Biopharm. Drug Dispos. 2003, 24: 159-164. 4. European Heart Journal doi: 10.1093/eurheartj/ehl002. 5. Приложение 4 к журналу "Кардиоваскулярная терапия и профилактика" 7(6), 2008

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.Н. Толпыгина^{1*}, С.Ю. Марцевич¹, Е.Н. Хосева², Н.В. Киселева¹

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

² ОАО «АКРИХИН». 142450 Московская область, Ногинский район, пос. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

С.Н. Толпыгина¹, С.Ю. Марцевич¹, Е.Н. Хосева², Н.В. Киселева¹

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

² ОАО «АКРИХИН». 142450 Московская область, Ногинский район, пос. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29

Освещены вопросы, касающиеся применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Обсуждаются данные о механизмах действия АСК. Представлены данные об эффективности и безопасности применения препаратов АСК с целью первичной и вторичной профилактики, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях. Обозначены основные группы пациентов, которые нуждаются в назначении АСК с профилактической целью согласно современным клиническим рекомендациям. Рассматривается баланс между пользой и риском, связанным с её приемом, и способы повышения безопасности антиагрегантной терапии, в том числе за счет использования кишечнорастворимых форм АСК.

Ключевые слова: дезагрегантная терапия, ацетилсалициловая кислота, кишечнорастворимая форма, первичная и вторичная профилактика, риск сердечно-сосудистых осложнений, агрегация тромбоцитов, безопасность терапии.

РФК 2012;8(2):205–210

Efficacy and safety of acetylsalicylic acid in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases

S.N. Tolpygina¹, S.Yu. Martsevich¹, E.N. Khoseva², N.V. Kiseleva¹

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

² "AKRIHIN" PLC. Kirova ul. 29, pos. Staraya Kupavna, Noginsk District, Moscow Region, 142450 Russia

Acetylsalicylic acid (ASA) use in the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases is focused. Mode of ASA disaggregation action is discussed. Data of randomized controlled trials on ASA efficacy and safety in primary and secondary prevention are presented. The main groups of patients who are required the ASA prevention according to current clinical guidelines are indicated. ASA benefit-risk ratio, as well as ways to improve the safety of antiplatelet therapy are presented, including use of enteric-soluble ASA forms.

Key words: disaggregation therapy, acetylsalicylic acid, enteric-soluble form, primary and secondary prevention, risk of cardiovascular complications, platelet aggregation, therapy safety.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):205–210

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

Введение

Основными причинами смертности населения в экономически развитых странах остаются заболевания, связанные с атеротромбозом. Так, по данным ВОЗ, в 2000 г. доля смертей от сердечно-сосудистых (ССЗ) и cerebro-васкулярных заболеваний (ЦВБ) составила 52% в структуре общей смертности, превосходя онкологические (24%) и инфекционные заболевания (19%). Предполагается, что к 2030 г. ежегодная смертность от ССЗ в мире вырастет до 24,2 миллионов человек. В связи с этим остро стоит вопрос об эффективности профилактических вмешательств, особенно в России, которая относится к странам с высоким риском сердечно-сосудистой смертности [1].

Важную роль в патогенезе инфаркта миокарда (ИМ) и других патологических состояний, в основе которых лежит атеросклероз, играют нарушения свертываемости кро-

ви. Клинические проявления атеротромбоза зависят от локализации атеромы и размеров тромбов и реализуются в виде ишемической болезни сердца (ИБС), ишемической болезни мозга, периферического атеросклероза и т.д. Тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки и становятся основой артериального тромба [2,3]. Именно тромбированные нестабильные бляшки являются главной причиной острых сосудистых катастроф. Характерной особенностью атеротромбоза является его неуклонное прогрессирование и системность поражения. Лица, перенесшие атеротромботический эпизод, имеют повышенный риск развития повторного события в том же или другом сосудистом бассейне. Например, после первого перенесенного ИМ вероятность развития второго (включая внезапную смерть) увеличивается в 5–7 раз, а мозгового инсульта (МИ) — в 3–4 раза. При ишемическом инсульте риск повторного инсульта увеличивается в 9 раз, а вероятность развития ИМ в 2–3 раза [4].

Тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования делает патогенетически оправданным проведение долговременной антитромботической терапии с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при любых проявлениях атеротромбоза. Ведущая

Сведения об авторах:

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

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель

отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Хосева Елена Николаевна — к.м.н., медицинский советник

ОАО «АКРИХИН»

Киселева Наталья Васильевна — к.м.н., в.н.с. отдела

эпидемиологии неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

роль в профилактике осложнений атеросклероза принадлежит препаратам, ингибирующим агрегацию тромбоцитов [5–7]. Во многом успехи, достигнутые в лечении и профилактике осложнений ССЗ за последние десятилетия, связаны с антитромботической терапией. Наиболее часто используемым дезагрегантом является ацетилсалициловая кислота (АСК), механизм действия которой связан с угнетением циклооксигеназы (ЦОГ) – основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты, которая является предшественником простагландинов. Они играют ведущую роль в патогенезе воспаления, боли, лихорадки, и тромбоза А₂, вызывающего агрегацию тромбоцитов. Многие полезные эффекты АСК не зависят от ее антиагрегантного действия. АСК, подавляя образование тромбина и превращение фибриногена в фибрин, может тормозить образование тромба. При действии АСК нити фибрина «разрыхляются», что облегчает доступ к ним активаторов плазминогена, вызывающих их лизис. Важной особенностью действия АСК является ее способность стабилизировать нестабильную, т.е. «взрывоопасную» атероматозную бляшку. АСК подавляет как экспрессию генов, вовлеченных в активацию воспалительных процессов, так и активацию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α (NK-kB) и интерлейкина-1 β), а также снижает уровень С-реактивного белка [8], что немаловажно, т.к. наличие воспаления увеличивает риск разрыва бляшки. Стабилизация атеросклеротической бляшки может происходить и вследствие антиоксидантного действия АСК, защищающего эндотелий сосудов от продуктов перекисного окисления – свободных радикалов [9]. В эксперименте установлено ингибирующее влияние АСК на пролиферацию гладкомышечных клеток сосуда, что также может замедлять процесс атерогенеза. АСК может повышать в клетках эндотелия экспрессию и активность оксида азота (NO)-синтазы, через которую реализуются его эндотелий-защитное и антиоксидантное действие [9]. Можно полагать, что все эти эффекты АСК также значимы для снижения риска ССО.

Роль ацетилсалициловой кислоты во вторичной профилактике

Доказательная база применения АСК у лиц с ССЗ в настоящее время – одна из наиболее мощных. Так, по данным мета-анализа ATP (Antiplatelet Trialists' Collaboration), включившего более 50 исследований и 100 000 больных, показано, что применение АСК с целью вторичной профилактики снижает СС смертность на 15% и частоту не смертельных сосудистых осложнений – на 30% [10]. В мета-анализе Antithrombotic Trialists' Collaboration были проанализированы результаты 287 исследований, включивших более чем 200 000 пациентов высокого риска и изучавших антиагреганты как средства вторичной профилактики, было установлено, что назначение антиагрегантов снижает суммарный риск развития сосудистых

событий приблизительно на 1/4, нефатального инфаркта миокарда – на 1/3, нефатального инсульта – на 1/4, сосудистой смерти – на 1/6 [10]. Хотя лишь в 7 из этих исследований изучалось действие антиагрегантов при неосложненной ИБС, и в них участвовало всего 2 920 больных, применение антиагрегантов достоверно снизило риск возникновения сердечно-сосудистых событий на 33%. В исследовании PHS, в подгруппе больных стабильной стенокардией напряжения, применение АСК привело к значительному снижению риска ИМ [11]. В Шведском исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial) 2 035 больных стабильной стенокардией в течение 15 мес получали АСК 75 мг или плацебо на фоне антиангинальной терапии. Суммарная частота ИМ и внезапной смерти в группе АСК снизилась на 34% ($p=0,003$), а частота других сосудистых событий и смертности – на 22–32% [12]. Исследование ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) с участием 17 187 больных ИМ убедительно показало, что назначение АСК (160 мг) в острой фазе ИМ увеличивало выживаемость этих больных уже через месяц лечения, предупреждая развитие 38 случаев фатального или нефатального острого сердечно-сосудистого события на каждую 1000 наблюдений [13]. Дальнейшее наблюдение за пациентами продемонстрировало сохранение достигнутого в первый месяц улучшения выживаемости и в последующие годы [14]. Наличие АГ является лишним доводом в пользу назначения АСК с целью длительной вторичной профилактики ССО, т.к. при мета-анализе 142 клинических исследований, в которых изучалась эффективность вторичной профилактики у 100 000 пациентов, страдавших и не страдавших АГ, антитромбоцитарная терапия по сравнению с плацебо привела к достоверному снижению общей смертности, а также риска нефатального ИМ, инсульта и суммарного риска основных ССО. В подгруппе больных с АГ (29 исследований; $n=10\ 600$) применение антитромбоцитарных препаратов сопровождалось еще более выраженным снижением риска основных сердечно-сосудистых исходов. Если у всех пациентов, включенных в мета-анализ, снижение абсолютного риска составило 2,4%, то у больных с повышенным АД – 4,1% [15].

На основании данных, полученных в вышеуказанных исследованиях, современные клинические рекомендации считают, что антиагреганты, в первую очередь АСК, должны быть назначены всем больным со стабильно протекающей ИБС, не имеющим противопоказаний к ее назначению (класс рекомендаций I, уровень доказательства A). Лишь при непереносимости АСК, клинические рекомендации считают необходимым заменять его на клопидогрел (класс рекомендаций IIa).

Роль ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике

Поскольку эффект терапии антиагрегантами тем более очевиден, чем выше риск развития сосудистых ослож-

нений, роль их в первичной профилактике менее ясна, чем при вторичной. Это объясняется тем, что абсолютный риск осложнений у лиц без признаков ССЗ меньше, чем у лиц с установленными ССЗ и, соответственно, меньше вероятность получить пользу от антиагрегантов. Также достаточно высок риск получить побочные действия из-за длительного применения этих препаратов, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В ряде случаев коррекция основных факторов риска ССЗ (отказ от курения, нормализация содержания липидов крови, снижение уровня АД) оказывается достаточной у данных пациентов для снижения риска ССО, а польза от дополнительного приема АСК не велика.

Наиболее четко роль ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике определена опубликованными в 2009 г. результатами мета-анализа Antithrombotic Trialists' Collaboration [16], включавшего 6 исследований с участием почти 95000 человек с низким сердечно-сосудистым риском. Важно, что этот мета-анализ (в отличие от многих других мета-анализов) использовал индивидуальные данные пациентов. Дозы АСК колебались от 50 до 500 мг в сутки, а длительность применения — от 3,7 до 10 лет. Мета-анализ показал, что применение АСК достоверно уменьшает риск возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий (он составил 0,51% при применении АСК и 0,57% в отсутствие приема АСК; $p < 0,0001$). Этот эффект обеспечивался за счет уменьшения риска возникновения нефатального ИМ, а риск инсульта и смертность от сердечно-сосудистых причин при применении АСК не менялись. В то же время, применение АСК достоверно увеличивало риск развития кровотечений из ЖКТ и внутричерепных кровотечений (0,1% в год при применении АСК 0,07% в год без применения АСК).

Недостаточно очевидное влияние АСК на смертность в первичной профилактике по данным предыдущих мета-анализов стало причиной проведения дополнительного анализа 9 контролируемых исследований, включавших 100 076 пациентов. Было показано, что АСК снизила общую смертность (отношение рисков [ОР] 0,94, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,88–1,00), количество случаев ИМ (ОР 0,83, 95% ДИ 0,69–1,00) и ишемического инсульта (ОР 0,86, 95% ДИ 0,75–0,98), а также снизила совокупную частоту ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,88, 95% ДИ 0,83–0,94) [17].

У больных с сахарным диабетом (СД) без признаков ССЗ целесообразность профилактического применения АСК с целью первичной профилактики до конца не ясна. Исследование, проводившееся в Японии в течение 4 лет и включившее 2 539 таких больных (JPAD), не выявило значимого влияния АСК на вероятность возникновения ССО [18]. В исследовании POPADAD (1 276 больных с СД 1-го или 2-го типа без ССЗ) также не было вы-

явлено влияния АСК на вероятность смерти от ИБС или инсульта и на вероятность ампутации конечностей [19].

Учитывая соотношение пользы и риска от назначения АСК, на сегодняшний день нет оснований рекомендовать широкое рутинное назначение АСК лицам без явных признаков ССЗ в качестве первичной профилактики, однако для лиц с высоким сердечно-сосудистым риском применение АСК вполне оправдано (класс рекомендаций I, уровень доказательства A) [20–22]. Современные клинические рекомендации советуют решать вопрос о целесообразности назначения АСК лицам без признаков ССЗ на основании индивидуального риска. Европейские рекомендации по профилактике ССЗ считают необходимым назначение АСК всем лицам с риском развития коронарных событий $> 1,5\%$ в год или 10-летним риском смерти от ССО по шкале SCORE $> 10\%$ при условии стабилизации АД [20,22], т.к. назначение АСК пациентам с повышенным уровнем АД связано с увеличением риска церебральных кровотечений. С другой стороны, основной причиной смерти больных АГ являются атеротромботические осложнения — инсульт и ИМ. Результаты исследования HOT показали, что применение малых доз АСК у больных АГ в условиях адекватной гипотензивной терапии приводит к снижению риска развития ИМ без повышения риска развития геморрагического инсульта [15]. В последних Европейских рекомендациях по АГ указано, что всем пациентам с АГ, имеющим повышенный риск ССО, следует назначать низкие дозы АСК при отсутствии противопоказаний и адекватном контроле АД (ДАД < 90 мм рт.ст.) [23].

В обновленных рекомендациях Американской комиссии по разработке превентивных мероприятий (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF), 2009 г. [24] для первичной профилактики рекомендуется назначать АСК:

- мужчинам в возрасте от 45 до 79 лет для снижения риска развития ИМ, поскольку в этом возрасте польза от АСК превышает риск осложнений (кровотечений);
- женщинам в возрасте от 55 до 79 лет для снижения риска ишемического инсульта.

В рекомендациях USPSTF указано, что имеющихся доказательств пока недостаточно для активного назначения АСК в первичной профилактике у лиц в возрасте 80 лет и старше. Чтобы решить вопрос потенциальной профилактической эффективности АСК, следует учитывать исходный 10-летний сердечно-сосудистый риск [24].

Таким образом, практическому врачу при решении вопроса о необходимости профилактического назначения АСК лицам без ССЗ рекомендуется в первую очередь определить риск ССО, воспользовавшись шкалой SCORE. Если этот риск оказывается высоким, то необходимость в регулярном применении АСК очевидна, и АСК назначают в дозе 75–100 мг в день (при отсутствии абсолютных противопоказаний).

Выбор дозы АСК

Эффективность АСК при лечении и профилактике ССЗ изучена для широкого диапазона доз — от 30–50 до 1500 мг/сут [25], однако, согласно современным клиническим рекомендациям, с целью повышения безопасности лечения, АСК назначают в малых дозах. Минимальной эффективной при ССЗ считается доза АСК 75 мг/сут. Установлено, что увеличение дозы АСК не приводит к существенному повышению эффективности лечения [25]. Объединенный анализ результатов 65 исследований, включивших 59 395 пациентов высокого риска развития сосудистых осложнений, показал, что назначение низких доз АСК (75–150 мг/сут) для длительной терапии не менее эффективно, чем средних (160–325 мг/сут) или высоких (500–1500 мг/сут) [10]. В рекомендациях Европейского Общества по атеросклерозу (2007 г.), для длительного применения с целью первичной профилактики сосудистых осложнений у пациентов высокого риска (>3% в год) признана доза АСК 75–100 мг/сут [20]. В рекомендациях ВНОК по Кардиоваскулярной профилактике (2010 г.) оптимальной для длительного применения у пациентов со стабильной ИБС и стенокардией (вторичная профилактика) признана доза АСК 75–150 мг/сут [26]. При неотложных клинических состояниях, таких, как острый коронарный синдром или острый ишемический инсульт, когда необходимо быстрое и полное ингибирование активации тромбоцитов, показано использование нагрузочной дозы АСК 160–325 мг, однако подчеркивается, что в каждой клинической ситуации, для исключения возможных побочных действий препарата, врачам желательно использовать наименьшую дозу АСК, которая доказала свою эффективность. Поскольку при использовании малых доз АСК в меньшей степени ингибируется образование простаглицлина и простаглицлина Е₂ слизистой желудка, это приводит к ослаблению его местного ulcerогенного эффекта.

Прерывание приема АСК и его последствия

Проведение длительной антитромботической терапии требует жесткого контроля ее безопасности, т.к. прекращение приема антитромботических препаратов по любой причине приводит к увеличению риска сосудистых осложнений, таких как ИМ [27] и инсульт [28]. Так, при прекращении приема АСК риск повторного инсульта в течение месяца повышается в три раза [28]. Проведено исследование «случай-контроль», включавшее пациентов в возрасте 50–84 лет, которым впервые была назначена АСК с целью вторичной профилактики после перенесенного ИМ. В результате сравнения в группе пациентов, прекративших прием АСК, был отмечен значительный рост риска развития нефатального ИМ или смерти от ИБС (ОР 1,43; 95% ДИ 1,12 – 1,84) и только нефатального ИМ (ОР 1,63; 95% ДИ 1,23 – 2,14) [29]. Развитие сосудистых осложнений наступает в среднем че-

рез 10 дней после прекращения приема АСК, что совпадает с продолжительностью его действия, и, вероятно, ведущую роль при этом играет резкое повышение активности тромбоцитов [30]. Причиной прекращения приема АСК в 10% случаев является развитие побочных эффектов, связанных с воздействием на ЖКТ, поэтому повышение безопасности длительной терапии АСК играет основную роль в обеспечении приверженности пациентов к антиагрегантной терапии.

Безопасность терапии АСК

Снижение риска ССО на фоне терапии антиагрегантами (особенно двойной антиагрегантной терапии) достигается ценой одновременного повышения риска побочных явлений, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным многоцентровых контролируемых исследований, тяжелые поражения верхних отделов ЖКТ при приеме АСК встречаются относительно редко и связаны, прежде всего, с дозой препарата. Согласно результатам мета-анализа 31 рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования, частота больших ЖК кровотечений составила: у принимавших низкие (30–81 мг/сут) дозы АСК — менее 1%, средние (100–200 мг/сут) — 1,56%, а высокие (283–1300 мг/сут) — более 5% [31]. Частота развития диспепсических явлений (дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, изжога) варьирует от 5,2% до 40% [32] и в 5–10% случаев становится причиной отмены препарата [33]. Механизм развития ЖК кровотечений, связанных с приемом АСК [32,34], обусловлен как ингибированием ЦОГ-1 тромбоцитов, так и дозозависимым подавлением синтеза простаглицлинов в слизистой желудка. Таким образом, применение даже очень низких доз (30–50 мг/сут) АСК не может полностью исключить риск развития желудочно-кишечных осложнений, однако ulcerогенный эффект АСК усиливается при увеличении дозы препарата, поэтому ее надо назначать в минимальных эффективных дозах, обладающих доказанным влиянием на агрегацию тромбоцитов. Так, при сравнении АСК в трех дозах (75, 150 и 300 мг/сут) относительный риск развития желудочно-кишечных кровотечений составлял соответственно 2,3, 3,2, 3,9. То есть, применение препарата в минимальной дозе сопровождалось снижением риска развития данного осложнения на 30 и 40% в сравнении с дозами АСК — 150 и 300 мг/сут [35]. Согласно результатам крупных популяционных исследований риск кровотечений из ЖКТ при применении низких доз АСК сравним с риском, ассоциированным с приемом других антитромботических препаратов и антикоагулянтов [36].

Риск этих побочных явлений (образования язв и возникновения кровотечений) существенно возрастает при одновременном назначении ряда других лекарств, в первую очередь — нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), кортикостероидов, анти-

коагулянтов. По данным рандомизированных контролируемых исследований, двойная антиагрегантная терапия (АСК + клопидогрел) увеличивает риск кровотечений из ЖКТ в 2–3 раза по сравнению с монотерапией АСК. Абсолютный риск кровотечения из ЖКТ на фоне двойной антиагрегантной терапии оценивается в 0,6–2,0% [37]. Все это свидетельствует о том, что предупреждение кровотечения, как и предупреждение тромбоза, должно являться целью лечения таких больных. Соответственно, оценка риска кровотечений является необходимым компонентом обследования перед назначением антикоагулянтов.

Наибольшую опасность представляют церебральные (геморрагический инсульт или внутричерепные кровоизлияния) и желудочно-кишечные кровотечения, однако данные осложнения достаточно редки. По результатам мета-анализа, проведенного Международным комитетом по испытанию антитромбоцитарных препаратов в 2002 г., назначение антиагрегантов сопровождалось увеличением числа больших кровотечений в 1,6 раза. При этом геморрагических инсультов было больше на 22%, однако их абсолютное количество в каждом исследовании не превышало 1 на 1000 пациентов в год. Важно отметить, что прием антитромбоцитарных препаратов привел к снижению риска ишемического инсульта на 30%, а общего количества инсультов — на 22% [10].

Пути повышения безопасности терапии АСК

Кровотечения, как правило, возникают у больных, в анамнезе у которых регистрировались язвенные кровотечения или другие осложнения язвенной болезни желудка. Кроме того, факторами риска кровотечения являются: пожилой возраст, применение антикоагулянтов, кортикостероидов, НПВП, а также инфицирование *H. pylori*. Современные Клинические рекомендации считают обязательной задачей практического врача оценку соотношения между пользой и риском от назначения терапии антиагрегантами [38]. Всем больным с наличием язвенного анамнеза и, особенно, с наличием язвенных кровотечений в анамнезе, необходимо проводить тест на наличие *H. pylori*. В тех случаях, когда он дает положительный результат, необходима терапия, направленная на эрадикацию. Считается, что после эрадикации *H. pylori* частота кровотечений на фоне терапии антиагрегантами у больных с язвенным анамнезом не отличается от таковой у больных без язвенного анамнеза. Для эрадикации *H. pylori* рекомендуют терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) с кларитромицином (500 мг) в сочетании либо с амоксициллином (1000 мг), либо с метронидазолом (500 мг). Все эти препараты назначаются 2 раза в день в течение 10–14 дней, они обеспечивают эрадикацию в 90% случаев. Метронидазолу отдают предпочтение у больных, имеющих аллергию к пенициллину [37,39]. Значитель-

но более эффективны в предотвращении язв, вызванных антиагрегантами, препараты из группы ИПП. В эндоскопических исследованиях было показано, что лансопризол и омепризол существенно снижают риск гастродуоденальных повреждений у больных, принимающих АСК в дозе 300 мг в сутки. Эти данные получили подтверждение в эпидемиологических исследованиях, показавших, что у больных, получающих ИПП, вероятность кровотечений из верхней части ЖКТ на фоне терапии АСК была значительно меньше, чем у больных, не получавших ИПП [39]. Современные Клинические рекомендации настаивают на одновременном назначении антиагрегантов именно с ИПП всем больным с язвенным анамнезом, а также больным, имеющим более 1 фактора риска кровотечения (к таким факторам относят: возраст старше 60 лет, одновременное назначение кортикостероидов, клинические признаки диспепсии) [37,39]. Замена АСК на клопидогрел у больных с анамнезом желудочно-кишечных кровотечений оказалась менее эффективной и приводила к большему количеству повторных кровотечений, чем продолжение терапии АСК в комбинации с ингибитором протонной помпы [40].

Применение кишечнорастворимых или буферных лекарственных форм АСК теоретически может быть более безопасным [38,41]. Таблетки АСК, выпускаемые в кишечнорастворимой форме (КРФ), покрыты оболочкой, в состав которой входят компоненты (целлюлоза, силикон и др.), позволяющие препарату растворяться в щелочной среде 12-перстной кишки, минуя желудок. Это устраняет местный повреждающий эффект аспирина на слизистую оболочку желудка и улучшает переносимость лечения больными [42]. Безопасность и переносимость КРФ АСК изучалась в многоцентровом проспективном исследовании с участием 577 врачей из Германии [43,44]. В исследование были включены 1156 пациентов, получавших КРФ АСК, и 1570 пациентов, принимавших обычные таблетки АСК и переведенные в дальнейшем на прием КРФ АСК. Наблюдалась пациенты в течение 2-х лет. В исследовании фиксировались не только «большие» (кровотечения из ЖКТ), но и «малые» (изжога, диспепсии) нежелательные явления, характеризующие переносимость препарата. Результаты исследования свидетельствовали о снижении частоты развития нежелательных явлений после замены обычной таблетки АСК на КРФ АСК: доля больных, предъявляющих жалобы на изжогу, достоверно уменьшилась с 37,5% до 19,1% после трех месяцев приема КРФ АСК и до 10,5% после 2-х лет терапии. При этом, если в начале исследования у 3,3% пациентов имелась изжога тяжелой формы и у 13,7% — средне-тяжелой, то к концу исследования таковые ее формы отсутствовали. При приеме КРФ АСК достоверно сократилась распространенность чувства переполнения/наличия болей в желудке с 42%/42,1% до 23,5%/18,7% через 3 месяца терапии, и до 17,9%/18,7% после 2 лет лечения, т.е. выявлено, что при

длительном (двухгодичном) применении АСК наилучшая переносимость была у КРФ АСК по сравнению с обычной формой АСК. В России недавно был зарегистрирован единственный монокомпонентный препарат АСК Тромбопол (Польфарма, Польша), выпускаемый в кишечнорастворимой форме в дозах 75 и 150 мг, показавший терапевтическую эквивалентность в сравнительном перекрестном исследовании с оригинальным препаратом Аспирин Кардио (BAYER, Германия) [45]. Хотя на сегодняшний день и нет прямых доказательств их менее выраженного влияния на риск развития кровотечений из ЖКТ, полученных в результате рандомизированных клинических исследований, КРФ формы АСК использовались в ряде крупных кли-

нических исследований, показавших эффективность АСК в первичной и вторичной профилактике ССО [46].

Заключение

Обоснованное применение АСК с целью первичной и вторичной профилактики согласно принципам доказательной медицины в рекомендуемых дозах и с учетом баланса потенциальной пользы и риска, является эффективным способом снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

- Global strategy for prevention and control of non-communicable disease. Geneva: WHO; 2008.
- Oganov R.G., Lepakhin V.K., Fitlev S.B. et al. Diagnosis and therapy of stable angina in Russian Federation (International Study ATP - angina treatment pattern). *Kardiologiya* 2003;43(5):9–15. Russian (Оганов Р.Г., Лепехин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern). *Кардиология* 2003; 5: 9–15).
- Komarov A.L., Panchenko E.L. The value of antiplatelet therapy for prevention of atherosclerosis. *Russkii meditsinskiy zhurnal* 2003; 11(19): 1102–1106. Russian (Комаров А.Л., Панченко Е.Л. Значение антитромботической терапии для профилактики атеросклероза. *Русский Медицинский Журнал* 2003; 11(19): 1102–1106).
- Panchenko EP, Belenkov Iu.N. Characteristics and outcomes of atherothrombosis in ambulatory patients in Russian Federation (according to materials of international register REACH). *Kardiologiya* 2008;48(2):17–24. Russian (Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH). *Кардиология* 2008; 2: 17–24).
- National guidelines for diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in order to prevent and treat atherosclerosis. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2007;6 (6) Prilozhenie 3: 1–32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2007;6 (6) Приложение 3: 1–32).
- Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M. et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3) Suppl. 513S–548S.
- Tran H., Anand S. Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease. *JAMA* 2004; 292 (15): 1867–1874.
- Cleland JGF. Aspirin. In: Mann D.L., ed. *Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. New York: Elsevier Science; 2004: 660–669.
- Grosser N, Schröder H. Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric oxide-cGMP pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(8):1345–51.
- McConnell H. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Br Med J* 2002; 324: 71–86.
- Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991;114(10):835–839.
- Juul-Møller S, Edvardsson N, Jahnmatz B et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340(8833):1421–1425.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2(8607): 349–360.
- Baigent C, Collins R, Appleby P et al. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. *BMJ* 1998; 316(7141): 1337–1343.
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1988; 351(9118): 1762–66.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373 (9678):1849–60.
- Raju N, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, et al. Effect of Aspirin on Mortality in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *The American Journal of Medicine* 2011; 124(7): 621–629.
- Okada S, Morimoto T, Ogawa H et al. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes Trial Investigators. *Diabetes Care* 2011;34(6):1277–83.
- Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337:1840.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen R et al. European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 Suppl 2: S1–113.
- Becker R.C., Meade T.W., Berger P.B. et al. The Primary and Secondary Prevention of Coronary Artery Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 776S–814S.
- Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G. Antiplatelet Drugs. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:199–233.
- Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25 (6): 1105–1187.
- Calonge N, Petitti DB, DeWitt TG, et al. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2009;150:396–404.
- Patrono C., Collier B., FitzGerald GA Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126(3 Suppl):234S–264S.
- National guidelines for cardiovascular prevention. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2011; 10 (6) suppl 2: 1–35. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2011; 10 (6) Приложение 2: 1–42).
- Collet J.P., Montalescot G., Blanchet B. et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2361–7.
- Moyer P. Repeat Ischemic Stroke More Likely With Interruption of Aspirin Prophylaxis. 30th International Stroke Conference. February 2–4, 2005; New Orleans, Louisiana. Abstract P87.
- Rodríguez LA, Cea-Soriano L, Martín-Merino E, Johansson S. Discontinuation of low dose aspirin and risk of myocardial infarction: case-control study in UK primary care. *BMJ* 2011; 343:d4094.
- Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal. A special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(3): 456–9.
- Taylor D.W., Barnett H.J., Haynes R.B. et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: randomized controlled trial. *ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet* 1999;353:2179–84.
- Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcer. Members of the AdHoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93(11):2037–46.
- Lanas A. Cyclo-oxygenase-1/cyclo-oxygenase-2 non selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: epidemiology of gastrointestinal events. *Dig Liver Dis* 2002; 33 (Suppl 2): S29–S34.
- Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330: 1287–94.
- Weil J, Colin-Jones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827–30.
- García Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostini L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal and anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 33–9.
- Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010;122(24):2619–2633.
- Scheiman JM. Strategies to reduce the GI risks of antiplatelet therapy. *Rev Cardiovasc Med* 2005; 6 Suppl 4:23–31.
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008; 118(18):1894–1909.
- Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005; 352: 238–44.
- Edgar B, Bogotoff C, Lagerstrom PO. Comparison of two enteric-coated acetylsalicylic acid preparations by monitoring steady-state levels of salicylic acid and its metabolites in plasma and urine. *Biopharm Drug Dispos* 1984; 5(3): 251–60.
- Kelly J.P., Kaufman DW, Jurgelson JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413–141.
- Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzkrankung der Deutschen Gesellschaft Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiologie* 2003; 92: 501–521.
- Kubler W, Darius H. Primäre Prävention der koronaren Herzkrankheit mit Aspirin. *Z Kardiologie* 2005; 93: 66–73.
- Martsevich S.Yu., Tolpygina S.N., Boychenko E. S. et al. Comparison of antiplatelet efficacy of original and generic enterosoluble acetylsalicylic acid in patients with high cardiovascular risk. Simple blind crossed randomized controlled study (IKAR). *Rational Pharmacother Card* 2010;6(6):796–802. Russian (Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Бойченко Е.С. и др. Сравнительное изучение дезагрегантной эффективности оригинального и воспроизведенного препарата ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой форме у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Простое слепое перекрестное рандомизированное контролируемое исследование (ИКАР). *РФК* 2010;6(6):796–802).
- National guidelines for the efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Rational Pharmacother Card* 2010;7(5) suppl: 1–72. Russian (Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *РФК* 2011; 7(5) приложение: 1–72).

Поступила: 07.02.2012
Принята в печать: 11.03.2012

«НОВЫЕ» КЛАССЫ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ИХ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

С.Н. Терещенко¹, И.В. Жиров^{1*}, А.Г. Кочетов², О.В. Успенская¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии им А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., д.15а

² Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта, Российский национальный исследовательский медицинский университет. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

«Новые» классы препаратов в лечении хронической сердечной недостаточности и их доказательная база

С.Н. Терещенко¹, И.В. Жиров^{1*}, А.Г. Кочетов², О.В. Успенская¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии им А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., д.15а

² Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта, Российский национальный исследовательский медицинский университет. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Проводят сравнение ивабрадина и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, препаратов с принципиально различными механизмами действия, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на основе исследований GISSI-HF и SHIFT. Изучение сравнительной эффективности этих препаратов по влиянию на заболеваемость и смертность представляется чрезвычайно актуальной задачей, что связано с необходимостью комплексной терапии пациента с ХСН, в которой добавление каждого дополнительного препарата может быть сопряжено с изменением приверженности лечению, как вследствие экономических причин, так и из-за возможного развития дополнительных побочных эффектов. Обсуждают дополнительные (к стандартной терапии) эффекты ивабрадина и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, рандомизированное клиническое исследование, ивабрадин, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.
РФК 2012;8(2):211–219

The "new" drug classes in the treatment of chronic heart failure and their evidence base

S.N. Tereshchenko¹, I.V. Zhironov^{1*}, A.G. Kochetov², O.V. Uspenskaya¹

¹ Research Institute for Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

² Research Institute for Cerebrovascular Disease and Stroke, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

A comparison of ivabradine and omega-3 polyunsaturated fatty acids, drugs with principally different mechanisms of action, is presented in patients with chronic heart failure (CHF) on the base of GISSI-HF and SHIFT trials results. It is essential to compare an effect of these drugs on the morbidity and mortality in combined therapy of patients with CHF, because each additional drug may change in compliance to treatment, induces additional costs or may be a reason of new side effects. Additional (to standard therapy) effects of ivabradine and omega-3 polyunsaturated fatty acids are discussed.

Key words: chronic heart failure, randomized clinical trial, ivabradine, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):211–219

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

Введение

Закономерное развитие медицины привело к значительному изменению структуры социально-значимых заболеваний. Пандемии инфекционных заболеваний ушли в историю, но им на смену пришли другие эпидемии — в первую очередь, кардиоваскулярные и онкологические. Начало третьего тысячелетия в современной кардиологии было связано с прорывом в понимании патогенеза, разработке эффективных лечебно-диагностических стратегий и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Это отразилось на снижении смертности от кардиоваскулярных причин и, как следствие, на увеличении ожидаемой продолжительности жизни. Вместе с тем на этой карте по-прежнему остаются «белые пятна», требующие своего ин-

тенсивного изучения. К их числу относится и проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН). Известно, что прогноз при этом симптомокомплексе остается далеким от оптимального.

На сегодняшний день в Российской Федерации получение полных статистических отчетов по поводу ХСН является чрезвычайно сложной задачей, так как при выписке из стационара или летальном исходе кодируется основное заболевание, а не ХСН [1]. Имеющиеся данные мы можем получить из специальных эпидемиологических исследований [2]. В декабре 2008 г. на IX ежегодной конференции Общества специалистов по сердечной недостаточности были представлены результаты 9-летнего наблюдения пациентов, включенных в крупнейшее эпидемиологическое исследование ЭПОХА-ХСН [3]. Согласно полученным результатам, диагноз ХСН выставлен 7,28% всех граждан Российской Федерации, то есть 9,5 млн человек. При этом ХСН наиболее тяжелой степени, то есть III-IV ФК страдает 2,1% населения (2,7 млн человек). Все это делает чрезвычайно актуальным проблему оптимальной фармакотерапевтической стратегии данного заболевания, при этом основной целью лечения является, конечно, уменьшение смертности и повышение выживаемости пациентов. Классы лекарственных препаратов, отно-

Сведения об авторах:

Терещенко Сергей Николаевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности НИИ кардиологии им А.Л. Мясникова, РКНПК

Жиров Игорь Витальевич — д.м.н., с.н.с. того же отдела

Кочетов Анатолий Глебович — д.м.н., зав. отделом экспериментально-теоретических исследований механизмов повреждения и защиты мозга при сосудистой патологии НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, РНИМУ

Успенская Ольга Владимировна — врач-кардиолог, зам. гл. врача поликлиники №133 г. Москвы

сящихся к основным — ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона были внедрены в широкую практику в XX веке, а сердечные гликозиды и диуретики — еще раньше. Вместе с тем, развитие современной клинической фармакологии привело к появлению «новых» классов, которые интенсивно изучаются в клинических исследованиях. И если, например, внутривенные формы препаратов железа при ХСН оказывают лишь симптоматическое действие (во всяком случае, их влияние на заболеваемость и смертность находится в процессе изучения), то при исследовании двух других групп — этиловых эфиров омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (n-3 ПНЖК; представлены на Российском рынке препаратом Омакор, Abbott) и ингибиторов I₁-рецепторов (Ивабрадин; Кораксан, Servier) в качестве критериев успешности терапии применялись жесткие конечные точки.

Конечно, препараты этих групп имеют принципиально различные механизмы действия, однако, изучение их сравнительной эффективности по влиянию на заболеваемость и смертность представляется чрезвычайно актуальной задачей. Это связано с необходимостью применения комплексной терапии пациенту с ХСН, в которой добавление каждого дополнительного препарата может быть сопряжено с изменением приверженности к лечению, как вследствие экономических причин, так и из-за возможного развития дополнительных побочных эффектов. Таким образом, важно понять, что дает дополнительное назначение (к стандартной терапии) того или иного препарата для эффективности лечения.

Обоснование, методологические подходы и материалы

Благодаря использованию точных, заранее определенных методов поиска, критической оценки, обобщения и статистической обработки данных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), мета-анализ позволяет существенно ограничить вероятность систематической ошибки [4]. Мета-анализ помогает принимать клинические решения, а также служит источником научно доказанных фактов при разработке клинических рекомендаций, проведении экономических анализов и планировании будущих исследований. Подготовка и распространение мета-анализов относятся к основным направлениям деятельности Кокрановского сотрудничества [5,6].

Однако лишь в 1/3 опубликованных мета-анализов содержится достаточно полное описание таких важных характеристик, как структура исследования, способ устранения систематических ошибок, применявшиеся методы статистического анализа и анализа чувствительности, оценка клинической значимости полученных

данных [7,8]. Все чаще возникает проблема несоответствия результатов мета-анализов, посвященных одной и той же проблеме, а также расхождения между данными мета-анализов и оригинальных РКИ [9,10].

Для правильной интерпретации результатов мета-анализов и их последующего использования необходимо получить представление о методах, использованных при проведении как самого мета-анализа, так и включенных в него РКИ. Описание методов не всегда отсутствует по вине авторов; нередко этот раздел исключается из текста в силу иных обстоятельств (ограниченный объем публикации, мнение рецензента или редактора).

Для сравнения эффективности указанных выше препаратов проводили сравнительный статистический отчет исследований GISSI-HF, SHIFT. Данные исследования были выбраны вследствие их специфичности для пациентов с ХСН.

Перед представлением результатов статистического анализа считаем необходимым напомнить краткую характеристику каждого из РКИ.

Критерием для включения пациентов в рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SHIFT являлось наличие симптоматической сердечной недостаточности и фракции выброса левого желудочка на уровне 35 % или ниже, синусового ритма с ЧСС 70 ударов в минуту или более, госпитализации по причине сердечной недостаточности в течение предшествующего года, а также стабильной фоновой терапии, в том числе, с применением бета-блокаторов при условии их переносимости [11]. Пациенты были рандомизированы в группы ивабрадина, титрованного с максимальной дозировкой 7,5 мг дважды в сутки, либо плацебо. Первичной конечной точкой являлась сердечно-сосудистая смерть, либо госпитализация по причине ухудшения сердечной недостаточности. Анализ проводился методом intention-to-treat. Всего 6558 пациентов были распределены случайным образом по группам для получения терапии (3268 получали ивабрадин, 3290 — плацебо). В среднем период наблюдения составил 22,9 месяца. У 793 (24 %) пациентов в группе, получавших ивабрадин, и у 937 (29 %) в группе, получавших плацебо, были отмечены события, характеризующиеся как первичная конечная точка (отношение рисков [ОР] 0,82; 95 % доверительный интервал [ДИ] 0,75–0,90; $p < 0,0001$) [11]. Чаще всего отмечались случаи госпитализации вследствие ухудшения сердечной недостаточности [672 (21 %) в группе, получавших плацебо, в сравнении с 514 (16 %) в группе, получавших ивабрадин; ОР 0,74; 0,66–0,83; $p < 0,0001$], а также случаи смерти вследствие сердечной недостаточности [151 (5 %) против 113 (3 %); ОР 0,74; 95 % ДИ 0,58–0,94; $p = 0,014$]. Различия в частоте первичной точки опре-

делялись преимущественно числом госпитализаций вследствие ухудшения сердечной недостаточности, имевших место у 672 (21%) пациентов, получавших плацебо, и 514 (16%) – у принимавших ивабрадин (ОР 0,74; 95% ДИ 0,66–0,83; $p < 0,0001$). Число летальных исходов вследствие сердечно-сосудистых причин между группами не различалось ($p = 0,128$), также, как и общая смертность ($p = 0,092$) [11]. При этом число госпитализаций по всем причинам было достоверно ниже в группе ивабрадина (ОР 0,89; 95% ДИ 0,82–0,96; $p = 0,003$). Не было отмечено различий по случаям смерти вследствие других определенных причин, в том числе внезапной фатальной аритмии. В подгруппе пациентов, получавших не менее чем 50% целевой ежедневной дозы бета-блокаторов, эффект ивабрадина был гораздо менее выраженным. Частота первичной конечной точки (ОР 0,90; 95% ДИ 0,77–1,04; $p = 0,155$) и сердечно-сосудистая смертность между группами не различалась. При этом в основной группе отмечалось снижение числа госпитализаций вследствие ухудшения сердечной недостаточности на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,67–0,97; $p = 0,021$) [11].

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование GISSI-HF были включены пациенты с ХСН II-IV ФК, независимо от этиологии и фракции выброса левого желудочка [12]. Пациенты рандомизировались в группы n-3 ПНЖК ($n = 3494$, 1 г/сут), либо плацебо ($n = 3481$). Средний период наблюдения за пациентами составил 3,9 лет (межквартильный размах 3,0–4,5). Первичными конечными точками являлись: период времени до смерти, а также период времени до смерти либо госпитализация по сердечно-сосудистым показаниям. Анализ проводился методом intention-to-treat. За время наблюдения умерли 955 (27%) пациентов в группе, получавших n-3 ПНЖК и 1014 (29%) в группе, получавших плацебо (скорректированное отношение рисков [COR] 0,91; 95% ДИ 0,833–0,998; $p = 0,041$) [12]. Умерли, либо были госпитализированы по медицинским показаниям 1981 (57%) пациентов из группы, получавших n-3 ПНЖК и 2053 (59%) пациентов из группы, получавших плацебо (COR 0,92; 99% ДИ 0,849–0,999; $p = 0,009$). В анализе per protocol, куда включались данные 4994 больных, полностью соблюдавших требования протокола, получено, что показатели смерти от всех причин составили 26% (658 из 2512) в группе n-3 ПНЖК и 29% (725 из 2482) в группе плацебо (COR 0,86; 95% ДИ 0,77–0,95; $p = 0,004$) [12].

Нами проведён бинарный сравнительный анализ терапевтических подходов к лечению ХСН. В качестве переменных сравнения выбраны общие конечные точки по смертности и госпитализации и рассчитан показатель

NNT (number needed to treat), в специальной литературе считающийся наиболее приближенным к практике показателем эффективности для конкретного вмешательства [13,14].

Качественные переменные сравнивались с использованием критерия χ^2 (Chisquare: «хи-квадрат»). При количестве наблюдений в одной из ячеек таблицы сопряженности от 5 до 10 использовалась поправка Йетса, менее 5-точный двухсторонний критерий Фишера.

Количественные переменные сравнивались с использованием t-теста Стьюдента, так как указанные данные в обоих исследованиях представлены в виде средних и стандартного отклонения, что свидетельствовало о нормальном распределении исследованных выборок. Доверительные интервалы для средних и для разности средних рассчитывались с использованием 95% точки t-распределения: $t_{0,05}$ [13]. Доверительные интервалы для частот, долей, отношений и их разностей рассчитывались с использованием метода Уилсона, который в последнее время рассматривается как наиболее оптимальный как для малых, так и для больших выборок с любым типом распределения [14–16]. Доверительная вероятность проведённого авторского сравнения принята не более 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Сравнительные клинико-демографические характеристики выборок представлены в табл. 1 и 2.

Как видно из таблицы 1, несмотря на статистическую значимость разности средних и частот по многим параметрам, обусловленной большим размером выборок, не наблюдается клинической значимости полученной разности между исследованиями.

Средний срок наблюдения в GISSI-HF был значительно выше, в это же исследование включались более пожилые пациенты с меньшим функциональным классом (ФК) ХСН. Известно, что чем ниже ФК, тем реже риск возникновения событий, входящих в конечную точку. Гендерные особенности выборок не различались, а различия в частоте фоновых заболеваний хотя и были статистически значимыми, но клинически значения не имели. Выявлены значимые отличия почти по всем исходным характеристикам выборок кроме: количества мужчин и женщин, количества курящих пациентов, по неишемической причине ХСН, количеству пациентов с сахарным диабетом.

Общая смертность

Выявлено значимое по доверительному интервалу в 2,7 раза снижение риска по количеству пациентов в год в группе n-3 ПНЖК, где необходимо пролечить 14 пациентов в год, чтобы избежать одного летального исхода. В группе ивабрадина для этого требуется пролечить 38 пациентов в год (табл. 3).

Таблица 1. Сравнение исходных клинико-демографических характеристик*

Показатель	Ивабрадин (n ₁ =3241)	n-3 ПНЖК (n ₂ =3494)	Разность M ₁ -M ₂ (95% ДИ)	p
Продолжительность наблюдения, мес**	22,9 (18; 28)	46,8 (36; 54)	<0,001	
Возраст, лет	60,7 (11,2)/60,31-61,09	67 (11)/66,64-67,36	-6,30 (-6,83; -5,77)	<0,001
Мужчин, %	75,96 (2462)/74,48-77,42	77,76 (2717)/76,37-79,12	-1,80 (-2,10; -1,46)	0,08
Женщин, %	24,04 (779)/22,58-25,52	22,24 (777)/20,88-23,63	1,80 (1,49; 2,13)	0,08
ИМТ, кг/м ²	28 (5,1)/27,82-28,18	27 (5)/26,83-27,17	1,00 (0,76; 1,24)	<0,001
ЧСС, мин ⁻¹	79,7 (9,5)/79,37-80,03	72 (13)/71,57-72,43	7,70 (7,15; 8,25)	<0,001
САД, мм рт.ст	122 (16,1)/121,45-122,55	126 (18)/125,40-126,60	-4,00 (-4,82; -3,18)	<0,001
ДАД, мм рт.ст	75,7 (9,6)/75,37-76,03	77 (10)/76,67-77,33	-1,30 (-1,77; -0,83)	<0,001
ФЛВЖ, %	29 (5,1)/28,82-29,18	33 (8,5)/32,72-33,28	-4,00 (-4,34; -3,66)	<0,001
Курение, %	16,69 (541)/15,43-18,00	14,37 (502)/13,22-15,55	2,32 (1,98; 2,70)	0,008
НУНА II ФК, %	48,90 (1585)/47,18-50,63	63,71 (2226)/62,11-65,30	-14,8 (-15,63; -13,94)	<0,001
НУНА III ФК, %	49,52 (1605)/47,80-51,24	33,71 (1178)/32,16-35,29	15,81 (14,95; 16,69)	<0,001
НУНА IV, %	1,54 (50)/1,15-2,00	2,58 (90)/2,08-3,13	-1,03 (-1,26; -0,78)	0,003
НУНА средний ФК	2,53 (0,53)/2,51-2,55	2,39 (0,54)/2,37-2,41	0,14 (0,11; 0,17)	<0,001
Ишемическая причина ХСН, %	68,34 (2215)/66,73-69,93	49,14 (1717)/47,48-50,80	19,20 (18,27; 20,15)	<0,001
Неишемическая причина ХСН, %	31,66 (1026)/30,07-33,27	30,14 (1053)/28,63-31,67	1,52 (1,24; 1,83)	0,177
ИМ, %	56,43 (1829)/54,72-58,14	41,81 (1461)/40,18-43,45	14,62 (13,79; 15,47)	<0,001
АГ, %	66,71 (2162)/65,08-68,32	53,98 (1886)/52,32-55,63	12,73 (11,94; 13,54)	<0,001
СД, %	30,02 (973)/28,46-31,61	28,39 (992)/26,91-29,90	1,63 (1,34; 1,95)	0,141
ОНМК, %	7,03% (228)/6,18-7,94	4,81 (168)/4,12-5,54	2,23 (1,89; 2,59)	<0,001
Фибрилляция предсердий в анамнезе, %	8,11 (263)/7,20-9,08	19,52 (682)/18,22-20,85	-11,40 (-12,15; -10,63)	<0,001
Бета-адреноблокаторы, %	89,39 (2897)/88,30-90,42	65,11 (2275)/63,52-66,68	24,27 (23,26; 25,31)	<0,001
Ингибиторы АПФ, %	79,14 (2565)/77,73-80,52	77,16 (2696)/75,75-78,54	1,98 (1,66; 2,33)	0,049
Сартаны, %	14,04 (455)/12,86-15,26	19,26 (673)/17,97-20,59	-5,22 (-5,74; -4,67)	<0,001
Диуретики, %	83,89 (2719)/82,61-85,14	89,50 (3127)/88,46-90,49	-5,60 (-6,14; -5,04)	<0,001
Антагонисты альдостерона, %	61,12 (1981)/59,44-62,79	38,38 (1341)/36,77-40,00	22,74 (21,75; 23,75)	<0,001
Сердечные гликозиды, %	21,78 (706)/20,38-23,22	37,09 (1296)/35,50-38,70	-15,31 (-16,15; -14,43)	<0,001
Кардиовертер/ дефибриллятор, %	2,84 (92)/2,29-3,44	7,1 (248)/6,27-7,97	-4,26 (-4,73; -3,76)	<0,001

* Данные для ивабрадина и n-3 ПНЖК представлены в виде средних (стандартное отклонение)/95% ДИ; для частот в скобках указано количество пациентов по показателю/ 95% ДИ

** в скобках указан межквартильный размах

Пациенты, умершие от сердечно-сосудистых причин

Выявлено достоверное по доверительному интервалу в 2,8 раза снижение риска по количеству пациентов в год в группе n-3 ПНЖК, где необходимо пролечить 16 пациентов в год, чтобы избежать одного летального исхода от сердечно-сосудистых причин. В группе ивабрадина для этого необходимо пролечить 44 пациента в год (табл. 4).

Пациенты, умершие по причине ухудшения сердечной недостаточности

По данному показателю выявлено более значимое снижение изучаемой точки на фоне терапии ивабрадином — для предотвращения одного события требуется пролечить 88 пациентов, тогда как для n-3 ПНЖК этот показатель составляет 63 (табл. 5).

Госпитализированные пациенты

Несмотря на то, что в группе ивабрадина достоверно выше снижение абсолютного и относительного риска, однако по показателю количества пациентов в год, которых необходимо пролечить, чтобы избежать госпитализации, не отмечено достоверных отличий. Доверительные интервалы пересекаются практически в одном диапазоне и составляют для группы ивабрадина и n-3 ПНЖК 11–19 и 15–21 соответственно (табл. 6).

Пациенты, госпитализированные по сердечно-сосудистым показаниям

При данном анализе также не отмечено достоверных отличий между группами, хотя уменьшение относительного и абсолютного риска было более значимым в группе ивабрадина. Доверительные интервалы пе-

Таблица 2. Точки сравнения

Показатель	SHIFT		GISSI	
	Ивабрадин (n=3241)	Плацебо (n=3264)	n-3 ПНЖК (n=3494)	Плацебо (n=3481)
Смертность				
Общая смертность, n (%)	503 (15,5)	552 (17)	955 (27,3)	1014 (29,1)
Пациенты, умершие от сердечно-сосудистых причин, n (%)	449 (13,9)	491 (15)	712 (20,4)	765 (22)
Пациенты, умершие от ухудшения сердечной недостаточности, n (%)	113 (3,49)	151 (5)	319 (9,13)	332 (9,5)
Госпитализация				
Госпитализированные по всем причинам пациенты, n (%)	1231 (38,0)	1356 (42)	1986 (56,8)	2028 (58,3)
Пациенты, госпитализированные по сердечно-сосудистым показаниям, n (%)	977 (30,2)	1122 (34)	1635 (46,8)	1687 (48,5)
Пациенты, госпитализированные вследствие сердечной недостаточности, n (%)	514 (15,9)	672 (21)	978 (28,0)	995 (28,6)

Таблица 3. Статистический анализ различий в показателе общей смертности

	Ивабрадин (p=0,128)	n-3 ПНЖК (p=0,095)
Отношение показателей летальности на 1000 пациентов в год к плацебо, (n)	0,92 (81,3/88,6)	0,94 (70,1/74,7)
Отношение показателя выживаемости на 1000 пациентов в год к плацебо, (n)	1,02 (442,7/435,4)	1,03 (186,3/181,7)
Отношение рисков	0,903 (0,895–0,910)	0,915 (0,909–0,922)
Снижение абсолютного риска, %	1,39 (1,11–1,67)	1,8 (1,49–2,1)
Снижение относительного риска, %	8,23 (7,57–8,89)	6,17 (5,61–6,72)
Снижение риска по количеству пациентов ¹	72 (60–83)	56 (46–66)
Снижение риска по количеству пациентов в год	38 (32–44)	14 (12–17)

¹ — число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение времени исследования, чтобы предотвратить неблагоприятный исход

Таблица 4. Статистический анализ различий в показателе сердечно-сосудистой смертности

Показатель	Ивабрадин (p=0,173)	n-3 ПНЖК (p=0,102)
Отношение показателей летальности на 1000 пациентов в год к плацебо, (n)	0,92 (72,6/78,8)	0,93 (52,3/56,3)
Отношение показателя выживаемости на 1000 пациентов в год к плацебо, (n)	1,01 (451,4/445,2)	1,02 (204,2/200,1)
Отношение рисков	0,903 (0,895–0,910)	0,909 (0,902–0,915)
Снижение абсолютного риска, %	1,19 (0,93–1,45)	1,6 (1,31–1,89)
Снижение относительного риска, %	9,91 (7,26–8,55)	7,27 (6,67–7,87)
Снижение риска по количеству пациентов ¹	84 (72–96)	63 (52–3)
Снижение риска по количеству пациентов в год	44 (38–51)	16 (13–19)

¹ — число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение времени исследования, чтобы предотвратить неблагоприятный исход

ресекаются практически в одном диапазоне и составляют для группы ивабрадина и n-3 ПНЖК 9–16 и 13–18 соответственно (табл. 7).

Пациенты, госпитализированные вследствие сердечной недостаточности

Для данного показателя более благоприятные результаты получены в группе ивабрадина (для предотвращения одного события надо пролечить 12 больных), тогда как в группе n-3 ПНЖК — 43 пациента (табл. 8).

Обсуждение

Практически важным является вопрос: может ли препарат узконаправленного действия ивабрадин быть рекомендован к применению у пациентов, страдающих ХСН?

Так, в исследовании BEAUTIFUL [17] была доказана способность препарата улучшать не только качество жизни, но и прогноз больных стабильной стенокардией, осложненной систолической дисфункцией ЛЖ, а в исследовании SHIFT [11] продемонстрирована способность ивабрадина улучшать прогноз с ХСН любой

Таблица 5. Статистический анализ различий в показателе смерти от ухудшения ХСН

Показатель	Ивабрадин (p=0,02)	n-3 ПНЖК (p=0,559)
Отношение показателей поражённости на 1000 пациентов в год по плацебо, (n)	0,75 (18,3/24,2)	0,96 (23,4/24,5)
Отношение рисков	0,903 (0,895–0,910)	0,953 (0,951–0,964)
Снижение абсолютного риска, %	1,14 (0,89–1,39)	0,41 (0,26–0,55)
Снижение относительного риска, %	24,6 (23,6–25,7)	4,27 (3,81–4,74)
Снижение риска по количеству пациентов ¹	88 (75–100)	245 (225–266)
Снижение риска по количеству пациентов в год	46 (39–53)	63 (58–68)

¹ — число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение времени исследования, чтобы предотвратить неблагоприятный исход

Таблица 6. Статистический анализ различий в показателе частоты общей госпитализации

Показатель	Ивабрадин (p=0,003)	n-3 ПНЖК (p=0,231)
Отношение показателей поражённости на 1000 пациентов в год по плацебо, (n)	0,91 (199/217,7)	0,98 (145,7/149,4)
Отношение рисков	0,862 (0,853–0,870)	0,944 (0,938–0,949)
Снижение абсолютного риска, %	3,56 (3,12–4,01)	1,42 (1,15–1,69)
Снижение относительного риска, %	8,57 (7,9–9,24)	2,44 (2,08–2,79)
Снижение риска по количеству пациентов ¹	28 (21–35)	71 (59–82)
Снижение риска по количеству пациентов в год	15 (11–19)	18 (15–21)

¹ — число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение времени исследования, чтобы предотвратить неблагоприятный исход

Таблица 7. Статистический анализ различий в показателе частоты сердечно-сосудистой госпитализации

Показатель	Ивабрадин (p<0,001)	n-3 ПНЖК (p=0,163)
Отношение показателей поражённости на 1000 пациентов в год по плацебо, (n)	0,88 (158/180,1)	0,97 (120/124,3)
Отношение рисков	0,824 (0,815–0,833)	0,935 (0,930–0,941)
Снижение абсолютного риска, %	4,23 (3,75–4,71)	1,67 (1,37–1,96)
Снижение относительного риска, %	12,3 (11,5–13,1)	3,44 (3,02–3,86)
Снижение риска по количеству пациентов ¹	24 (17–30)	60 (49–70)
Снижение риска по количеству пациентов в год	12 (9–16)	15 (13–18)

¹ — число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение времени исследования, чтобы предотвратить неблагоприятный исход

Таблица 8. Статистический анализ различий в показателе частоты госпитализации вследствие сердечной недостаточности

Показатель	Ивабрадин (p<0,001)	n-3 ПНЖК (p=0,583)
Отношение показателей поражённости на 1000 пациентов в год по плацебо, (n)	0,77 (83,1/107,9)	0,98 (71,8/73,3)
Отношение рисков	0,727 (0,716–0,738)	0,971 (0,967–0,975)
Снижение абсолютного риска, %	4,73 (4,22–5,24)	0,59 (0,42–0,77)
Снижение относительного риска, %	23,0 (22,0–24,0)	2,07 (1,74–2,40)
Снижение риска по количеству пациентов ¹	21 (15–27)	169 (151–186)
Снижение риска по количеству пациентов в год	12 (8–14)	43 (39–48)

¹ — число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение времени исследования, чтобы предотвратить неблагоприятный исход

этиологии в случае применения в дополнение к терапии, соответствующей современным клиническим рекомендациям и результатам крупных рандомизированных клинических исследований у пациентов с синусовым ритмом.

Следует отметить, что полученные в ходе исследований данные подтверждают важную роль повышенной ЧСС среди механизмов развития и прогресси-

рования сердечной недостаточности. За счет применения ивабрадина смертность от осложнений ССЗ и общая смертность статистически значимо не снижались, не отмечено также влияния препарата на риск внезапной смерти. Такие результаты могли быть обусловлены влиянием базовой терапии бета-адреноблокаторами, которая, в отличие от ивабрадина, влияет на электрофизиологические характеристики сердца и риск вне-

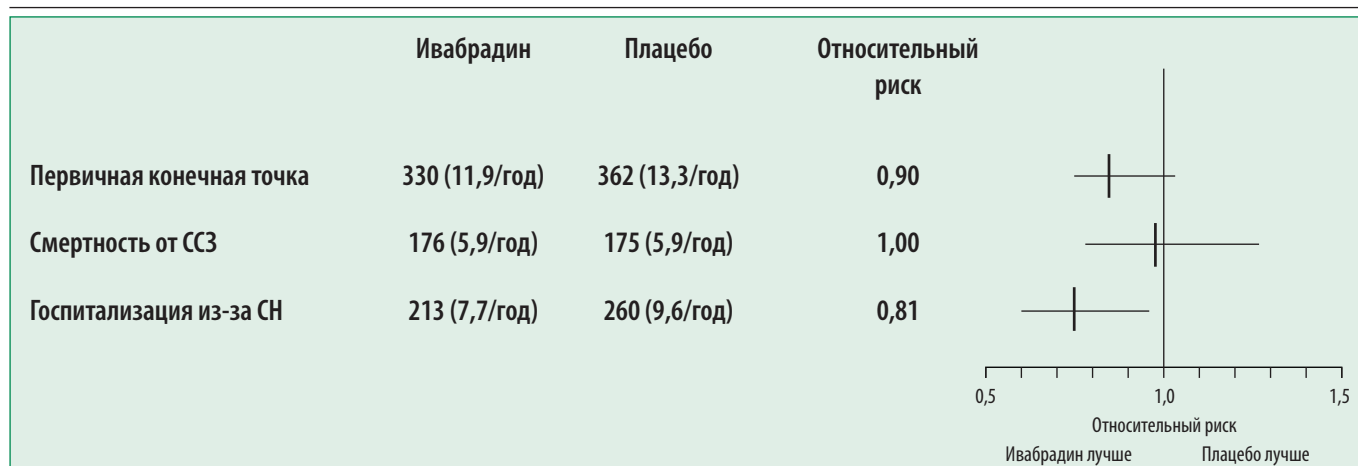


Рисунок. Результаты исследования SHIFT в подгруппе больных, получавших $\geq 50\%$ целевой дозы бета-адреноблокаторов [по 11]

запной смерти. Выраженность преимуществ, обусловленных применением ивабрадина, варьируется в зависимости от ЧСС до начала лечения. Результаты были получены при использовании ивабрадина на фоне базовой терапии, включавшей бета-адреноблокаторы (89% больных). При этом 50% от целевой дозы бета-адреноблокатора получали 56% больных, и лишь 26% пациентов получали целевую дозу. В связи с этим невозможно сделать заключение об относительной эффективности ивабрадина в отсутствие базовой терапии, включавшей бета-адреноблокаторы, а также о последствиях замены последних ивабрадином.

Необходимо подчеркнуть, что в исследовании SHIFT после корректировки результатов в зависимости от факта достижения целевой дозы бета-адреноблокаторов были получены данные, принципиально различающиеся с анализом всей выборки. В подгруппе пациентов, получавших не менее чем 50% целевой ежедневной дозы бета-адреноблокаторов, ЧСС снизилась в среднем на 15,5 (стандартное отклонение 10,7) уд/мин к 28-му дню. В данной подгруппе не был отмечен эффект ивабрадина в отношении снижения частоты первичной конечной точки (ОР 0,90; 95% ДИ 0,77–1,04; $p=0,155$), а также сердечно-сосудистой смертности. При этом на фоне приема ивабрадина отмечалось снижение числа госпитализаций вследствие ухудшения сердечной недостаточности на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,67–0,97; $p=0,021$) (рис.) [11].

Полученные нами результаты свидетельствуют также о том, что благоприятное действия ивабрадина не распространяется на какие-либо показатели смертности, а связано исключительно с предотвращением госпитализации пациентов с ХСН.

В настоящее время очевидно, что положительные эффекты ивабрадина обусловлены его избирательным влиянием на ЧСС. Тем не менее, ученые продолжают исследовать препарат на экспериментальных моделях. Полученные данные зачастую оказываются противопо-

речивыми. Так, в 2008 г Paul Milliez с соавт. продемонстрировал на крысах замедление ремоделирования и дисфункции левого желудочка (ЛЖ), значительное уменьшение степени кардиального фиброза, снижение возбудимости желудочков без существенного влияния на электрическое ремоделирование при применении ивабрадина [цитировано по 18]. В то же время, в сравнении с метопрололом ивабрадин не предотвращал дилатации ЛЖ, которая, как известно, коррелирует с плохим прогнозом, а усиливал гипертрофию миокарда ЛЖ — основной фактор риска кардиоваскулярной смерти. Кроме того, ивабрадин не предотвращал хронотропную недостаточность, не уменьшал проаритмогенную активность Na/Ca каналов [цитировано по 19].

В редакционной статье журнала Lancet в 2010 г авторы подчеркивают, что «...согласно имеющимся данным и анализам ивабрадин может уменьшить госпитализации из-за сердечной недостаточности. Может ли ивабрадин улучшить исходы при терапии сердечной недостаточности, осуществляемой оптимально, имеет ли он преимущества относительно другой терапии, особенно бета-блокаторами, остается неизвестным... Для ответа на эти вопросы требуется испытание с активным контролем ивабрадина против доказанного бета-адреноблокатора в максимально переносимых дозах, с контролем достижения целевой частоты сердечных сокращений, или исследование с добавлением [ивабрадина] больным на доказанных дозах рекомендованных бета-адреноблокаторов. Пока же на эти вопросы не будет ответа, место ивабрадина в терапии сердечной недостаточности остается неясным...» [20].

Таким образом, в настоящее время в реальную клиническую практику можно было бы рекомендовать применение ивабрадина лишь пациентам с ХСН и синусовым ритмом с ЧСС более 70 в мин, не переносящим терапию бета-адреноблокаторами, или у которых

не удастся достигнуть целевой дозы последних (комбинированная терапия бета-адреноблокатором и ивабрадином для достижения целевой ЧСС). Однако для таких рекомендаций необходимо проведение специальных рандомизированных исследований, а этих данных нет. Также, принимая во внимание механизмы действия бета-блокаторов и ивабрадина, низкую вероятность развития побочных эффектов при применении последнего, следует вновь и вновь обратить внимание на то, что общим у этих препаратов является только лишь влияние на ЧСС, что не является достаточным для рассмотрения данных препаратов как альтернативы друг другу.

В последние годы интересы исследователей все больше сфокусированы на этиловых эфирах ПНЖК. С чем это связано? Во-первых, с тем, что на фоне этих средств мы видим улучшение прогноза пациентов с ХСН. Во-вторых, с тем, что данный препарат оказывает комплексное действие, проявляющееся во влиянии как на факторы риска ХСН, так и на его клинические проявления. И, наконец, такая эффективность сочетается с превосходным профилем безопасности и переносимости, что усиливает приверженность больных к длительной терапии.

Итак, что такое п-3 ПНЖК: очередная мистификация или новое эффективное средство терапии пациентов с ХСН?

Исследование GISSI-HF показало, что длительное назначение п-3 ПНЖК (этиловые эфиры ЭПК/ДГК 90% 1,2/1) в дозе 1 г в сутки было эффективным в снижении как общей смертности (уменьшение на 9%), так и частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами. Что еще необходимо отметить при обсуждении результатов данной работы? Сразу подчеркнем, что они достигнуты у пациентов, уже получавших другие основные препараты, наблюдались во всех заранее определенных подгруппах пациентов и были подтверждены результатами анализа по протоколу. Лечение п-3 ПНЖК не сопровождалось какими-либо нежелательными эффектами среди пациентов с сердечной недостаточностью, у которых применение этих препаратов ранее столь тщательно не изучалось, что свидетельствует о безопасности данного препарата. Но нам представляется более важным остановиться на клинической характеристике выборки. Дело в том, что почти 40% рандомизированных пациентов имели ХСН III-IV ФК, а смертность в этом трайле достигала 30%. Отсюда можно сделать два вывода. Во-первых, в исследование GISSI-HF включались клинически тяжелые пациенты, прогноз которых, как уже говорилось выше, является неблагоприятным. Следовательно, снижение общей смертности на 9% является не только эффективным и впечатляющим, но и клинически важным результатом, который был достоверен во всех предварительно опре-

деленных подгруппах. Во-вторых, мы подходим к механизму действия п-3 ПНЖК. Ранее считалось, что он почти исключительно связан со стабилизацией мембран кардиомиоцитов и, следовательно, с антиаритмическим действием. Но результаты GISSI-HF заставили нас пересмотреть это, казалось бы, незыблемое мнение. Как известно, основной причиной смертности пациентов с ХСН IV ФК является не внезапная смерть, а декомпенсация основного процесса. Следовательно, уменьшение смертности в данной подгруппе могло быть связано с улучшением функциональной способности сердца. И действительно, авторы показали клинически значимое повышение ФВЛЖ на 5%. Другими словами, мы стоим на пороге понимания других механизмов благоприятных эффектов п-3 ПНЖК у пациентов с ХСН.

Блестящим подтверждением этой гипотезы служат результаты другого исследования пациентов с ХСН неишемического генеза преимущественно с II ФК. Прием п-3 ПНЖК в дозе 5 г в течение первого месяца и 2 г в течение последующих 11 месяцев привел к достоверному повышению ФВЛЖ на 10,4% и уменьшению ФК ХСН. Исследователями показано, что в основной группе у части больных ФК снижался до I, а в группе контроля — увеличивался до III. Таким образом, применение п-3 ПНЖК оказалось эффективным у пациентов с менее тяжелыми изменениями миокарда (I-II ФК) [21]. Можно предположить, что при добавлении в схему терапии п-3 ПНЖК таким больным существует больше точек приложения для осуществления обратного ремоделирования.

Все это позволило отечественным экспертам включить п-3 ПНЖК (Омакор) в список основных препаратов для лечения пациентов с ХСН. В 3-м пересмотре Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН подчеркивается, что «...применение Омакора в дозе 1 г/сут рекомендуется всем пациентам с ХСН в дополнение к основным средствам лечения...» [22].

При сравнительном анализе эффективности двух препаратов — ивабрадина и п-3 ПНЖК были получены следующие данные. Действие ивабрадина в основном проявлялось в уменьшении количества госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам и вследствие ухудшения сердечной недостаточности. При этом хотя показатели снижения абсолютного и относительного риска в группе ивабрадина были более выраженными, чем в группе п-3 ПНЖК, достоверных различий получено не было. Принципиально другие результаты были получены при изучении показателей смертности. Добавление в схему лечения п-3 ПНЖК в большей степени (статистически достоверно и клинически значимо) улучшало прогноз пациентов с ХСН вследствие влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность. При этом, количество пациентов, которых необходимо пролечить для достижения эффекта,

было достоверно ниже при использовании ПНЖК 90%.

Следует отметить, что проведение анализа с применением других критериев может представить результат совсем по-другому. Позволим предположить, что если бы в исследовании SHIFT срок наблюдения был более длительным, то различия в смертности в этих исследованиях также могли различаться (в GISSI-HF кривые смертности стали расходиться через 2 года, когда большинство больных, участвовавших в SHIFT, уже закончили исследование). Вектор таких возможных различий, конечно, предсказать чрезвычайно сложно.

Наконец, уместно упомянуть о трактовке основного результата исследования GISSI-HF, сделанного проводившими его авторами: «Простое и безопасное лечение n-3 ПНЖК может обеспечить небольшое выгодное преимущество в отношении влияния на смерт-

ность и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам у больных с сердечной недостаточностью в контексте обычной терапии» [12].

Заключение

Таким образом, требует обязательного упоминания факт того, что данный класс лекарственных препаратов (ПНЖК 90%) является одним из немногих, кто за последнее десятилетие (из широкого списка так называемых «новых» средств) доказал влияние на самую жесткую и достоверную конечную точку – общую смертность у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Место ивабрадина в лечении ХСН остается до конца не изученным.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Никулина Н.Н., Якушин С.С., Бойцов С.А., и др. Проблемы статистической регистрации смертности от ХСН в Российской Федерации. Тезисы III конгресса «Сердечная недостаточность 2008». Москва: ОССН; 2008: 53.
2. Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. Сердечная Недостаточность 2006;7(3):112–115.
3. Фомин И.В. Результаты 9-летнего наблюдения больных, включенных в эпидемиологическое исследование хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — ЭПОХА-ХСН. Тезисы III конгресса «Сердечная недостаточность 2008». Москва: ОССН; 2008: 8.
4. Cook D.J., Sackett D.L., Spitzer W. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized controlled trials in health care from the Potsdam consultation on meta-analysis. J Clin Epidemiol 1995;48:167–71.
5. Bero L., Rennie D. The Cochrane Collaboration: preparing, maintaining, and disseminating systematic reviews of the effects of health care. JAMA 1995;274:1935–8.
6. Huston P. The Cochrane Collaboration helping unravel tangled web woven by international research. Can Med Assoc J 1996;154:1389–92.
7. Sacks H.S., Berrier J., Reitman D., et al. Meta-analyses of randomized controlled trials. N Engl J Med 1987;316:450–5.
8. Sacks H.S., Reitman D., Pagano D., Kupelnick B. Meta-analysis: an update. Mt Sinai J Med 1996;63:216–24.
9. Jadad A.R., Cook D.J., Browman G. A guide to interpreting discordant systematic reviews. Can Med Assoc J 1997;156:1411–6.
10. LeLorier J., Gregoire G., Benhaddad A., et al. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. N Engl J Med 1997;337:536–42.
11. Swedberg K., Komajda M., Böhm M., et al., on behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet 2010; 376: 875–885.
12. Effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1223–30.
13. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Москва: Гэотар-Медиа; 2010.
14. Brown L. D., Cai T. T., Dasgupta A. Interval estimation for a binomial proportion. Statistical science 2001; 2: 101–133.
15. Garcia-Perez M. A. On the confidence interval for the binomial parameter. Quality and quantity 2005; 39: 467–481.
16. Wilson E. B. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. Journal of American Statistical Association 1927; 22: 209–212.
17. Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372: 817–821.
18. Drouin A, Gendron ME, Thorin E, et al. Chronic heart rate reduction by ivabradine prevents endothelial dysfunction in dyslipidaemic mice. Br J Pharmacol 2008;154:749–757.
19. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, et al. Long-term heart rate reduction induced by the selective I(f) current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. Circulation 2004;109:1674–1679.
20. Teerlink J.R. Ivabradine in heart failure—no paradigm SHIFT...yet. Lancet 2010, 376: 847–849.
21. Gheorgiade M. Omega-3 PUFAs for heart failure up LVEF, cut remodeling, in rare mechanistic study. Abstracts of the Heart Failure Society of America 14th Annual Scientific. September 12–15, 2010; San Diego, California, USA.
22. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure (third revision). Serdechnaya Nedostatochnost' 2010; 11(1): 1–57. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр). Сердечная Недостаточность 2010; 11(1): 1–57).

Поступила: 14.02.2012

Принята в печать: 11.03.2012

СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

В. А. Сулимов, Ю. В. Гаврилов*, Е. А. Окишева

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова.
119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Сердечно-легочная реанимация: новые перспективы

В. А. Сулимов, Ю. В. Гаврилов*, Е. А. Окишева

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

В настоящее время существует ряд четко сформулированных принципов проведения сердечно-легочной реанимации (СЛР), которые отражены в рекомендациях Американской ассоциации сердца (АНА) и Европейского общества кардиологов (ЕСК) 2010 г. Особенно это касается жестких правил по своевременному и правильному проведению непрямого массажа сердца, согласно которым компрессии грудной клетки должны осуществляться не менее 100 раз в мин и на глубину не менее 5 см. Поддерживать необходимые стандарты нелегко даже обученному персоналу, усталость операторов достаточно быстро приводит к снижению качества СЛР. На сегодняшний день существуют различные механические приспособления для непрямого массажа сердца, одно из которых — система LUCAS. В ряде исследований система LUCAS показала эффективность и безопасность, сравнимые с ручным непрямым массажем сердца. Конструктивные особенности прибора LUCAS не препятствуют проведению других мероприятий по поддержанию жизни — дефибрилляции, искусственной вентиляции легких. Проницаемость аппарата для рентгеновских лучей делает возможным применение системы LUCAS в катетеризационных лабораториях, если существует необходимость в проведении СЛР во время процедур. Система LUCAS может служить альтернативным пособием для проведения СЛР и может найти применение в отделениях интенсивной терапии, кроме того, ею могут быть оснащены бригады специальных экстренных служб.

Ключевые слова: сердечно-легочная реанимация, непрямо массаж сердца, система для непрямого массажа сердца LUCAS.

РФК 2012;8(2):220–225

Cardiopulmonary resuscitation: a new perspective

V. A. Sulimov, Yu. V. Gavrilov*, E. A. Okisheva

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

At the present there are principles of cardiopulmonary resuscitation (CPR) which are reflected in the recommendations of the AHA and ESC of 2010. They include strict rules on well-timed and proper closed-chest cardiac massage. According to these rules chest compressions should be repeated at least 100 times per minute at a depth of not less than 5 cm. To comply with the standards is not easy even for skilled staff, operator tiredness quickly leads to decrease in CPR quality. Various mechanical devices for closed-chest cardiac massage are used nowadays. One of them is LUCAS system.

In some studies LUCAS system showed an efficacy and safety comparable with manual closed-chest cardiac massage. Design features of the LUCAS device do not disturb other life maintaining activities — defibrillation, mechanical ventilation. The device permeability for X-rays makes possible the use of LUCAS in cath labs, if CPR is needed during the intervention procedure. LUCAS system can serve as an alternative tool for CPR. It can be used in intensive care units, as well as be at the disposal of special emergency teams.

Key words: cardiopulmonary resuscitation, closed-chest cardiac massage, LUCAS system for closed-chest cardiac massage.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):220–225

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): jurygavrilov@yandex.ru

Введение

Внезапная сердечная смерть в настоящее время остается одной из наиболее серьезных проблем кардиологии. Следует признать, что эта проблема пока еще слишком далека от своего решения. Частота возникновения внезапной сердечной смерти зависит от возраста, пола, наличия или отсутствия в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний. В США ежегодно регистрируется около 300 000 внезапных сердечных смертей в год, что составляет 1 случай на 1000 населения в год. В России от внезапной сердечной смерти также ежегодно погибает несколько сотен тысяч людей, до 2 случаев на 1000 населения [1]. Не оставляет сомнений, что неотложная помощь людям с остановкой сердца — с внезапной сердечной смертью — остается ак-

туальной проблемой не только неотложной медицины, но и терапии и кардиологии, в частности.

На рубеже XX-XXI веков мировое медицинское сообщество, ведущие реаниматологи мира пришли к выводу о необходимости улучшения результатов реанимации (оживления) больных с внезапной остановкой сердца. Несмотря на широкое внедрение современных методов реанимации в конце XX века не было получено ожидаемого существенного увеличения выживаемости пациентов. По мнению ряда экспертов это явилось следствием чрезмерного увлечения новыми фармапрепаратами, альтернативными протоколами реанимации, отсутствием четких приоритетов в протоколах оживления пациентов. Было отмечено, что в результате из-за смены приоритетов тактики оживления, время непрямого массажа сердца от общего времени проведения сердечно-легочной реанимации уменьшилось с 83% до 30-55%. Из-за этого на рубеже веков был сформирован новый взгляд на многие опубликованные ранее экспериментальные и клинические исследования. Таким образом, в 2000 и 2005 годах были произведены существенные изменения в протоколах сердечно-легочной реанимации [2-4]. Далее следовал закономерный пересмотр рекомендаций по проведению СЛР в последующие годы. Если

Сведения об авторах:

Сулимов Виталий Андреевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Гаврилов Юрий Валерьевич — к.м.н., доцент той же кафедры; врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 1 Университетской клинической больницы № 1, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Окишева Елена Андреевна — к.м.н., ассистент той же кафедры

провести обзор последних редакций американских и европейских рекомендаций по СЛР, то, несомненно, следует отметить все большее смещение акцента на своевременное и качественное проведение непрямого массажа сердца [5,6].

Непрямой массаж сердца

При том, что существуют различные подходы к проведению непрямого массажа сердца, различные альтернативные и вспомогательные варианты пособий (например, увеличение компрессий грудной клетки до 200 в мин или вспомогательные компрессии в область эпигастрия), все эксперты сходятся в необходимости проведения своевременного и качественного непрямого массажа сердца. Непрямой массаж сердца является базисом в оказании реанимационных мероприятий, как обученным медицинским персоналом, так и необученным. В контексте современных рекомендаций еще более смещен акцент в сторону непрямого массажа грудной клетки, допускается исполнение алгоритма Hands-Only (СЛР без вентиляции легких) необученным персоналом. Необходимость в искусственной вентиляции легких безоговорочно подчеркивается в случае первичной остановки дыхания (например, при утоплении или аспирации) или в случае проведения сердечно-легочной реанимации обученным персоналом. Дело в том, что необученному реаниматору проще выполнять сердечно-легочную реанимацию без вентиляции легких, при этом существенных отличий в выживаемости после остановки сердца, связанной с нарушениями функции сердца, практически нет: как в случае выполнения СЛР без вентиляции легких, так и в случае СЛР с компрессиями грудной клетки и вентиляцией легких [5,6].

Необходимо еще раз подчеркнуть, что в рекомендациях по СЛР и неотложной помощи, как в европейских, так и в американских, постоянно подчеркивается необходимость качественного выполнения непрямого массажа сердца. В современной редакции это означает, что компрессионные сжатия должны производиться с надлежащей частотой и глубиной вдавливания с полным расправлением грудной клетки после компрессий. При этом, если рекомендации АНА (2005) трактовали должную частоту компрессий грудной клетки как «около 100 в мин», то редакция 2010 г. однозначно требует «выполнять компрессионные сжатия не менее 100 в мин». Аналогичная ситуация и в отношении глубины компрессий грудной клетки при выполнении непрямого массажа сердца. Если в рекомендациях АНА 2005 г. требуемая глубина компрессий была приблизительно 4-5 см, то в рекомендациях АНА 2010 г. глубина компрессий должна быть не менее 5 см. Во всех рекомендациях последних десятилетий при выполнении непрямого массажа сердца подчеркивается необходимость

правильного расположения рук реанимирующего, которые должны располагаться на нижней трети грудины, на 2 см выше мечевидного отростка. Неправильное расположение рук может привести не только к осложнениям (перелом ребер, мечевидного отростка), но и резко снижает эффективность СЛР [5,6].

Ряд достаточно жестко сформулированных положений в последних рекомендациях АНА по проведению СЛР призваны унифицировать подходы к ней, относительно упростить алгоритмы проведения мероприятий в рамках базовой и расширенной помощи и, в конечном итоге, привести к повышению эффективности СЛР и повышению количества пациентов, выживших после остановки кровообращения. Но в то же время жесткое формулирование ряда положений по проведению СЛР влечет за собой возникновение трудностей. Не только неподготовленному реаниматору, но и подготовленному персоналу блоков интенсивной терапии, бригад скорой медицинской помощи (СМП) тяжело выдерживать жесткие современные стандарты оказания неотложной помощи. Необходимость поддерживать высокий темп компрессий грудной клетки, глубину компрессий, длительность выполняемого пособия даже при идеальной технике исполнения ведут к быстрому истощению сил человека, оказывающего это реанимационное пособие. Ряд исследований доказывают, что эффективность ручного непрямого массажа сердца может резко снижаться — часто всего через одну минуту — вследствие эффекта усталости проводящего СЛР [7,8]. Отсюда неизбежно снижается качество проводимых реанимационных мероприятий и, соответственно, снижается вероятность благоприятного исхода.

Рекомендуемая смена ролей в бригаде реаниматологов, чередование лиц, участвующих в проведении сердечно-легочной реанимации, лишь отчасти решает проблему. Зачастую неизбежна некая неразбериха, сумятица при выполнении пособия несколькими лицами. Становится обязательной роль координатора, которую должен брать на себя либо наиболее опытный член бригады реаниматологов, либо человек, первым начавший реанимационные мероприятия.

Здесь следует отметить и еще один аспект, влияющий на качество оказания неотложной помощи. С сожалением приходится признать, что уровень подготовленности выпускников медицинских ВУЗов, врачей, работников специальных служб (МЧС, полиция, пожарная охрана), общественности в целом в отношении необходимых мероприятий по поддержанию жизни невысок. Отсутствует как необходимая «внутренняя готовность» к оказанию реанимационных пособий, так и необходимый уровень теоретических и практических навыков и умений. Конечно, и это находит свое отражение в международных рекомендациях, но исходы

реанимации лучше, если реанимационное пособие все-таки оказывают (пусть и с ненадлежащим качеством), чем когда реанимацию не проводят вовсе.

Механические приспособления для проведения сердечно-легочной реанимации

В настоящее время на рынке медицинского оборудования есть ряд механических приспособлений для проведения СЛР. Необходимость широкой оснащенности дефибрилляторами не вызывает никаких сомнений, так как своевременное и правильное использование дефибрилляторов приводит к существенному повышению выживаемости после остановки сердца. Спектр предлагаемых приборов очень разнообразен, но о существовании иных механических приспособлений, помогающих в проведении качественной СЛР, известно не так много.

Между тем, существует ряд механических приспособлений, которые облегчают труд реаниматологов, поддерживают высокие современные стандарты оказания неотложной помощи и позволяют проводить механический непрямой массаж сердца,

Одной из таких систем является автоматическое устройство для сердечно-легочной реанимации ZOLL AutoPulse производства компании ZOLL (США). AutoPulse – это автоматическое устройство с питанием от аккумуляторной батареи для проведения непрямого массажа сердца за счет непрерывной компрессии грудной клетки у пациентов с внезапной остановкой кровообращения. Ритмичная, щадящая компрессия грудной клетки обеспечивается двумя большими с мягкой обивкой накладками, которые закрепляются на одном компрессионном ремне с правой и левой стороны. Компрессионный ремень крепится на штифте, который соединяется с приводным валом, расположенным на нижней поверхности платформы. Благодаря перекачиванию ремня по этому валу (с частотой 80 в мин) происходит компрессия грудной клетки. Накладки фиксируются на теле пациента при помощи застежек-липучек. Комплект для компрессии грудной клетки называется LifeBand. Применение этого устройства обеспечивает постоянные качественные компрессии, значительно улучшающие кровоснабжение сердца и головного мозга. Кроме того, AutoPulse сокращает паузы между компрессиями до абсолютного минимума. Непосредственно на месте происшествия или в движущейся машине скорой помощи пациенту можно выполнять постоянный и непрерывный массаж сердца и параллельно осуществлять все иные мероприятия экстренной помощи. Применение устройства ZOLL AutoPulse бригадами экстренных служб или персоналом отделений интенсивной терапии способно улучшить качество оказываемого пособия по СЛР, в первую очередь за счет

проведения качественного непрямого массажа сердца и за счет нивелирования эффекта усталости, что характерно для ручного непрямого массажа сердца, и что неизбежно сказывается на качестве и эффективности сердечно-легочной реанимации. В то же время, на наш взгляд, система ZOLL AutoPulse не лишена ряда недостатков. В первую очередь следует отметить недостаточно высокую частоту компрессий грудной клетки, 80 в мин, что не соответствует современным требованиям к СЛР. Кроме того, комплект LifeBand закрывает собой практически всю переднюю поверхность грудной клетки у взрослого человека, что существенно затрудняет применение наружного дефибриллятора, при том, что проведение дефибрилляции с минимальной задержкой времени является одним из базисных требований современной СЛР. Нам так же не встретились исследования по возможности, эффективности и безопасности применения системы ZOLL AutoPulse в катетеризационных лабораториях. Это нельзя отнести к существенным недостаткам прибора, однако при современном уровне интервенционных вмешательств способность автоматического приспособления для непрямого массажа сердца эффективно работать в условиях катетеризационных лабораторий, не препятствуя действиям операторов, была бы очевидным преимуществом. Тем не менее, эксплуатация системы ZOLL AutoPulse в отделениях интенсивной терапии, реанимации стационара и в автомобиле скорой медицинской помощи кажется весьма перспективной для улучшения качества проводимой СЛР и благоприятных исходов СЛР, являясь своеобразной альтернативой ручному непрямому массажу сердца, проводимому обученным персоналом.

Еще одним автоматическим приспособлением для непрямого массажа сердца является система LUCAS. Система компрессии грудной клетки LUCAS, разработанная шведской компанией Jolife AB, предназначена для обеспечения непрерывных компрессий грудной клетки с заданными постоянной частотой и глубиной компрессии, что способно привести к восстановлению спонтанного кровообращения.

LUCAS представляет собой портативную, достаточно простую в использовании систему (рис. 1), разработанную для выполнения автоматизированных компрессий грудной клетки в соответствии с международными рекомендациями по обеспечению кровообращения у пациентов с остановкой сердца.

В самом схематичном представлении система LUCAS представляет собой дугу на опорной пластине, на дуге располагается компрессор с поршнем и вакуумной присоской, который оказывает активные компрессионные и декомпрессионные движения и обеспечивает равные по длительности циклы компрессии-декомпрессии. Система LUCAS выполняет 100 компрес-



Рисунок 1. Система компрессии грудной клетки LUCAS

сий в мин, при этом глубина продавливания грудной клетки составляет 5 см. Следует отметить, что существует необходимость точного позиционирования поршня, так как его неверное размещение на грудной клетке снижает эффективность непрямого массажа сердца. Правильно позиционированный прибор LUCAS не препятствует выполнению дефибрилляции, искусственной вентиляции легких, интубации трахеи, катетеризации центральных вен и другим мероприятиям в рамках оказания базовой и расширенной медицинской помощи при остановке сердца (рис. 2).

Система LUCAS эргономична, компактна и проста в применении, может применяться независимо от того, где находится пациент: лежит на земле, на кровати или на носилках в машине скорой помощи.

Транспортировка пациента с остановкой сердца в специализированное отделение или с места происшествия в стационар нередко сопровождается вынужденными паузами в проведении СЛР, что несет в себе потенциальный риск для пациента. Система LUCAS перемещается вместе с пациентом с места происшествия в машину скорой помощи. Она продолжает выполнять непрерывные эффективные компрессии грудной клетки, что позволяет избежать снижения давления в коронарных сосудах и поддерживать адекватное кровообращение у пациента во время транспортировки. Автоматические компрессии, не требующие ручного вмешательства, исключают возникновение усталости у лиц, выполняющих СЛР, а также стрессовые повреждения, связанные с выполнением СЛР. С помощью системы LUCAS персонал, оказывающий помощь, может немедленно начать автоматический непрямой массаж сердца, стабилизировать пациента и быстро взять ситуацию под контроль. Система LUCAS исключает потребность в дополнительном персонале для выполнения СЛР, уменьшая скопление людей в месте происшествия и обеспечивая выполнение стабильных,



Рисунок 2. Расположение системы LUCAS

качественных компрессий грудной клетки. Автоматизация выполнения компрессий позволяет высвободить персонал, который может сконцентрироваться на выполнении других задач, необходимых для спасения пациента, например, на введении препаратов, проведении искусственной вентиляции или дефибрилляции. Система LUCAS обеспечивает проведение СЛР согласно существующим рекомендациям. С помощью постоянных по амплитуде, непрерывных компрессий грудной клетки возможно восстановление спонтанного кровообращения у пациента.

Доказательная база

Не вызывает сомнений сложность проведения высококачественных рандомизированных исследований у пациентов с внезапной остановкой сердца, так как осуществление подобных исследований ограничено рядом соображений как методологического, так и этического характера. Тем не менее, существует ряд исследований, подтверждающих эффективность и безопасность механического массажа сердца при помощи системы LUCAS по сравнению с ручным непрямой массажем сердца.

В двухцентровом рандомизированном пилотном исследовании СЛР с помощью системы LUCASTM1 (V1) по сравнению с ручной СЛР у пациентов с внебольничной остановкой сердца, проведенном Rubertsson S. и соавт., не было выявлено значимых различий в частоте восстановления самостоятельного кровообращения [30 (43,5%) и 22 (31,9%) пациента соответственно; $p=0,22$], в количестве пациентов, госпитализированных живыми [18 (26,1%) и 15 (21,7%) пациентов соответственно; $p=0,69$], а также в числе пациентов, выписанных из больницы живыми [6 (8,7%) и 7 (10,1%) пациента соответственно; $p>0,05$]. Была отмечена тенденция к увеличению ранней выживаемости при использовании LUCAS [9].

В публикации Maule Y. описывается начало применения и первые результаты использования устройства LUCASTM1 (V1) в университетской больнице в Бругманне (Бельгия). Были проанализированы данные, полученные при проведении СЛР с помощью LUCAS (n=123) и ручной СЛР (n=27) 150 последовательным пациентам с внебольничной остановкой сердца. Частота восстановления спонтанного кровообращения при использовании LUCAS (57,7%) была более чем в 2 раза выше, чем в группе ручной СЛР (25,9%). В дополнение к этому устройство LUCAS предоставляло возможность транспортировать пациента на фоне эффективной СЛР и сконцентрировать внимание реаниматоров на других проблемах, связанных со спасением жизни [10].

Кластер-контролируемое пилотное исследование, проведенное в Швеции Axelsson C. и соавт., (n=128) показало, что при выполнении СЛР с помощью LUCASTM1 (V1) по сравнению с ручной СЛР во внебольничных условиях восстановление самостоятельного кровообращения (в обеих группах 51%), число больных, госпитализированных живыми (38% в группе LUCAS и 37% в группе ручной СЛР; $p>0,05$), число больных, выписанных живыми (8% и 10%; $p>0,05$), в обеих группах значимо не различались [11].

Ряд других авторов также сообщают об эффективности применения системы LUCAS для непрямого массажа сердца, в публикациях отмечается отсутствие серьезных осложнений, связанных с использованием системы LUCAS, подчеркивается удобство в применении, возможность «высвободить еще одну пару рук во время этапов мероприятий по поддержанию жизни» [12-14].

Интересен опыт применения системы непрямого массажа сердца LUCAS в катетеризационных лабораториях. Обнадеживающие результаты получены Wagner H. и соавт. В ретроспективном исследовании, проведенном этой группой, оценивалось применения LUCAS 1 (V1 и V2) в течение более чем 5 лет у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), доставленных в катетеризационную лабораторию живыми, но потребовавших длительной реанимации с помощью LUCAS на фоне продолжающегося коронарного вмешательства. СЛР с помощью LUCAS потребовалась 33 из 3 058 пациентов со ИМпST; частота длительной реанимации в катетеризационной лаборатории составила 10,8 на 1000 процедур при ИМпST. СЛР с помощью LUCAS потребовалась ещё 10 пациентам: 7 с инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST, 2 при плановом чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) и 1 с тампонадой. Всего за пять лет СЛР с помощью LUCAS проводилась у 43 пациентов. Из них 12 пациентов было выписано из больницы, 11 — с хорошим неврологическим исходом. Выживаемость в этой группе пациентов высокого риска, таким образом, составила при-

мерно 25%. У 65% пациентов исходным видом остановки кровообращения была электро-механическая диссоциация. Устройство LUCAS позволяло проводить рентгеноскопию в большинстве проекций, за исключением прямой переднезадней проекции. К счастью, доступные проекции почти всегда были предпочтительными даже без LUCAS [15].

В ряде других сообщений отмечается возможность эффективного использования системы LUCAS в катетеризационных лабораториях. Авторами отмечается ряд преимуществ системы непрямого массажа сердца LUCAS перед традиционным ручным непрямым массажем сердца при проведении СЛР в условиях катетеризационной лаборатории. Система LUCAS позволяет продолжать процедуру, обеспечивая непрерывные компрессии грудной клетки, а, следовательно — кровообращение и поступление кислорода к жизненно важным органам. Система LUCAS позволяет поддерживать кровообращение при одновременном выполнении ЧКВ и катетеризации. Медицинский персонал может выполнять процедуры катетеризации без ущерба для выполнения компрессий, что позволяет снизить стресс и облегчить принятие решений. Система LUCAS прозрачна для рентгеновского излучения (за исключением кожуха и поршня), что позволяет выполнять рентгеноскопию в большинстве проекций без удаления системы LUCAS. При установленной пациенту системе LUCAS возможно выполнение рентгеноскопии в одной плоскости в следующих проекциях: левой передней косой — краниальной/каудальной косой; правой передней косой — краниальной/каудальной косой; прямой каудальной; прямой латеральной и прямой краниальной. Система LUCAS устраняет необходимость проведения СЛР персоналом в области действия рентгеновских лучей [16].

В целом ряде публикаций подчеркивается безопасность применения системы LUCAS для непрямого массажа сердца при проведении сердечно-легочной реанимации [17-19]. В исследовании, выполненном Smekal D. и соавт., получены результаты, которые позволили сделать вывод, что использование системы LUCAS сопряжено с таким же числом и видом повреждений, что и применение ручной СЛР (проспективное контролируемое исследование 85 пациентов, не выживших после остановки сердца). У большинства пациентов развилась догоспитальная остановка сердца. Пациенты были рандомизированы в группы СЛР с помощью LUCASTM1 (V1) (n=38) и ручной СЛР (n=47). Все пациентам в течение нескольких минут до рандомизации проводилась ручная СЛР. Вскрытие не выявило повреждений у 42,1% пациентов в группе LUCAS и у 55,3% пациентов в группе ручной СЛР ($p=0,28$). Частота и виды повреждений вследствие СЛР в различных

группах различались незначимо, ни одно из повреждений вследствие СЛР не было расценено как опасное для жизни. Множественные переломы рёбер (более трёх) были выявлены у 17/38 (44,7%) пациентов в группе LUCAS и у 13/47 (27,7%) пациентов в группе ручной СЛР ($p=0,12$). Переломы грудины определялись у 29,0% пациентов в группе LUCAS и у 21,3% пациентов в группе ручной СЛР ($p=0,46$) [17].

Заключение

Обобщая опубликованные данные, следует заключить, что система LUCAS для непрямого массажа сердца представляет собой устройство, позволяющее выполнять эффективный непрямой массаж сердца во время проведения сердечно-легочной реанимации, соответствующий современным методологическим указаниям по СЛР. При этом применение системы LUCAS не менее безопасно, чем ручной непрямой массаж сердца. Использование системы LUCAS позволяет избежать травматизма у медицинского персонала, участвующего в проведении СЛР, бережёт силы врачей, позволяя организованно осуществлять дальнейший комплекс мероприятий по оживлению, ограждает персонал от воз-

можного избыточного воздействия рентгеновского излучения в катетеризационных лабораториях, не препятствуя действиям врачей, выполняющих ЧКВ.

В настоящее время система компрессии грудной клетки LUCAS, наверное, не может заменить собой квалифицированного врача-реаниматолога, но то, что наличие подобной системы может являться альтернативной, дополнительной возможностью для проведения качественного непрямого массажа сердца, вызывает мало сомнений.

На наш взгляд, применение системы LUCAS эффективно в отделениях реанимации, в катетеризационных лабораториях, также и экстренными службами (СМП, МЧС, полиция, пожарные), что в конечном итоге должно позволить проводить необходимые мероприятия для поддержания жизни с высокой интенсивностью, эффективностью и без ущерба как качеству проводимых мероприятий, так и здоровью и физическому состоянию пациентов.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Sulimov VA. Sudden cardiac death. Moscow: Borges, 2004. Russian (Сулимов В.А. Внезапная сердечная смерть. Москва: Боргес; 2004).
2. Chamberlain D., Handley A., Colquhoun. Time of change. Resuscitation 2003;58(3):237–249.
3. European Resuscitation Council Guidelines for resuscitation 2005. Resuscitation 2005;67 (S1):7–86.
4. Wik L. Rediscovering the importance of chest compressions to improve the outcome from cardiac arrest. Resuscitation 2003; 58 (3): 267–271.
5. Nolana JP, Soarb J, Zidemanc DA, et al., on behalf of the ERC Guidelines Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. Resuscitation 2010;81:1219–1276.
6. Field JM, Hazinski MF, Sayre MR et al. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science Part 1: Executive Summary. Circulation 2010;122:S640–S656.
7. Ochoa FJ, Ramalle-Gymara E, Lisa V, Saralegui I. The effect of rescuer fatigue on the quality of chest compressions. Resuscitation 1998; 37: 149–52.
8. Hightower D, Thomas S, Stone C, et al. Decay in quality of closed-chest compressions over time. Annals of Emergency Medicine 1995; 26: 300–303.
9. Rubertsson S, Huzevka T, Smekal D, Johansson J. Early Survival After Cardiac Arrest In A Pilot Study Using The LUCAS Device Compared To Manual Chest Compressions During CPR. Circulation 2007;116: II 386 (Abstract 1813).
10. Maule Y. L'assistancecardiaqueexterne: nouvelle approche dans la RCP. Urgences&Accueil 2007 (7); 29:4–7.
11. Axelsson C, Nestin J, Svensson L, Axelsson Å, Herlitz J. Clinical consequences of the introduction of mechanical chest compression in the EMS system for treatment of out-of-hospital cardiac arrest – A pilot study. Resuscitation 2006;71:47–55.
12. Verstraete S, De Knock J, Müller N, et al. Does the use of LUCAS influence survival for in-hospital cardiac arrest patients? ERC congress 2008; 22.05.2008–25.05.2008, Ghent, Belgium. Poster 240 (on file at Jolife).
13. Bonnermeier H, Olivecrona G, Simonis G, et al. Automated continuous chest compression for in-hospital cardiopulmonary resuscitation of patients with pulseless electrical activity: A report of five cases. International Journal of Cardiology 2009;136(2):e39–50.
14. Bonnermeier H, Olivecrona G K. The decisive role of effective continuous chest compression for in-hospital resuscitation of pulseless electrical activity. Resuscitation 2008; 77S: S7–S8 (AS–019).
15. Wagner H, Terkelsen, CJ, Friberg H, et al. Cardiac arrest in the catheterization laboratory: A 5-year experience of using mechanical chest compression to facilitate PCI during prolonged resuscitation efforts. Resuscitation 2010;81:383–387.
16. Larsen AI, Hjørnevik AS, Ellingsen CL, Nilsen DWT. Cardiac arrest with continuous mechanical chest compression during PCI: A report on the use of the LUCAS device. Resuscitation 2007;75(3):454–459.
17. Smekal D, Johansson J, Huzevka T, Rubertsson S. No difference in autopsy detected injuries in cardiac arrest patients treated with manual chest compressions compared with mechanical compressions with the LUCAS device – A pilot study. Resuscitation 2009; 80: 1104–1107.
18. Menzies D, Barton D, Darcy C, Nolan N. Does the LUCAS device increase trauma during CPR. Resuscitation 2008;77S: S13(AS–034).
19. Bonnermeier H, Gerling I, Barantke M, Schunkert H. Necropsy findings of non-survivors of CPR after mechanical and conventional chest compression. ERC congress 2008; 22.05.2008–25.05.2008, Ghent, Belgium. Poster 470 (on file at Jolife).

Поступила 11.04.2012
Принята в печать 13.04.2012

СОВРЕМЕННЫЕ МИШЕНИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ. ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЧАСТЬ 2

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 2

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 продолжают 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-ого и 2-ого типов, нейтральная эндопептидаза, альдостерон-синтаза, реналаза, эндотелиновые рецепторы, (про)рениновые рецепторы, вакцины против компонентов РААС. Данная статья посвящена новым средствам и подходам к антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипотензивные препараты, фармакологические мишени, клинические исследования.

РФК 2012;8(2):226–232

Current target of antihypertensive therapy. Data from clinical trials. Part 2

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(2):226–232

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): vpopov@css-rzd.ru

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 антигипертензивному препарату, идет непрерывно. Помимо рассмотренных в предыдущей статье [1] агонистов ангиотензиновых AT₂-рецепторов, антагонистов эндотелиновых рецепторов, антагонистов альдостерона и ренина, изучаются и другие перспективные направления антигипертензивной терапии.

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

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Нейтральная эндопептидаза (НЭП), как и АПФ (или кининаза II) — фермент, относящийся к классу металлопротеаз. Нейтральная эндопептидаза участвует в инактивации предсердного и других натрийуретических пептидов, а также брадикинина и нейрокинина А и участвует в метаболизме ангиотензина (АТ) II (рис. 1).

НЭП расщепляет сосудосуживающие (АТ I и II, эндотелин) и сосудорасширяющие (натрийуретические пептиды и кинины) вещества.

Ингибиторы нейтральной эндопептидазы создавались для того, чтобы предотвратить инактивацию предсердного натрийуретического пептида и тем самым потенцировать натрийуретическое и сосудорасширяющее действие этого эндогенного фактора у больных с сердечной недостаточностью (СН) и артериальной гипертензией (АГ). Были синтезированы ингибиторы нейтральной эндопептидазы, влияющие также на ангиотензин-превращающий (АПФ) и эндотелин-превраща-

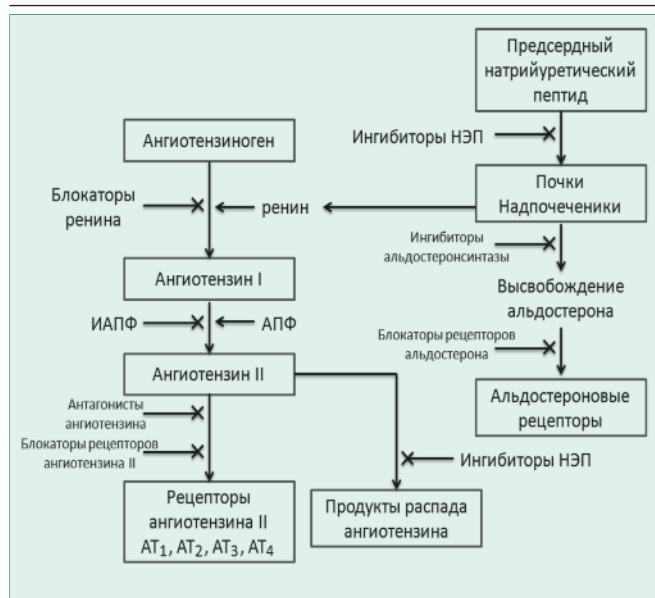


Рис. 1. Ренин-ангиотензиновая система и точки приложения ингибиторов ренина, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II, антагонистов ангиотензина, блокаторов альдостероновых рецепторов, ингибиторы нейтральной эндопептидазы (НЭП), ингибиторы альдостеронсинтазы

щающий (ЭПФ) ферменты: комбинированный двойной (АПФ/НЭП или НЭП/ЭПФ), а также тройной (АПФ/НЭП/ЭПФ) (табл. 1).

Гетероциклический дипептид омапатрилат (Vanlev®; Bristol-Myers Squibb Company, США) ингибирует одновременно АПФ и НЭП. Омапатрилат активирует большое количество эндогенных сосудорасширяющих пептидов, включая предсердный натрийуретический пептид, брадикинин и адреномедулин, и подавляет образование АТ II.

У крыс со спонтанной АГ омапатрилат вызывал выраженный и стойкий гипотензивный эффект. В экспериментальных моделях ИМ омапатрилат эффективнее, нежели ингибиторы АПФ (ИАПФ), улучшал насосную функцию сердца, снижал частоту развития желудочковых аритмий, препятствовал ремоделированию ЛЖ и повышал выживаемость. В сравнительных клинических исследованиях омапатрилат показал свою клиническую эффективность при лечении больных АГ [2].

Таблица 1. Ингибиторы нейтральной эндопептидазы

Вещество	Механизм действия	Компания-разработчик
Омапатрилат	Ингибитор АПФ и НЭП	Bristol-Myers Squibb Company
Илепатрил (Ave-7688)	Ингибитор АПФ и НЭП	Sanofi-Aventis
VNP489	Комбинированный: блокатор AT ₁ -Р и ингибитор НЭП	Novartis Pharmaceuticals
LCZ696	Комбинированный: блокатор AT ₁ -Р и ингибитор НЭП	Novartis Pharmaceuticals
Даглурил	Комбинированный: блокатор AT ₁ -Р и ингибитор НЭП	Solvay

Частота нежелательных явлений, зарегистрированных в клинических исследованиях, таких, как головная боль, гипотензия и головокружение, по результатам контролируемых исследований составила от 1,1% до 9,7%. Также были отмечены случаи возникновения потенциально опасного для жизни ангионевротического отека.

Предварительные результаты исследований OVERTURE (Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events) и OCTAVE (Omapatrilat Cardiovascular Treatment Assessment vs Enalapril) показали, что омапатрилат не имеет преимуществ перед эналаприлом при лечении пациентов как с СН, так и с АГ. В то же время частота развития ангионевротического отека в группе омапатрилата была достоверно выше. В исследовании OCTAVE частота возникновения ангионевротического отека в группе омапатрилата в три раза превосходила таковую в группе ИАПФ (2,17% и 0,68%), а в исследовании OVERTURE в группе омапатрилата в 2 раза чаще возникал ангионевротический отек (24 случая; 0,8%). Sanofi-Aventis (Франция) разрабатывает новый гипотензивный препарат AVE-7688 (илепатрил), ингибитор АПФ и нейтральной эндопептидазы для лечения АГ и диабетической нефропатии. Предварительные результаты исследования RAVEL-1 (AVE7688 in Patients With Mild to Moderate Blood Pressure, II/III фаза) показали значительное и дозозависимое снижение АД при применении илепатрила [3].

Опубликованы положительные результаты клинического исследования LCZ696 (Novartis Pharmaceuticals, Швейцария) — блокатора ангиотензиновых рецепторов и ингибитора эндопептидазы в лечении АГ. LCZ696 хорошо переносился, не было выявлено ни одного случая ангионевротического отека [4].

Тройные ингибиторы АПФ/НЭП/ЭПФ находятся на различных этапах доклинических исследований.

Ингибиторы НЭП представляют собой новую стратегию для лечения АГ. В то же время, серьезные нежелательные реакции при приеме ингибиторов нейтральных эндопептидаз могут повлиять на перспективы их активного клинического использования.

Будущее ингибиторов эндопептидаз будет зависеть от тщательной оценки соотношения риск/польза путём создания препаратов, которые в меньшей степени будут вызывать ангионевротический отек, или вы-

деления пациентов высокого риска, для которых будет доказана необходимость и преимущество данной терапии.

Вакцинация в лечении артериальной гипертензии

Успешность антигипертензивной терапии часто ограничивается из-за низкой комплаентности больных и побочных эффектов фармакотерапии (в течение 3 лет после начала лечения более 55% пациентов прекращают приём антигипертензивных препаратов или лечатся нерегулярно) [5].

Иммунизация против основных элементов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и, в частности, АТ I и II теоретически может значительно повысить комплаентность.

Идея вакцинации против РААС впервые была озвучена в 1950-е годы, однако исследования были прекращены из-за серьёзных побочных эффектов. Концепция вновь возродилась только в 2000-е годы, когда были получены положительные результаты доклинических и клинических исследований двух вакцин к ангиотензину [6-8]. Проводилась иммунизация против АТ I (вакцина PMD-3117) и АТ II (вакцина CYT006-AngQb; Cytos Biotechnology, Швейцария) [9]. Вакцина PMD3117 (Protherics Molecular Design Ltd., Великобритания) не оказывала достоверного эффекта на уровень АД на этапах клинических исследований, в то время как CYT006-AngQb в ходе доклинических и клинических испытаний показала хорошие результаты [8-10].

Были проведены рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности конъюгированной вакцины CYT006-AngQb, состоящей из АТ II, химически связанного с рекомбинантными вирусоподобными частицами. У всех пациентов из группы активного лечения отмечены высокие титры антител IgG к АТ II уже после первой инъекции, которые еще более возросли после второй инъекции.

Результаты, полученные в ходе клинических исследований CYT006-AngQb, свидетельствуют о безопасности и хорошей переносимости вакцины, а также о возможности достижения достаточно высоких титров специфических антител к АТ II, что сопровождается достоверным снижением АД, особенно в ранние утренние часы [2, 8].

Если вакцинация в лечении АГ, в конечном счёте, окажется безопасной и эффективной, она сможет значительно облегчить задачу надёжного и длительного контроля АД, особенно у больных с низкой приверженностью к лечению. Чтобы продемонстрировать эффективность и безопасность антител против АТ у больных с АГ [11], для подтверждения данной гипотезы нужны более крупные исследования.

Результаты биотерапии АГ являются многообещающими, и вакцинация, как метод лечения АГ, имеет перспективы внедрения в широкую клиническую практику.

Прогестины

В последние десятилетия получены экспериментальные и клинические данные о роли женских половых гормонов в регуляции АД. Установлено, что риск развития АГ у женщин в постменопаузе в 2,2 раза выше, чем в пременопаузе [12].

Существует ряд предпосылок к развитию (или прогрессированию) АГ после наступления менопаузы: дисфункция эндотелия, избыточная масса тела, повышение активности симпатической нервной системы, активация РААС. В какой-то степени повышение АД в постменопаузе обусловлено дисбалансом половых гормонов: наступление менопаузы характеризуется резким снижением уровней эстрогенов и прогестерона, а также относительным избытком андрогенов [13].

В то же время согласно данным эпидемиологических исследований Women Health Initiative (WHI) у женщин в постменопаузе, получавших гормонозаместительную терапию эстрогеном и прогестероном, возрастал риск сердечно-сосудистых заболеваний [14], что привело к ограничению ее использования.

Для гормональной терапии в настоящее время появились альтернативные прогестины. Новый прогестин, являющийся производным 17- α спиронолактона — блокатора альдостероновых рецепторов, дроспиренон Angeliq (Drospirenone/17 β -estradiol, BAY86-4891; Bayer Schering Pharma AG, Германия) используется в качестве контрацептива и для гормонозаместительной терапии в постменопаузе. С кардиологической точки зрения этот препарат интересен в связи со способностью взаимодействовать с минералокортикоидными рецепторами и РААС. Препарат противопоказан при острой и тяжёлой хронической почечной недостаточности [15].

Оценка эффективности и безопасности дроспиренона для лечения АГ была подтверждена в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях у женщин в постменопаузе, страдающих АГ лёгкой и средней степени тяжести. Показано, что гормональная терапия дроспиреноном у женщин в постменопаузе не только положительно влияет на климактерические симптомы, но также обеспечивает дополнительное снижение АД. Препарат хорошо переносился, побочные эффекты возникли у 6,9% пациенток. Головокружение возникло у 4% женщин, принимавших препарат, в сравнении с 2% у тех, кто принимал плацебо. В исследованиях не наблюдалось случаев гиперкалиемии [16, 17].

Маловероятно, что прогестины могут быть рекомендованы для монотерапии АГ у пациенток в по-

стменопаузе. Однако, в том случае, если женщина нуждается в заместительной гормональной терапии, выбор подходящего гестагена может помочь не только в контроле симптомов климактерия, но и в обеспечении контроля артериального давления при возможном снижении потребности в других антигипертензивных средствах.

Реналаза

Реналаза — пептид, синтезируемый почками, который был открыт в результате исследований неизвестных сигнальных белков, способных воздействовать на функцию сердечно-сосудистой системы. Исследования реналазы показали, что этот фермент, относящийся к группе аминоксидаз, циркулирует в крови и разрушает катехоламины [18]. Плазматическая активность данного фермента выявлена только в условиях стимуляции синтеза или при инфузии катехоламинов [19]. Несмотря на то, что фермент вырабатывается в сердце, скелетных мышцах, печени — основным источником реналазы являются почки. Об этом свидетельствует отсутствие компенсаторного увеличения концентрации фермента при терминальной почечной недостаточности [18, 19]. Результаты исследований показывают, что увеличение концентрации реналазы способно снижать АД у больных с АГ, связанной с дефицитом этого фермента [20].

Рекомбинантная реналаза оказывает дозозависимое снижение АД. Однако, необходимы дальнейшие доклинические и клинические исследования для подтверждения её клинической эффективности и безопасности.

Другие возможные мишени и направления разработки антигипертензивных средств

В настоящее время с целью поиска новых возможных мишеней антигипертензивной терапии (табл. 2) активно изучаются лекарственные средства из группы донаторов оксида азота. LA-419 (Lacer SA, Испания) — аналог изосорбида мононитрата, содержащий тиоловую

группу. Уникальные свойства данного препарата, выявленные в ходе доклинических исследований, открывают перспективы оценки его клинической эффективности в лечении хронической ишемической болезни сердца, АГ, глаукомы и т.д. Исследования у животных показали, что новый донатор оксида азота LA419 уменьшает гипертрофию миокарда, не влияя на системное кровообращение, а также уменьшает периваскулярный фиброз и фиброз миокарда [21].

Предложены лекарственные средства, стимулирующие активность цитозольной (растворимой) гуанилатциклазы (sGC), независимо от оксида азота. В частности, разработаны и продолжают изучаться BAY 41–2272, BAY 41–8543 (Bayer Schering Pharma AG, Германия), под действием которых происходит стабилизация активной конформации sGC и снижается активность фосфодиэстеразы [22, 23].

BAY 58–2667 (Bayer Schering Pharma AG, Германия) имеет схожий гемодинамический профиль с органическими нитратами и снижает преднагрузку и постнагрузку на миокард у пациентов с острой СН [24]. В настоящее время BAY 58–2667 находится на II фазе клинических испытаний.

PL3994 — агонист рецепторов натрийуретического пептида (Palatin Technologies, США) находится на этапе клинических исследований по оценке эффективности и безопасности в сравнении с плацебо у больных с контролируемой АГ. PS433540 (Ligand Pharmaceuticals, США) — комбинированный антагонист АТ₁ и ЭТ₁-рецепторов (DARA compounds), разрабатываемый для лечения АГ и диабетической нефропатии. Доклинические и первые клинические данные (исследования IIa фазы) свидетельствуют об эффективной одновременной блокаде PS433540 АТ₁ и ЭТ₁-рецепторов. В исследовании MAD было показано, что у здоровых добровольцев PS433540 достоверно увеличивал плазменную активность ренина, а также снижал САД и ДАД.

AR9281 — ингибитор растворимой эпоксидгидролазы (s-EH Inhibitor; Arete Therapeutics, США). В исследовании II фазы показана возможность AR9281 благотворно влиять как на метаболизм глюкозы, так и АД

Таблица 2. Другие новые антигипертензивные лекарственные средства

Вещество	Механизм действия	Компания-разработчик
Тадалафил	Ингибитор 5-фосфодиэстеразы	Eli Lilly
PS433540	Комбинированный блокатор АТ ₁ -рецепторов и ЭТ-рецепторов	Ligand Pharmaceuticals
PL3994	Агонист рецепторов натрийуретического пептида	Palatin Technologies
ТС-5214	Блокатор никотиновых рецепторов	Targacept, Inc
Напроксинод	Донатор оксида азота, ингибирующий циклооксигеназу	NicOx
LA419	Донатор оксида азота	Lácer, S.A.,
BAY 41–2272, BAY 41–8543	Стимулятор активности цитозольной (растворимой) гуанилатциклазы (sGC)	Bayer Schering Pharma AG
AR9281	Ингибитор растворимой эпоксидгидролазы	Arete Therapeutics
NCX-899	Ингибирующий АПФ донатор оксида азота	Merck and NicOx

у больных АГ в сочетании с нарушенной толерантностью к глюкозе. AR9281 участвует в метаболизме арахидоновой кислоты и обладает противовоспалительными свойствами, а также может быть использован для коррекции метаболических нарушений. Потенциальными показаниями для AR9281 являются АГ, сахарный диабет. В настоящее время проводится клиническое исследование AR9281 IIa фазы, которое включает 150 пациентов с преддиабетом и нарушенной толерантностью к глюкозе на фоне избыточной массы тела и АГ. Конечными точками исследования являются безопасность и переносимость препарата, динамика АД, уровень глюкозы и липидный профиль [25].

Ингибирующие циклооксигеназу донаторы оксида азота — новый класс нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). На сегодняшний день наиболее изученным препаратом является напроксен (NcOx, Франция), эффективность и безопасность которого оценивались в различных клинических исследованиях. Считается, что высвобождение оксида азота под влиянием нитро-НПВС может снижать сосудистый тонус и АД, позволит снизить частоту побочных эффектов, связанную с длительным приёмом традиционных НПВС [26].

NCX-899 — ингибирующий АПФ донатор оксида азота (NO-высвобождающий эналаприл) производства Merck (США) и NcOx (Франция). NCX-899 достоверно улучшал функцию миокарда левого желудочка при СН у хомяков по сравнению с эналаприлом. Предполагается, что препарат будет также эффективен и при лечении АГ.

Блокатор никотиновых рецепторов TC-5214 (Targacept Inc., США). Предполагается, что препараты с данным механизмом действия будут эффективны в лечении резистентной АГ. AstraZeneca и Targacept начали клиническое исследование IIb фазы TC-5214 в качестве средства монотерапии для пациентов с депрессией, у которых начальное лечение антидепрессантами оказалось неэффективным. Данное исследование дополняет программу исследований III фазы RENAISSANCE, в ходе которой TC-5214 изучается в качестве дополнительного лечения больных с депрессией. Одновременно разработчиком также начаты клинические исследования II фазы TC-5214 у больных с резистентной АГ.

Ингибиторы фосфодиэстеразы, которые активно используют для лечения лёгочной гипертензии, изучаются и в направлении терапии АГ [27]. Препараты данной группы предотвращают развитие артериальной гипертензии и повреждение органов-мишеней, повышают выживаемость в моделях на животных [28–30].

Ингибиторы протеинкиназы (Rho-kinase inhibitors; HA-1077 [Fasudil], H-1152 и Y-27632) являются перспективными для исследования их в качестве лекарст-

венных средств для лечения лёгочной гипертензии, АГ и ИБС.

Другой стратегией в лечении АГ является включение в терапию гормона мелатонина, вырабатываемого эпифизом. Изучены влияния экзогенного мелатонина на показатели гемодинамики и хроноструктуру АГ II стадии у больных пожилого возраста. Авторами показано усиление эффективности терапии АГ у пожилых больных в случае сочетания стандартных гипотензивных средств с мелатонином (3–6 мг/сут.) по сравнению с монотерапией стандартными антигипертензивными средствами [31–33].

Фармакогенетика артериальной гипертензии

Применительно к фармакотерапии АГ фармакогенетика призвана решить три основные задачи: поиск оптимального препарата для конкретного пациента, определение необходимой и достаточной его дозы и предотвращение побочных эффектов путём анализа индивидуального набора генов, участвующих как в реализации механизма действия антигипертензивных средств, так и в их метаболизме.

Целевые уровни АД достигаются не более чем у 30% больных АГ, получающих антигипертензивную терапию. В последнее время появляется все больше данных о том, что причиной этого являются не только такие факторы, как приверженность лечению и организация медицинской помощи, но в значительной степени и индивидуальные особенности организма, определяющие фармакокинетические и фармакодинамические особенности действия антигипертензивных препаратов у конкретного больного. Это обстоятельство, к сожалению, не учитывают в обычной клинической практике. В то же время показано, что отклонения от средних фармакокинетических и фармакодинамических характеристик лекарств у разных больных могут быть значительны и обусловлены индивидуальными свойствами лекарственных мишеней или ферментов, ответственных за транспорт, а также метаболизм лекарств у конкретного пациента [34].

Показано, что регуляция артериального давления на 30–60% генетически детерминирована и имеет достоверную связь с несколькими областями хромосом. К сожалению, до настоящего времени не обнаружено «одного гена», эксклюзивно связанного с данным «комплексным» заболеванием. В то же время, фармакогенетические исследования РААС показали, что у больных АГ с 1166 CC генотипом гена ATR 1 можно ожидать лучшего клинического эффекта от раннего назначения спиронолактона, чем от ИАПФ.

Результаты фармакогенетических исследований при АГ противоречивы. В рамках исследования ALLHAT проводилось подисследование GenHAT (GENetics of Hy-

pertension-Associated Treatment) — крупнейшее фармакогенетическое исследование, целью которого было определить, влияют ли генетические факторы на эффективность гипотензивной терапии. Данные генотипирования получены почти от 40000 человек. Исследователи не выявили свидетельств в поддержку гипотезы, согласно которой генотип ACE I/D влияет на гипотензивный ответ артериального давления на ИАПФ [35].

В исследовании Chinese Community-Based Comprehensive Prevention and Control of Hypertension Project изучали влияние генетических факторов на динамику АД в ответ на антигипертензивную терапию ИАПФ. Выявлена достоверная связь снижения диастолического АД под влиянием бенazeprila у пациентов с определенным генетическим полиморфизмом [36].

В настоящее время продолжают несколько крупных фармакогенетических исследований по поиску генетических детерминант гипотензивных эффектов ИАПФ, тиазидных диуретиков и бета-адреноблокаторов.

Фармакогенетическое подисследование PERGENE (PERindopril GENetic association study), проводящееся в рамках исследования EUROPA. PERGENE, является уникальным в области фармакогенетических исследований из-за большого размера выборки, а также наличия обширных и точных фенотипических данных. Цель исследования PERGENE заключается в оценке клинического эффекта периндоприла у больных со стабильной стенокардией в зависимости от генетического полиморфизма.

Изучается гипотеза, что генетический полиморфизм в РААС, брадикинин-калликреин-кининовой системах может влиять на эффективность терапии ингибиторами АПФ у пациентов со стабильной стенокардией [37].

В исследовании PEAR изучаются генетические детерминанты гипотензивной эффективности и нежелательных эффектов тиазидных диуретиков и бета-адреноблокаторов.

Заключение

Для лечения АГ широко применяются различные классы антигипертензивных средств, но, несмотря на это, у большого числа больных не удаётся достичь или удержать целевые уровни АД по ряду причин: из-за индивидуальной неэффективности лечения, развития резистентности, низкой приверженности к лечению самим пациентом. Это послужило поводом для синтеза и клинических исследований принципиально новых лекарственных веществ, влияющих на различные звенья патогенеза АГ. Большинство современных зарегистрированных эффективных гипотензивных препаратов, а также будущие лекарственные средства для лечения АГ, в той или иной степени связаны с подавлением активности РААС. Новыми мишенями антигипертензивной терапии являются: АТ₁ и АТ₂-рецепторы АТ II, рецепторы эндотелина, нейтральная эндопептидаза, альдостерон-синтаза, реналаза, прорениновые рецепторы, а также создание вакцин против компонентов РААС. Создание гибридных молекул, фиксированных комбинаций существующих гипотензивных препаратов, вероятно, будут преобладать в ближайшие годы в планах научных разработок фармацевтических и биотехнологических компаний.

Если положительные результаты оценки клинической эффективности, безопасности и прогностической значимости лекарственных средств, описанных выше, найдут подтверждение в ходе продолжающихся клинических исследований, в нашем распоряжении появятся новые возможности эффективной гипотензивной терапии.

Литература

- Popov V.V., Bulanova N.A., Ivanov G.G. Current target of antihypertensive therapy. Data from clinical trials. Part 1. Rational Pharmacother Card 2012; 8(1):88–94. Russian (Попов В.В., Буланова Н.А., Иванов Г.Г. Современные мишени антигипертензивной терапии. Данные клинических исследований. Часть 1. РФК 2012; 8(1): 88–94).
- Paulis L, Unger T. Novel therapeutic targets for hypertension. Nat Rev Cardiol 2010; 7: 431–41.
- Tabrizchi R. Ilapril (AVE-7688), a vasopeptidase inhibitor for the treatment of hypertension. Curr Opin Investig Drugs 2008; 9(3): 301–9.
- Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. Lancet 2010; 10(375): 1255–66.
- Perreault S, Lamarque D, Blais L, et al. Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension. Ann Pharmacother 2005; 39(9): 1401–1408.
- Brown MJ, Coltart J, Gunewardena K, et al. Randomized double-blind placebo-controlled study of an angiotensin immunotherapeutic vaccine (PMD3117) in hypertensive subjects. Clin Sci (London) 2004; 107: 167–173.
- Ambühl PM, Tissot AC, Furlurja A, et al. A vaccine for hypertension based on virus-like particles: pre-clinical efficacy and Phase I safety and immunogenicity. J Hypertens 2007; 25: 63–72.
- Tissot AC, Maurer P, Nussberger J, et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. Lancet 2008; 371: 821–827.
- Pandey R, Quan WY, Hong F, Jie SL. Vaccine for hypertension: Modulating the renin-angiotensin system. International Journal of Cardiology 2009; 134(2): 160–168.
- Maurer P, Bachmann M. Immunization against angiotensins for the treatment of hypertension. Clin Immunol 2010; 134 (1): 89–95.
- Samuelsson O., Herlitz H. Vaccination against high blood pressure: a new strategy. Lancet 2008; 371: 788.
- Staessen JA, Bulpitt CJ, Fagard R, et al. The influence of menopause on blood pressure. J Hum Hypertens 1989; 3: 427–33.
- Zanchetti A, Facchetti R, Cesana G, et al. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: SIMONA epidemiological study. J Hypertens 2005; 23: 2269–76.
- Баранова Е.И. Артериальная гипертензия в постменопаузе: патогенез и подходы к терапии. Фарматека 2009; 12: 29–34.
- Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA 2008; 299(9): 1036–1045.
- Drosiprenone in HRT? Drug Ther Bull 2009; 47(4): 41–44.
- Mallareddy M, Hanes V, White WB. Drosiprenone, a new progestogen, for postmenopausal women with hypertension. Drugs Aging 2007; 24(6): 453–66.
- White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drosiprenone and 17-beta-estradiol in postmenopausal women with hypertension. Hypertension 2006; 48(2): 246–253.
- Xu J, Li G, Wang P, Velazquez H, et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. J Clin Invest 2005; 115: 1275–1280.

20. Li G, Xu J, Wang P, et al. Catecholamines regulate the activity, secretion, and synthesis of reninase. *Circulation* 2008; 117: 1277–1282.
21. Desir G. V. Regulation of blood pressure and cardiovascular function by reninase. *Kidney Int* 2009; 76: 366–370.
22. Ruiz-Hurtado G, Fernández-Velasco M, Mourelle M, Delgado C. LA419, a novel nitric oxide donor, prevents pathological cardiac remodeling in pressure-overloaded rats via endothelial nitric oxide synthase pathway regulation. *Hypertension* 2007; 50: 1049–1056.
23. Stasch JP, Dembowski K, Perzborn E, et al. Cardiovascular actions of a novel NO-independent guanylyl cyclase stimulator, BAY 41–8543: in vivo studies. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 344–355.
24. Zanfolin M, Faro R, Araujo EG, et al. Protective effects of BAY 41–2272 (sGC stimulator) on hypertension, heart, and cardiomyocyte hypertrophy induced by chronic L-NAME treatment in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 391–395.
25. Lapp H, Mitrovic V, Franz N, et al. Cinaciguat (BAY 58–2667) improves cardiopulmonary hemodynamics in patients with acute decompensated heart failure. *Circulation* 2009; 119: 2781–2788.
26. Chen D, Whitcomb R, Macintyre E, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of AR9281, an Inhibitor of Soluble Epoxide Hydrolase, in Single- and Multiple-Dose Studies in Healthy Human Subjects. *J Clin Pharmacol* 2012; 52(3):319–28.
27. Baerwald C, Verdecchia P, Duquesnois B, et al. Efficacy, safety, and effects on blood pressure of naproxen 750 mg twice daily compared with placebo and naproxen 500 mg twice daily in patients with osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3635–3644.
28. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. for the Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894–2903.
29. Sawamura F, Kato M, Fujita K, et al. Tadalafil, a long-acting inhibitor of PDe5, improves pulmonary hemodynamics and survival rate of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension in rats. *J Pharmacol Sci* 2009; 111: 235–243.
30. Hsu S, Nagayama T, Koitabashi N, et al. Phosphodiesterase 5 inhibition blocks pressure overload-induced cardiac hypertrophy independent of the calcineurin pathway. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 301–309.
31. Bednar M. M. The role of sildenafil in the treatment of stroke. *Curr Opin Investig* 2008; 9: 754–759.
32. Zaslavskaya R.M., Shakirova A.N. Melatonin (melaxen) in the treatment of hypertension. *Praktikuyushchiy Vrach* 2006; 1: 10–16. Russian (Заславская Р.М., Шакирова А.Н. Мелатонин (Мелаксен) в лечении артериальной гипертонии. *Практикующий Врач* 2006; 1: 10–16).
33. Zaslavskaya R.M., Lilita G.V., Shcherban' E.A. Melatonin (melaxen) in treatment of coronary heart disease. *Praktikuyushchiy Vrach* 2006; 2: 14–19. Russian (Заславская Р.М., Лилица Г.В., Щербань Э.А. Мелатонин (мелаксен) в комплексном лечении ишемической болезни сердца. *Практикующий Врач* 2006; 2: 14–19).
34. Tengattini S, Reiter RJ, Tan DX, et al. Cardiovascular diseases: protective effects of melatonin. *J Pineal Res* 2008; 44: 16–25.
35. Paulis L., Simko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiol Res* 2007; 56: 671–684.
36. Тимофеева А.В., Горюнова Л.Е. и др. Фармакогенетика, фармакогеномика в свете проблем, связанных с эссенциальной артериальной гипертонией. *Consilium Medicum. Кардиологический вестник* 2007; 2(1): 5–12.
37. Arnett DK, Davis BR, Ford CE, et al. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. *Circulation* 2005; 111: 3374–3383.

Поступила 03.11. 2011
Принята в печать 06.12.2011

АГОНИСТЫ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ: ВСЕ ЛИ МЫ ЗНАЕМ ОБ ИХ ВОЗМОЖНОСТЯХ?

Д.В. Небиеридзе*, Т.В. Камышова

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

Агонисты имидазолиновых рецепторов: все ли мы знаем об их возможностях?

Д.В. Небиеридзе*, Т.В. Камышова

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

Освещается роль селективных агонистов I₁ имидазолиновых рецепторов, в частности моксонидина, в современной антигипертензивной терапии. Рассматриваются преимущества моксонидина, а именно — его положительное влияние на инсулинорезистентность, эндотелиальную дисфункцию, липидный спектр, фибринолитическую активность плазмы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, агонисты имидазолиновых рецепторов, моксонидин.

РФК 2012;8(2):233–236

Imidazoline receptor agonists: do we know everything about their capabilities?

D.V. Nebieridze*, T.V. Kamyshova

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

The role of selective I₁ imidazoline receptor agonists and moxonidine in particular, in modern antihypertensive therapy is discussed. Moxonidine advantages, namely positive effects on insulin resistance, endothelial dysfunction, lipid profile, and plasma fibrinolytic activity are considered.

Key words: arterial hypertension, imidazoline receptor agonists, moxonidine.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):233–236

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): e-mail dneberidze@gnicpm.ru

Введение

Появление селективных агонистов I₁ имидазолиновых рецепторов привело ко «второму рождению» класса антигипертензивных препаратов центрального действия (или симпатолитиков) в лечении артериальной гипертензии (АГ). При этом официально зафиксирован факт возврата симпатолитиков в кардиологическую практику после долгого перерыва. Препараты этой группы были одними из первых антигипертензивных препаратов, которые начали применяться в клинической практике около 40 лет назад, поскольку в патогенезе АГ симпатической нервной системе придавалось важное значение еще со времен нейрогенной теории Г.Ф. Ланга. Однако, когда выяснилось, что симпатолитики старого поколения (клофелин, метилдопа, резерпин) часто вызывают такие серьезные побочные эффекты как сонливость, депрессию, сексуальные расстройства и феномен рикошета, они перестали широко использоваться в качестве лекарственных средств для долговременной антигипертензивной терапии. Их применяли либо при гипертонических кризах, либо по экономическим соображениям из-за относительно низкой стоимости. Вместе с тем понимание значимости симпатической нервной системы в генезе АГ настолько укоренилось в сознании медицинской общественности, что

попытки создания новых эффективных и безопасных симпатолитиков не прекращались.

Роль имидазолиновых рецепторов

Актуальность создания таких препаратов еще более возросла, когда выяснилось, что активация симпатической нервной системы приводит к повышению артериального давления (АД) и играет роль в возникновении ряда других негативных эффектов, в том числе метаболических нарушений, которые значительно увеличивают риск развития осложнений у лиц с АГ [1]. Среди этих эффектов достаточно назвать гипертрофию миокарда, дисфункцию эндотелия, активацию тромбоцитов, инсулинорезистентность и дислипидемию (рис. 1).

Таким образом, одними из важнейших направлений фармакотерапии АГ являются одновременное снижение активности симпатoadренальной системы, коррекция метаболических нарушений и органопroteкция.

С открытием имидазолиновых рецепторов и созданием его селективных агонистов появление новых эффективных и безопасных симпатолитиков стало реальностью.

Французскими учеными было установлено, что имидазолиновые рецепторы находятся в двух важнейших органах регуляции АД — головном мозге и почках [2, 3]. Они расположены в боковых ретикулярных ядрах рострального отдела продолговатого мозга и в проксимальных канальцах почек. Оказалось, что указанные структуры не реагируют на катехоламины, а реагируют на химические соединения, сходные с имидазолином. Именно поэтому эти рецепторы были названы имида-

Сведения об авторах:

Небиеридзе Давид Васильевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений ГНИЦ ПМ

Камышова Татьяна Викторовна — к.м.н., с.н.с. того же отдела



Рисунок 1. Причины и последствия активации симпатической нервной системы [по 1]

золиновыми. Активация этих рецепторов на уровне головного мозга вызывает модуляцию симпатических импульсов и снижение АД, а в почках — уменьшение активности H^+/Na^+ насоса и замедление реабсорбции соли и воды.

Агонисты имидазолиновых рецепторов

Агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР), обладая схожей с имидазолином структурой, связываются с указанными рецепторами в головном мозге и почках. Воздействуя на имидазолиновые рецепторы головного мозга, они уменьшают симпатическую активность, в результате чего снижается периферическое сопротивление, активность ренин-ангиотензиновой системы и обратное всасывание соли и воды. С другой стороны, благодаря высокому родству к имидазолиновым рецепторам, АИР практически не связываются с другими адренергическими рецепторами — например, с α_2 , вследствие чего в терапевтических дозах значительно реже вызывают побочные эффекты, характерные для других препаратов центрального действия (рис. 2). Как известно, появление указанных побочных эффектов связано со стимуляцией α_2 -адренорецепторов, через которые осуществляют свой антигипертензивный эффект как селективные (α -метилдопа), так и неселективные (клонидин) агонисты α_2 -адренорецепторов [3].

Данные как российских, так и зарубежных исследований свидетельствуют об антигипертензивной эффективности агонистов I_1 имидазолиновых рецепторов,

сопоставимой с эффективностью наиболее известных и широко используемых представителей основных классов антигипертензивных препаратов. У них отсутствует эффект «ускользания» или развития толерантности к лечению. С другой стороны АИР хорошо переносятся в связи с тем, как уже было сказано выше, что в терапевтических дозах они не связываются с другими типами адренергических рецепторов [5–7].

Метаболические эффекты

Особый интерес представляет анализ данных о метаболических эффектах АИР. Наиболее убедительные результаты получены в исследованиях Haenni A. et al. с применением метода эугликемического клэмп-теста. Было установлено, что моксонидин снижает инсулинорезистентность [8]. В российском исследовании, проведенном на базе ГНИЦ ПМ, в которое были включены пациенты с мягкой и умеренной АГ и компенсированным СД 2, также было установлено положительное влияние моксонидина на инсулинорезистентность [5]. После 3-х месячного лечения моксонидином произошло достоверное снижение уровней инсулина и глюкозы в крови, определенных через 2 ч после стандартного завтрака (эквивалент теста толерантности к глюкозе). Эти результаты свидетельствуют об улучшении чувствительности тканей к инсулину, поскольку для поддержания более низкого, чем до лечения, уровня глюкозы, после лечения моксонидином требуется меньшее количество инсулина. В сравнительном рандомизированном исследовании АЛМАЗ, в котором

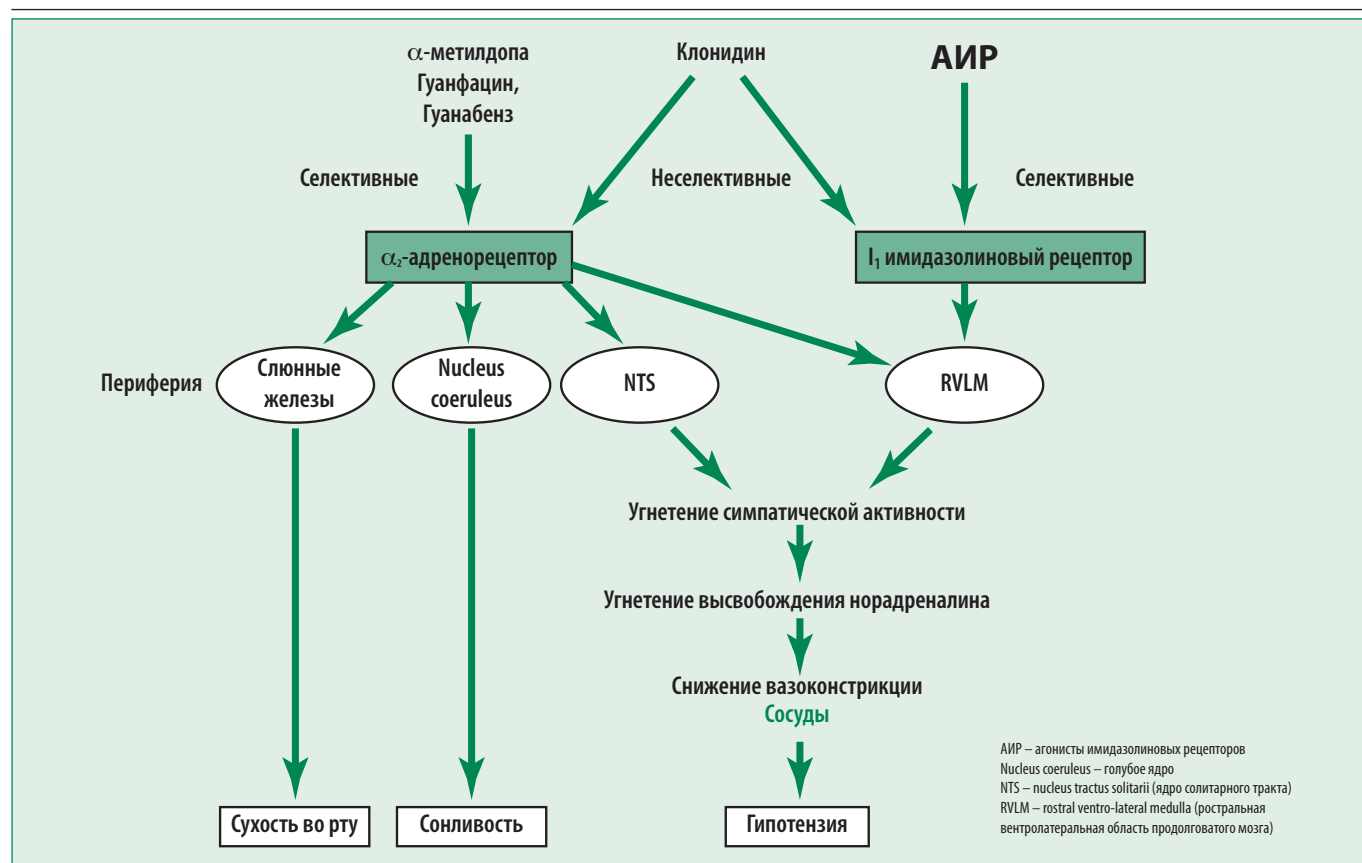


Рисунок 2. Нежелательные эффекты агонистов имидазолиновых рецепторов [по 4]

участвовало 202 пациента с инсулинорезистентностью, было изучено влияние моксонидина и метформина на метаболизм глюкозы у больных АГ, ассоциированной с ожирением [6]. Исследование показало, что моксонидин снижал уровень глюкозы натощак, инсулинорезистентность, вес пациентов, а также повышал скорость утилизации глюкозы. Была также проведена оценка влияния данных препаратов на гликемический профиль у пациентов с избыточным весом, мягкой АГ, инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к глюкозе. На фоне применения моксонидина уровень глюкозы натощак снижался менее выражено, чем на фоне метформина, но значительно снижался уровень инсулина, при этом снижение индекса массы тела было сопоставимо на фоне применения обоих препаратов.

Интересные данные получены в российском исследовании одновременного влияния агонистов имидазолиновых рецепторов на симпатическую активность и метаболические показатели. В исследование, в котором изучалась эффективность моксонидина (Моксогамма®; Worwag Pharma, Германия), был включен 41 пациент с АГ 1–3 степени (III степень риска). С целью оценки активности всем больным до и после лечения симпатoadренальной системы дополнительно к стандартному исследованию биохимических показателей крови (уровень гликемии, HbA1c, липидный спектр крови) про-

водили двойной динамический тест (ДДТ) на катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин). Также у всех больных исследовали уровень лептина. После 8-недельного лечения моксонидином достижение целевого уровня АД сопровождалось достоверным снижением уровня гормонов стресса, индекса массы тела, инсулинорезистентности и концентрации лептина. Следует отметить, что на фоне лечения было зафиксировано смещение липидного спектра крови в сторону антиатерогенности – достоверное снижение триглицеридов и увеличение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [9,10]. Таким образом, препарат Моксогамма® воспроизводит не только антигипертензивный, но и благоприятные метаболические эффекты оригинального препарата, что, безусловно, позиционирует его как современный качественный дженерический препарат.

Влияние на функцию эндотелия

Клиническое значение имеет и способность данной группы препаратов улучшать эндотелиальную функцию. Дисфункцию эндотелия в настоящее время рассматривают как универсальный механизм реализации атерогенного влияния различных факторов риска. Коррекция дисфункции эндотелия в дополнение к антигипертензивному действию может обеспечить эффективное снижение риска сердечно-сосудистых ослож-

нений при долговременной терапии АГ. Одним из показателей, позволяющих оценить функцию эндотелия, является фибринолитическая активность плазмы крови. Как известно, нормальная фибринолитическая активность обеспечивается балансом между уровнями тканевого активатора пламиногена (tPA) и его ингибитора (PAI-1), которые синтезируются в клетках эндотелия. Увеличение синтеза PAI-1 приводит к снижению фибринолитической активности, повышая риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено достоверное снижение уровня PAI-1 на фоне терапии моксонидином у больных с АГ, одним из возможных механизмов которого является уменьшение инсулинорезистентности и активности симпатoadrenalной системы [11]. Также обнаружено снижение в плазме уровня тромбомодулина — гликопротеина клеточных мембран эндотелиальных клеток, который является рецептором для тромбина и появляется в плазме крови при повреждении эндотелия. Поэтому уменьшение тромбомодулина на фоне терапии моксонидином, вероятно, связано с поддержанием целостности эндотелия сосудов.

Заключение

Таким образом, результаты российских и зарубежных исследований показали, что селективные агонисты I₁ имидазолиновых рецепторов обеспечивают не только адекватный и долговременный контроль АД, но и обладают рядом положительных метаболических эффектов: уменьшение инсулинорезистентности, увеличение уровня холестерина ЛПВП, улучшение функции эндотелия и фибринолитической активности плазмы крови. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ АИР отнесены к лучшему классу препаратов по благоприятному влиянию на чувствительность тканей к инсулину [12]. В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ ниша АИР обозначена как лечение АГ в сочетании с метаболическим синдромом в комбинации с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II. При этом подчеркивается, что указанные комбинации не только хорошо снижают АД, но и благоприятно влияют на органы-мишени и снижают риск развития сахарного диабета [13]. Таким образом, положительные метаболические эффекты и органопротекция АИР получили официальное признание.

Литература

- Julius S. Effect of sympathetic overactivity on cardiovascular prognosis in hypertension. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl F): F14–18.
- Bousquet P, Feldman J, Schwartz J. Central cardiovascular effects of alpha-adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230:232–236.
- Parini A. Du recepteur alpha-2 adrenergique au recepteur imidazolinique - guanidinique: un concept en evolution. *Lettre du Pharmacol* 1989; 6 (Suppl): 3–5.
- van Zwieten PA. Central imidazoline (I1) receptors as targets of centrally acting antihypertensives: moxonidine and rilmenidine. *J Hypertens* 1997; 15(2):117–25.
- Nebieridze D.V., Britov A.N., Aparina T.V. et al. Moxonidine and others - the modern drug of choice for hypertension and metabolic disorders. *Kardiologiya* 1999; 39(1): 43–47. Russian (Небиеридзе Д.В., Бритов А.Н., Апарина Т.В. и др. Моксонидин — современный препарат выбора при артериальной гипертензии и метаболических нарушениях. *Кардиология* 1999; 39(1): 43–47).
- Chazova I.E., Almazov V.A., Shlyakhto E.V. Moxonidine improves glycemic control in patients with arterial hypertension and excess body weight in comparison with metformin: the ALMAZ study. *Obzory Klinicheskoy Kardiologii* 2007; (9): 36–47. Russian (Чазова И.Е., Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Моксонидин улучшает гликемический контроль у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела в сравнении с метформином: исследование АЛМАЗ. *Обзоры Клинической Кардиологии* 2007; (9): 36–47).
- Julius S, Gudbradson T, Jamerson K et al. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertension*. 1991; 9; 983–986.
- Haenni A, Lithell HO. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 3): S29–S35.
- Shilov A.M., Avshalumov A.Sh., Markovskiy V.B. et al. Pathophysiologic features of hypertension in obesity: diagnosis and treatment guidelines. *Lechashchiy Vrach* 2009; (2): 1–4. Russian (Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Марковский В.Б. и др. Патофизиологические особенности артериальной гипертензии при ожирении: диагностика и принципы лечения. *Лечащий врач* 2009; (2): 1–4).
- Shilov A.M., Avshalumov A.Sh., Osiya A., Gryaznov D. Arterial hypertension, abdominal obesity, impaired glucose tolerance. *Vrach* 2010; (9): 61–65. Russian (Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Осия А., Грязнов Д. Артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе. *Врач* 2010; (9): 61–65).
- Krespi PG, Makris TK, Hatzizacharias AN, et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor — 1 levels in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Drugs and Therapy* 1998; 12: 463–467.
- 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25(6):1105–87.
- 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).

Поступила: 26.03.2012

Принята в печать: 28.03.2012

Моксогамма[®] (Моксонидин)

селективный агонист имидазолиновых рецепторов

С заботой
и
любовью!



**Двойное
терапевтическое
действие -
гипотензивный и
метаболический
эффекты.**



PHARMA
www.woerwagpharma.ru

Представительство компании «Вёрваг Фарма»:
117545, Москва, а/я 43
Варшавское шоссе, 125 Ж, корп Б
Тел.: (495) 382-85-56
Факс: (495) 382-28-01



Положа руку на сердце



КАРДИОМАГНИЛ®

Ацетилсалициловая кислота 75 мг + магния гидроксид 15,2 мг
Ацетилсалициловая кислота 150 мг + магния гидроксид 30,39 мг

Уникальная низкодозовая комбинация АСК и гидроксида магния для первичной и вторичной профилактики тромбообразования

- Антацидный компонент препарата — гидроксид магния снижает ulcerогенное действие кислоты на слизистую желудка*
- Специальные кардиологические дозировки — 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам

Сокращённая инструкция по медицинскому применению препарата Кардиомагнил.

Показания к применению: профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при наличии факторов риска, тромбоза кровеносных сосудов, тромбоза эмболии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП, кровоизлияние в головной мозг; бронхиальная астма, индуцированная приёмом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; тяжёлая почечная недостаточность; беременность (I и III триместры); период лактации; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** таблетки проглатывают целиком, запивая водой. При желании таблетку можно разломить пополам, разжевать или предварительно растереть. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) — 1 таблетка Кардиомагнила 150 мг в первые сутки, затем по 1 таблетке Кардиомагнила 75 мг 1 раз в сутки. Профилактика повторного инфаркта миокарда, тромбоза и тромбоза эмболии после хирургических вмешательств на сосудах — 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75–150 мг 1 раз в сутки. **Побочное действие:** аллергические реакции, тошнота, изжога, болевые ощущения в области живота, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения, бронхоспазм, повышенная кровоточивость. **С осторожностью:** при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печёночной недостаточности, бронхиальной астме, сенной лихорадке, полипоза носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА В ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОТРОМБОЗА

А.В. Говорин, А.П. Филёв*

Читинская государственная медицинская академия. 672010, Чита, ул. Горького, д. 39а

Ацетилсалициловая кислота в профилактике атеротромбоза

А.В. Говорин, А.П. Филёв*

Читинская государственная медицинская академия. 672010, Чита, ул. Горького, д. 39а

Результаты крупномасштабных клинических исследований убедительно показали эффективность ацетилсалициловой кислоты (АСК) в первичной и вторичной профилактике атеротромбоза. Продолжаются исследования безопасности различных лекарственных форм АСК. Гидроксид магния, входящая в комбинированный препарат Кардиомагнил, предотвращает негативное воздействие АСК на слизистую оболочку желудка и уменьшает выраженность диспептических проявлений.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, Кардиомагнил, атеротромбоз, гастропатия.

РФК 2012;8(2):237–241

Acetylsalicylic acid in the prevention of atherothrombotic events

A.V. Govorin, A.P. Filev*

Chita State Medical Academy. Gorkogo ul. 39a, Chita, 672010 Russia

The results of large-scale clinical trials have convincingly demonstrated the effectiveness of acetylsalicylic acid (ASA) in primary and secondary prevention of atherothrombotic events. Studies on the safety of different ASA formulations have been continuing. Magnesium hydroxide included in combined medicine, Cardiomagnil, prevents ASA adverse effects on the gastric mucosa and reduces in severity of dyspeptic symptoms.

Key words: acetylsalicylic acid, Cardiomagnil, atherothrombosis, gastropathy.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(2):237–241

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

Введение

Атеротромбоз является одной из ведущих причин инвалидности и преждевременной смертности населения [1–3]. При этом в странах Западной Европы и Северной Америки отмечается постоянная тенденция к снижению смертности от наиболее частых проявлений атеротромбоза — инфаркта миокарда и инсульта, в то время как в Российской Федерации продолжается рост данных показателей. Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний умирает более 1 миллиона человек, т.е. примерно 700 человек на 100 тысяч населения, при этом атеротромбоз является непосредственной причиной смертности у каждого третьего из них [1–3].

Тесная взаимосвязь процессов атерогенеза и артериального тромбоза патогенетически определяет проведение долговременной антитромботической терапии с целью профилактики сердечно-сосудистых событий, в первую очередь инфаркта миокарда, ишемического инсульта и внезапной коронарной смерти. К настоящему времени хорошо известно, что именно тромбоциты первыми реагируют на разрыв атеросклеротической бляшки, запуская коагуляционный каскад, и составляют основу формирования артериального тромба. Соответственно, и лечение, и профилактика сердечно-сосудистых осложнений, в частности инфаркта миокарда и инсульта, невозможны без воздействия на тромбоцитарный этап формирования атеротромбоза.

Ацетилсалициловая кислота (АСК), клиническая эффективность которой подтверждена многочисленными контролируруемыми медицинскими исследованиями, рассматривается как один из основных компонентов антитромботической терапии. Действуя на уровне метаболизма арахидоновой кислоты, аспирин блокирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов, которая участвует в синтезе тромбосана A_2 , необратимо подавляя агрегацию тромбоцитов, индуцированную АДФ, коллагеном и тромбином.

Необходимо отметить, что спектр показаний для назначения АСК по-прежнему расширяется, хотя не существует окончательного ответа на вопрос об ее оптимальных дозах, больше не как с позиций ее эффективности (показана эффективность препарата в большом диапазоне доз — 75–500 мг в сутки), а уже в первую очередь ее безопасности. Кроме того, продолжают попытки создания лекарственных форм препарата, которые будут способны уменьшить неблагоприятное воздействие АСК на слизистую оболочку желудка. В настоящем обзоре освещаются возможные пути повышения переносимости аспирина в результате применения различных его лекарственных форм.

Эффективность ацетилсалициловой кислоты

Эффективность АСК во вторичной профилактике атеротромботических событий доказана многочисленными плацебо-контролируемыми исследованиями. Уже с восьмидесятых годов прошлого столетия АСК прочно вошла в клиническую практику для профилактики и лечения пациентов с различными проявлениями атеротромбоза. Крайне важные для практики клинические исследования VA, RISC, ISIS-2 убедительно продемонстрировали способность аспирина снижать риск развития острого инфаркта

Сведения об авторах:

Говорин Анатолий Васильевич — д.м.н., профессор,

заведующий кафедрой факультетской терапии, Читинская ГМА

Филёв Андрей Петрович — д.м.н., профессор той же кафедры

миокарда, коронарной смерти и частоту ишемических инсультов на 41–70% [4]. Кроме того, дальнейшее наблюдение за 6 213 из 17 187 участников клинического исследования ISIS-2, показало, что увеличение выживаемости, достигнутое в первые месяцы, сохраняется еще в течение десяти лет. Комбинация АСК с фибринолитиками увеличивает эффективность терапии в острой стадии инфаркта миокарда до 42%. Проведение комбинированной терапии аспирин+фибринолитик в первые 6 часов инфаркта миокарда уменьшает смертность на 53% [4].

В 2002 г. был опубликован мета-анализ Antithrombotic Trialists Collaboration, обобщивший результаты 287 рандомизированных исследований с участием 135 тыс пациентов, перенесших какую-либо сердечно-сосудистую катастрофу. Было показано, что среди всех антитромбоцитарных препаратов наибольшую доказательную базу имеет АСК, и ее применение в дозе 75–150 мг приводит к существенному снижению риска развития повторных сердечно-сосудистых событий в целом на 25%, нефатального инфаркта миокарда — на 30%, нефатального инсульта — на 25%, сердечно-сосудистой смертности — на 17% [5].

В 2009 г. был представлен следующий этап работы Antithrombotic Trialists Collaboration, посвященный изучению эффективности и безопасности аспирина в целях как вторичной, так и первичной профилактики атеротромботических событий [6]. Проанализированы данные 16 клинических исследований по вторичной профилактике у 17 тыс больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Данные метаанализа убедительно подтвердили высокую эффективность АСК в профилактике атеротромбоза. В частности, прием аспирина приводил к абсолютному снижению риска сосудистых осложнений примерно на 20%, при отсутствии достоверного увеличения частоты геморрагического инсульта.

К настоящему времени результаты клинических исследований убедительно доказали высокую эффективность применения аспирина у пациентов с нестабильной стенокардией [7,8]. Применение АСК у этой категории больных приводило к высокодостоверному ($p < 0,0001$) снижению риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 46% [5,6]. Доказательная база АСК достаточно обширна и подтверждается результатами 12 рандомизированных клинических исследований, в которых принимали участие более 5 тыс пациентов с нестабильной стенокардией.

Назначение антитромбоцитарной терапии после коронарных вмешательств на сегодняшний день является обязательным и не подвергается сомнению [5,6]. Хирургические вмешательства на сосудах неизбежно приводят к повреждению эндотелия и, как следствие этого, к агрегации тромбоцитов. Аспирин, подавляя агрегацию тромбоцитов, способен препятствовать развитию раннего стеноза стента или шунтов [5,6].

По данным метаанализа Antithrombotic Trialists Collaboration (2002), у больных после коронарной ангио-

пластики назначение АСК приводит к снижению риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 53%. Это базируется на результатах 9 рандомизированных клинических исследований с участием более чем 3 тыс пациентов. Результаты применения АСК у больных после аорто-коронарного шунтирования выглядят куда менее впечатляющими. Продemonстрировано снижение риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений всего на 4% (данные 25 рандомизированных исследований, более 6 тыс пациентов) [5,6]. К настоящему времени у пациентов после сосудистых вмешательств получены убедительные доказательства эффективности комбинирования аспирина с другими дезагрегантами [9,10].

Назначение АСК пациентам со стабильной стенокардией также сопровождается значительным снижением (на 33%) риска серьезных сердечно-сосудистых событий. Доказательную базу составляют результаты 7 рандомизированных исследований, в которых принимали участие около 3 тыс пациентов со стабильной стенокардией [5,6].

В клиническом исследовании American Physicians Health Study прием аспирина пациентами со стабильной стенокардией по 325 мг через сутки в течение 5 лет привел к снижению у них количества первичных инфарктов миокарда на 87% ($p < 0,001$) [11]. Также веские доказательства профилактического действия АСК при стабильной стенокардии были получены в крупном рандомизированном исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Trial) [12]. В группе пациентов, принимавших маленькую дозу аспирина (75 мг), инфаркт миокарда и внезапная коронарная смерть наблюдались на 34% реже, чем в группе плацебо. Также в этой группе пациентов зарегистрировано на 26% меньше смертельных исходов от любых сердечно-сосудистых причин.

За последние годы появились убедительные клинические данные относительно пользы применения аспирина у пациентов с атеросклерозом церебральных артерий. По данным мета-анализов Antithrombotic Trialists Collaboration [5,6] анализировалось влияние терапии аспирином на риск развития различных типов инсультов у 18 270 больных из более чем 20 многоцентровых рандомизированных исследований, средняя длительность наблюдения в которых составляла 29 мес. Зарегистрировано снижение риска развития ишемического инсульта на 6,9 на 1000 леченых пациентов, что демонстрирует высокую эффективность использования аспирина у этой категории больных. Таким образом, можно сделать вывод, что эффективность назначения аспирина с целью вторичной профилактики атеротромботических событий в настоящее время сомнений не вызывает.

Первичная профилактика атеротромбоза

По-прежнему, дискуссионным вопросом является назначение аспирина с целью первичной профилактики атеротромбоза. Аспирин является единственным из анти-

тромботических препаратов, который в настоящее время используют для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, по результатам крупномасштабных клинических исследований [13–18] только у него зарегистрирована антитромботическая эффективность. Но постоянный прием аспирина приводит к развитию 2–4 серьезных кровотечений из желудочно-кишечного тракта и до 2 геморрагических инсультов на 1000 пролеченных больных, что в значительной степени затрудняет определение соотношения риск-польза от применения препарата. В 2003 г. Федеральное Агентство по контролю за лекарствами (США) даже отказалось регистрировать первичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний как показание к использованию АСК.

В какой-то степени прояснили ситуацию результаты крупного мета-анализа Antithrombotic Trialists Collaboration, опубликованного в 2009 г., в котором сравнивалась эффективность назначения АСК с целью первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [6]. Для анализа было отобрано шесть крупных контролируемых исследований по первичной профилактике, включивших 95000 пациентов низкого/среднего риска развития сосудистых осложнений. Исследований по вторичной профилактике было 16 (6 исследований у перенесших инфаркт миокарда, 10 – инсульт/транзиторную ишемическую атаку), и они охватывали 17000 больных высокого риска.

Снижение риска сосудистых событий при применении АСК в исследованиях по первичной профилактике составило 12% ($p=0,0001$). Это снижение достигалось в основном за счет снижения основных коронарных событий (все случаи инфаркта миокарда, смерть от коронарных причин, внезапная смерть). Результаты мета-анализа продемонстрировали пропорциональное снижение основных коронарных событий и нефатального инфаркта миокарда в исследованиях по первичной и вторичной профилактике: 0,06 (0,05%) и 1 (0,66%) в год соответственно.

Ацетилсалициловая кислота значимо не влияла на общее число инсультов в исследованиях по первичной профилактике, однако достоверно снижала риск ишемического инсульта на 14% ($p=0,05$), в абсолютных величинах 0,02% в год. Абсолютный риск геморрагических инсультов на терапии аспирином в исследованиях по первичной профилактике достоверно повышался с 0,03% до 0,04% в год [6].

Соответственно этому кандидатами для проведения первичной профилактики атеротромбоза являются пациенты старше 50 лет с наличием нескольких факторов риска ишемической болезни сердца (гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия) [5].

Проведенные в последнее время исследования выявили разницу эффекта от назначения аспирина с целью первичной профилактики у мужчин и у женщин. Предпосылками исследования эффективности аспирина у

женщин явилось то, что число событий в проведенных ранее исследованиях именно у женщин было невелико, что не позволило получить статистически значимые результаты, а также существующие данные о половых различиях в метаболизме салицилатов [19].

Роль аспирина в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у женщин была оценена в крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 39 876 женщин старше 45 лет. В течение 10-летнего периода наблюдения они получали 100 мг аспирина или плацебо, при этом оценивалась частота первого серьезного события (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт). За время исследования отмечено 477 осложнений в основной и 522 в контрольной группах [относительный риск (ОР)=0,91; 95% доверительный интервал (ДИ)=0,80–1,03; $p=0,13$]. Установлено снижение частоты инсульта на 17% ($p=0,04$) за счет снижения риска ишемического инсульта на 24% (ОР=0,76; 95% ДИ=0,63–0,93; $p=0,009$) при статистически незначимом увеличении риска геморрагического инсульта (ОР=1,24; 95% ДИ=0,82–1,87; $p=0,31$) [20].

Особенно значимые результаты применения аспирина были получены в подгруппе женщин старше 65 лет. Ацетилсалициловая кислота достоверно снижала риск и инфаркта миокарда, и ишемического инсульта, и сердечно-сосудистых осложнений в целом.

В конце 2009 г. вышли обновленные рекомендации Американской комиссии по разработке превентивных мероприятий, касающиеся вопросов назначения аспирина в первичной профилактике [19]. Аспирин рекомендован мужчинам и женщинам старше 50 лет, имеющим по крайней мере один основной фактор риска (курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия). Здесь же указано, что имеющихся доказательств пока недостаточно для активного назначения аспирина в первичной профилактике у лиц старше 80 лет.

Таким образом, АСК остается препаратом, наиболее часто и широко используемым для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца и цереброваскулярной болезнью.

Побочные эффекты при длительном применении ацетилсалициловой кислоты и пути преодоления

Существенной проблемой, связанной с длительным применением аспирина, является повреждение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), особенно желудка, за счет подавления активности фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), защищающего слизистую желудка путем синтеза простагландинов [21,22]. Как известно, простагландины обеспечивают стимуляцию секреции защитных гидрокарбонатов и слизи, усиливают местный кровоток в слизистой оболочке и активируют пролиферацию клеток в про-

цессах нормальной регенерации. Эрозивно-язвенное поражение желудка встречается и при парентеральном применении аспирина, что подтверждает системное угнетение выработки простагландинов.

Таким образом, снижение синтеза простагландинов, а, следовательно, защитных резервов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и является основной причиной аспирина-индуцированной гастропатии.

По данным медицинских исследований, тяжелые поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме аспирина встречаются относительно редко. Так, эрозии и язвы желудка наблюдаются в 0,8–2,6% случаев, а массивные желудочно-кишечные кровотечения возникают менее чем у 1% пациентов, принимающих указанный препарат [23].

В большинстве случаев причиной отмены аспирина являются проявления синдрома желудочной диспепсии — дискомфорт в эпигастрии, тошнота, рвота, изжога. По данным различных авторов, частота возникновения проявлений желудочной диспепсии при постоянном применении аспирина варьируется от 5,2% до 40% [23].

При появлении диспептических проявлений на фоне применения аспирина необходимо решить вопрос о возможности отказа от приема препарата или выбрать способ протекции слизистой оболочки ЖКТ. Рутинное назначение ингибиторов протонной помпы или цитопротекторов у больных, получающих АСК, не показано в связи с недостатком клинических исследований, подтверждающих эффективность такой тактики [24].

Соответственно этому, усилия фармакологов направлены на создание препаратов АСК, в минимальной степени воздействующих на слизистую оболочку желудка. Первыми такими средствами стали препараты, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, устойчивой к воздействию желудочного сока. Благодаря такому покрытию аспирин всасывается в тонком кишечнике, а не в желудке, не раздражая слизистую последнего [25]. Исходя из этого, кишечнорастворимая оболочка в значительной степени замедляет всасывание аспирина и снижает его биодоступность [26,27]. Поэтому данная форма аспирина не рекомендуется для применения в экстренной кардиологии (острый коронарный синдром, приступ стенокардии). К тому же было установлено, что аспирин с кишечнорастворимым покрытием в дозах менее 100 мг в сутки в меньшей степени ингибирует синтез тромбоксана- A_2 в тромбоцитах, что ослабляет дезагрегантный эффект данной формы аспирина (особенно у лиц с избыточной массой тела) по сравнению с обычными препаратами [28]. Эти данные были представлены на 5-й ежегодной Конференции по атеросклерозу, тромбозу и сосудистой биологии Американской Ассоциации Кардиологов в Сан-Франциско (2004). В связи с этим предложено использовать с профилактической целью кишечнорастворимые препараты, содержащие не менее 325 мг АСК [23].

Однако известно, что неблагоприятное влияние аспирина на слизистую оболочку желудка является дозозависимым [29], и, соответственно, увеличение дозы будет сопровождаться нарастанием частоты побочных эффектов. Не следует забывать и о том, что после всасывания аспирин ингибирует циклооксигеназу-1 во всех органах и тканях (т.е. и в слизистой оболочке желудка). Поэтому не удивительно, что диспепсические явления даже на фоне приема препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, возникают существенно чаще, чем у пациентов, принимавших плацебо (хотя и несколько реже, чем при использовании «обычной» АСК) [1,2,23], а риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ является одинаковым для любых лекарственных форм аспирина [30,31].

Другим направлением, определяющим безопасность использования аспирина, явился поиск комбинированных лекарственных средств, сочетающих его с фармакологическими средствами, оказывающими защитное воздействие на слизистую желудка. Одним из таких препаратов является Кардиомагнил (Nuscomed, Норвегия), представляющий собой комбинацию АСК и невсасываемого антацида — гидроокиси магния. Выбор последнего компонента не случаен. Известно, что гидроокись магния, обладая выраженными антацидными свойствами, адсорбирует соляную кислоту, снижает протеолитическую активность желудочного сока, обволакивает слизистую желудка и увеличивает уровень гликопротеинов в желудочном буферном слое. Ее отличает быстрота наступления эффекта, а также безопасность при длительном применении, в отличие от алюминий-содержащих антацидных препаратов [32].

Кроме того, существуют данные о том, что рассматриваемый антацид оказывает непосредственное цитопротективное воздействие. Как показали экспериментальные исследования, гидроокись магния увеличивает содержание простагландинов E_2 и F_2 в стенке желудка, противодействуя, таким образом, негативному влиянию аспирина на его слизистую оболочку [33–36]. Известно также, что гидроокись магния может повышать содержание в стенке желудка окиси азота, которая, являясь мощным вазодилататором, усиливает микроциркуляцию и улучшает регенерацию эпителия [37]. Проведенные контролируемые клинические исследования также свидетельствуют о том, что одновременный прием антацидов, содержащих гидроокись магния, предотвращает негативное воздействие аспирина (в том числе в высоких дозировках) на слизистую желудка и уменьшает выраженность диспептических явлений [38–40].

Использование антацидов с аспирином также способно изменить фармакокинетику последнего. Неионизированная форма ацетилсалициловой кислоты всасывается лучше, и при увеличении pH более 3,5 может наблюдаться снижение биодоступности. Однако в этой ситуации увеличивается растворимость препарата, который всасывается

значительно быстрее. Таким образом, существенного изменения фармакокинетики не происходит, а первичный повреждающий эффект, вызывающий диспепсию, исчезает.

Эффект от быстродействующего антацида, содержащегося в Кардиомагниле, позволяя в значительной степени уменьшить диспепсические явления, закономерно приводит к увеличению приверженности больных к лечению, что всегда является достаточно актуальной задачей.

Показанием для назначения комбинации аспирина и магния гидроксида (Кардиомагнил) является профилактика заболеваний, сопровождающихся повышенной агрегацией тромбоцитов: тромбозов и эмболий, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу, период после оперативных вмешательств на сердце и сосудах (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика).

Литература

- Kosarev V.V., Babanov S.A., Verbovoy A.F. Handbook of clinical pharmacology. Rostov-na-Donu: Feniks; 2011. Russian (Косарев В.В., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Справочник клинического фармаколога. Ростов-на-Дону: Феникс; 2011).
- Lepakhin V.K., editor. Pharmacology and drug therapy. Moscow: Eksmo; 2009. Russian (Лепехин В.К., редактор. Фармакология и лекарственная терапия. М.: Эксмо; 2009).
- Shal'nova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Factors influencing the mortality from cardiovascular diseases in the Russian population. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2005; (1): 4–9. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2005; (1): 4–9).
- Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988; 2(8607): 349–403.
- Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
- Antithrombotic Trialists (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1849–60.
- Lewis HD Jr, Davis JW, Archibald DG et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1983; 309 (7): 396–403.
- Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336: 827–30.
- Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. *BMJ* 1994; 308: 159–68.
- 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117 (2): 261–95.
- Ridker P.M., Manson J.E., Gaziano J.M. et al. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991; 114 (10): 835–9.
- Juul-Muller S., Edvardsson N., Jahnmatz B. et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992; 340 (8833): 1421–5.
- Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 129–35.
- Peto R., Gray R., Collins R. et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313–316.
- Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351: 233–241.
- Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1988; 351: 1762–66.
- Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. *Lancet* 2001; 357: 89–95.
- Ridker P., Cook N., Min Lee L. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352 (13): 1293–304.
- Montgomery PR, Berger LG, Mitenko PA, Sitar DS. Salicylate metabolism: effects of age and sex in adults. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 571.
- Ridker P.M., Cook N.R., Lee I.M. et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352 (13): 1293–304.

Кардиомагнил выпускается в двух таблетированных лекарственных формах, содержащих 75 мг и 150 мг (таблетки «форте») ацетилсалициловой кислоты. Рекомендуемые дозы для взрослых составляют 150 мг в первые сутки, далее по 75 мг в сутки (как показали проведенные исследования, аспирин в суточной дозе 75–150 мг столь же эффективен, что и в более высоких дозировках [41,42]).

Заключение

Таким образом, АСК по-прежнему остается основой профилактики артериального тромбоза. Кардиомагнил является современным лекарственным средством, которое способно в значительной степени уменьшить проявления желудочной диспепсии и снизить частоту развития эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка у пациентов, постоянно принимающих аспирин.

- Lichtenstein D., Syngal S., Wolfe M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract. The double-edged sword. *Arthritis Rheum* 1995; 38 (1): 5–18.
- Karateev A.E., Nasonov E.L., Koreshkov G.G. NSAID-induced dyspepsia: prevalence and possible medical treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* 2003; (5): 76–78. Russian (Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Коreshkov Г.Г. НПВП-индуцированная диспепсия: распространенность и возможность медикаментозной коррекции. *Научно-Практическая Ревматология* 2003; (5): 76–78).
- Awtry E.H., Loscalzo J. Aspirin. *Circulation* 2000; 101: 1206–18.
- Patrono C., Collier B., FitzGerald GA et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (5 suppl): 234S–264S.
- Jaszewski R. Frequency of gastroduodenal lesions in asymptomatic patients on chronic aspirin or nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 10–13.
- Latini R., Cerletti C., de Gaetano G. et al. Comparative bioavailability of aspirin from buffered, enteric-coated and plain preparations. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986; 24: 313–318.
- Hawthorne A.B., Mahida Y.R., Cole A.T., Hawkey C.J. Aspirin-induced gastric mucosal damage: prevention by enteric-coating and relation to prostaglandin synthesis. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 77–83.
- Gant AJ, Gant S. Comparison of enteric-coated aspirin and uncoated aspirin effect on bleeding time. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998; 45 (4): 396–9.
- Roderick P.J., Wilkes H.C., Meade T.W. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35: 219–226.
- Kelly J.P., Kaufman D.W., Jurgelson J.M. et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413–1416.
- Slattery D.E., Pollack C.V. Balancing Potency of Platelet Inhibition with Bleeding Risk in the Early Treatment of Acute Coronary Syndrome. *West J Emerg Med* 2009; 10(3): 163–175.
- Ivashkin V.T. Place of antacids in the modern treatment of peptic ulcer. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2002; 4(2) suppl: 42–46. Russian (Ивашкин В.Т. Место антацидов в современной терапии язвенной болезни. *Русский Медицинский Журнал* 2002; 4(2) Приложение: 42–46).
- Schmidt C., Baumeister B., Kipnowski J. and oth. Magaldrate stimulates endogenous prostaglandin E2 synthesis in human gastric mucosa in vitro and in vivo. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 2443–6.
- Gohary O.M., Din K., Tahir H. Formulation of aspirin-magaldrate double-layer tablets: in vitro evaluation and cytoprotective activity in rats. *Boll Chim Farm* 1996; 135: 421–8.
- Mach T. In vivo and in vitro study of prostaglandins E2 and I2 participation in protective function of antacids on gastric mucosa. *Folia Med Cracov* 1992; 33: 37–51.
- Gasbarrini G., Andreone P., Baraldini M. et al. Protection of the upper gastrointestinal mucosa: the role of antacids. *Int J Clin Pharmacol Res* 1990; 10: 173–8.
- Konturek S.J., Brzozowski T., Majka J., et al. Implications of nitric oxide in the action of cytoprotective drugs on gastric mucosa. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17 Suppl 1: S140–5.
- Muller P., Dammann H.G., Simon B. Protective effect of two antacids in acute acetylsalicylic acid-induced injuries to the human gastric mucosa. *Arzneimittelforschung* 1985; 35: 1862–4.
- Linola M., Lehtola J. Absorption, and effect on gastric mucosa, of buffered and non-buffered tablets of acetylsalicylic acid. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1977; 15: 61–4.
- Maev I.V., Samsonov A.A. The use of modern antacids in the treatment of acid disorders of the gastrointestinal tract. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha* 2005; 3(5): 43–48. Russian (Маев И.В., Самсонов А.А. Применение современных антацидных средств в терапии кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Справочник Поликлинического Врача* 2005; 3(5): 43–48).
- Kukes V.G., Ostroumova O.D. Cardiomagnyl. A new view of acetylsalicylic acid. A Handbook for Physicians. Moscow; 2004. Russian (Кукес В.Г., Остроумова О.Д. Кардиомагнил. Новый взгляд на ацетилсалициловую кислоту. Пособие для врачей. М.; 2004).
- Vovk E.I., Naumov A.V., Chudakov S.Yu. An effective and safe antiplatelet therapy in general practice. *Vrach Skoroj Pomoshchi* 2006; (1): 51–59. Russian (Вовк Е.И., Наумов А.В., Чудаков С.Ю. Эффективная и безопасная антиагрегантная терапия в общей врачебной практике. *Врач Скорой Помощи* 2006; (1): 51–59).

Поступила: 11.04.2012
Принята в печать: 12.04.2012

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ТРИМЕТАЗИДИНОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. МЕТА-АНАЛИЗ

Lei Zhang¹, Yizhou Lu², Hong Jiang¹, Liming Zhang², Aijun Sun¹, Yunzeng Zou¹, Junbo Ge^{1*}

¹ Шанхайский Институт сердечно-сосудистых заболеваний, Больница Zhongshan Фуданьского Университета, Шанхай, Китай

² Отделение нефрологии центральной районной больницы Zhabei Шанхай, Китай

Адаптированный перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology под контролем экспертов ВНОК.

Статья Lei Zhang, Yizhou Lu, Hong Jiang, Liming Zhang, Aijun Sun, Yunzeng Zou, Junbo Ge «Additional Use of Trimetazidine in Patients With Chronic Heart Failure. A Meta-Analysis» впервые опубликована в J Am Coll Cardiol 2012;59:913–22. © 2012 by the American College of Cardiology Foundation

Перевод: Чилигина Н.С.

Дополнительная терапия триметазидином у больных хронической сердечной недостаточностью. Мета-анализ

Lei Zhang¹, Yizhou Lu², Hong Jiang¹, Liming Zhang², Aijun Sun¹, Yunzeng Zou¹, Junbo Ge^{1*}

¹ Шанхайский Институт сердечно-сосудистых заболеваний, Больница Zhongshan Фуданьского Университета, Шанхай, Китай

² Отделение нефрологии центральной районной больницы Zhabei Шанхай, Китай

Цель. Целью мета-анализа было оценить эффекты дополнительного применения триметазида (ТМЗ) при лечении больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Введение. Современные оценки результатов клинического применения ТМЗ у больных ХСН противоречивы.

Методы. В базах данных PubMed, MEDLINE, EMBASE, и EBM Reviews был проведен поиск рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), оценивающих лечение ТМЗ у больных ХСН, опубликованных до ноября 2010 г. Выбирали данные о дизайне РКИ, характеристиках больных и исходах. Используя модель постоянных эффектов или модель случайных эффектов, рассчитывали отношение рисков (ОР) и взвешенную разность средних (ВРС).

Результаты. Были включены 16 РКИ, в которых наблюдалось 884 больных ХСН. При лечении ТМЗ выявлено достоверное снижение частоты госпитализаций, связанных с заболеванием сердца (ОР 0,43; $p=0,03$), но статистически значимого снижения летальности от всех причин не получено (ОР 0,47; $p=0,27$). Кроме того, терапия ТМЗ была связана с увеличением фракции выброса левого желудочка (ВРС=6,46%; $p<0,0001$) и общего времени выполнения физической нагрузки (ВРС=63,75 секунд; $p<0,0001$), а также с улучшением функционального класса ХСН (New York Heart Association) (ВРС= -0,57; $p=0,0003$), уменьшением конечного систолического диаметра левого желудочка (ВРС= -6,67 мм; $p<0,0001$), уменьшением конечного диастолического диаметра левого желудочка (ВРС= -6,05 мм; $p<0,0001$) и снижением уровня натрийуретического пептида В-типа (ВРС= -203,40 пг/мл; $p=0,0002$).

Выводы. Дополнительное применение ТМЗ при лечении ХСН может снижать частоту госпитализаций, связанных с заболеванием сердца, уменьшать симптомы, улучшать функцию сердца и уменьшать структурное ремоделирование левого желудочка.

Ключевые слова: функция сердца, хроническая сердечная недостаточность, мета-анализ, прогноз, триметазидин.

РФК 2012;8(2): 242–250

*Автор, ответственный за переписку: ge.junbo2@zs-hospital.sh.cn

Это исследование получило финансовую поддержку Программы поддержки ключевых проектов национальной науки и технологии в одиннадцатом пятилетнем плановом периоде (No. 2006BAI01A04) и Национального фонда естественных наук Китая (National Natural Science Foundation of China) (No. 30871073). Авторы сообщили, что они не имели финансовых взаимоотношений, о которых следует представлять сведения в соответствии с темой этой статьи. Доктор Lei Zhang и доктор Y. Lu внесли равный вклад в эту работу. Рукопись получена 1 августа 2011, переработанная рукопись получена 18 октября 2011, принята 11 ноября 2011.

Несмотря на достижения терапии, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из основных причин смертности в мире. Некоторые данные позволяют предполагать, что изменения энергетического метаболизма, такие, как высокая скорость окисления жирных кислот, могут способствовать ухудшению функции сердца при сердечной недостаточности [1,2].

Триметазидин (1-[2,3,4-триметоксибензил] пиперазина дигидрохлорид) (ТМЗ) влияет на энергообразование, усиливая производство энергии за счет окисления глюкозы и уменьшая окисление жирных кислот [3], и является эффективным при лечении стабильной стенокардии [4]. Исследования показали, что ТМЗ оказывает кардиопротективные эффекты путем уменьшения окислительного повреждения, ингибирования воспаления и апоптоза и улучшения функции эндотелия [5–7]. Поэтому ТМЗ считается перспективным кандидатом для лечения ХСН.

Этот мета-анализ рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) был проведен с целью оценки эффектов ТМЗ при лечении пациентов с ХСН.

Методы

Стратегия поиска и критерии отбора. Мы провели компьютерный поиск исследований в базах данных PubMed, MEDLINE, EMBASE и EBM Reviews по ноябрь 2010 г., используя термины «trimetazidine», «Vastarel», «Idaptan», «сердечная недостаточность», «дисфункция сердца», «нарушение функции сердца», «кардиомиопатия» и «дисфункция желудочков сердца». Исследования с соответствующими названиями также искали среди ссылок в выбранных исследованиях.

Были включены РКИ, в которых пациенты с ХСН были рандомизировано распределены в группы лечения ТМЗ или плацебо. Критериями исключения были: продолжительность лечения <4 нед; перекрестное ис-

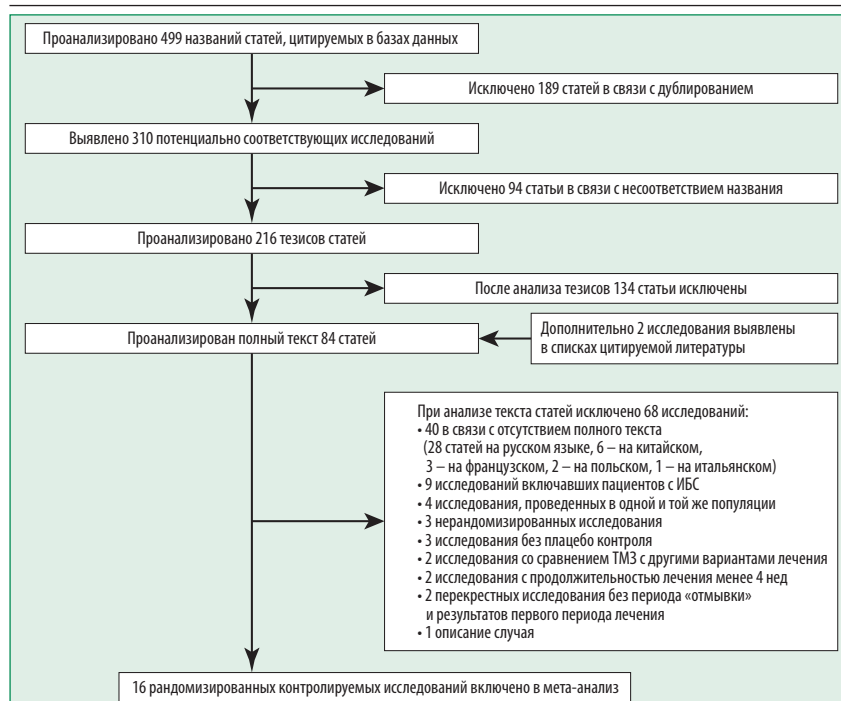


Рисунок 1. Этапы отбора и наблюдения пациентов в рандомизированном исследовании влияния антидепрессивной терапии пирлиндолом на приверженность пациентов лечению

питание без периода «отмывки» и отсутствие доступа к полному тексту статьи для оценки качества и извлечения данных.

Оценка качества и извлечение данных. Два исследователя независимо друг от друга рассмотрели все потенциально подходящие исследования и собрали данные о пациентах и характеристиках исследований. Качество результатов исследований было оценено с применением шкалы качества Jadad.

Синтез и анализ данных. Дихотомические данные были проанализированы с использованием отношения рисков (ОР) и их 95% доверительных интервалов, в то время как непрерывные переменные (различия между исходными показателями и показателями, полученными при последующем наблюдении) анализировались с определением взвешенной разности средних (ВРС) или стандартизованной разности средних (СРС). Объединенные данные анализировались с использованием модели постоянных эффектов, а в случае значительной гетерогенности между исследованиями применялась модель случайных эффектов. Если оцениваемые события при наблюдении отсутствовали, в обеих группах исследования добавлялась величина, равная 0,5. Статистическая гетерогенность оценивалась с помощью I^2 статистики. Мета-регрессионный анализ был проведен для оценки степени возможного влияния других независимых переменных на эффекты лечения. Анализ чувствительности (с исключением 1 исследования) был проведен для определения стабильности суммарной оценки эффектов лечения. Дополнительно, с

использованием метода скорректированной корреляции рангов Begg и теста асимметрии регрессии Egger, оценивалась статистическая ошибка, связанная с преимущественной публикацией положительных результатов. Все значения p были двусторонними, статистическая значимость была установлена на уровне 0,05. Статистический анализ проводился с использованием RevMan 5.0 (The Cochrane Collaboration, Копенгаген, Дания), программного обеспечения STATA 10,0 (StataCorp, College Station, Texas), и пакета «nlme» с использованием R языка 2.12.1.

Результаты

Исследования, соответствующие установленным критериям. Схема выбора подходящих для мета-анализа исследований показана на рис. 1. Кратко, из 499 первично выявленных соответствующих исследований, для детальной оценки были оставлены 84 исследования и, наконец, были проанализированы 16 РКИ [8-

23], удовлетворяющие критериям включения.

Оценки качества результатов этих РКИ представлены в онлайн-таблице 1, где кратко приведены характеристики включенных исследований. В группу лечения ТМЗ было рандомизировано распределено всего 459 пациентов, а в группу контроля — 425 пациентов. Все исследования включали пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Смертность от всех причин и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний. В целом, лечение ТМЗ хорошо переносилось больными ХСН. Результаты мета-анализа показали, что смертность от всех причин при лечении ТМЗ была не ниже, чем в контрольной группе ($ОР=0,47$; $p=0,27$). Но госпитализация из-за сердечно-сосудистых заболеваний требовалась при лечении ТМЗ значительно реже, чем в группе контроля: были госпитализированы только 7 из 80 пациентов, лечившихся ТМЗ, тогда как в группе контроля были госпитализированы 17 из 76 пациентов ($ОР=0,43$; $p=0,03$) (рис. 2). Анализ чувствительности показал, что этот положительный эффект не выявляется, если исключить данные исследования Fragasso et al. [16] ($p=0,08$) или исследования Vitale et al. [22] ($p=0,07$).

Структура и функция левого желудочка. Результаты мета-анализа показали, что дополнительная терапия ТМЗ имела преимущество в сравнении со стандартной терапией с точки зрения улучшения ФВ ЛЖ ($ВРС=6,46\%$; $p<0,0001$). Также было выявлено, что терапия ТМЗ приводит к уменьшению конечного систолического диаметра левого желудочка ($ВРС = -6,67$ мм;

Таблица 1. Характеристики 16 клинических исследований, включенных в мета-анализ

Первый автор, год, № в списке литературы	Число рандомизи- рованно распре- деленных больных, n		Возраст (средняя величина, годы)		Женщины, %		Этиология (ИБС, %)	Сахарный диабет, %	ФК NYHA
	ТМЗ	Контроль	ТМЗ	Контроль	ТМЗ	Контроль			
Belardinelli et al., 2001 [8]	19	19	50	54	21	16	100	NA	II–III
Belardinelli et al., 2007 [9]	27	24	51	52	35	23	100	33	NA
Belardinelli et al., 2008 [10]	19	16	54	54	16	13	100	100	NA
Brottier et al., 1990 [11]	9	11	57	62	5(всего)*		100	NA	III–IV
Cera et al., 2010 [12]	17	13	65	70	12	15	60	37	I–III
Di Napoli et al., 2005 [13]	30	31	67	69	43	42	100	20	II–IV
Di Napoli et al., 2007 [14]	25	25	64	63	40	28	100	24	II–IV
El-Kady et al., 2005 [15]	100	100	53	53	14	22	100	34	NA
Fragasso et al., 2006 [16]	34	31	64	66	11	7	54	7	II–IV
Gunes et al., 2009 [17]	51	36	59	57	27	42	66	29	II–III
Rosano et al., 2003 [18]	16	16	66	65	31	19	100	100	NA
Sisakian et al., 2007 [19]	42	40	64	66	12	17	100	0	II–III
Thrainsdottir et al., 2004 [20]	10	10	67	66	10	20	100	100	II–III
Tuunanen et al., 2008 [21]	12	7	59	57	17	29	0	0	2,2 ± 0,3†
Vitale et al., 2004 [22]	23	24	77	76	22	8	100	26	I–III
Zemljic et al., 2010 [23]	25	22	65	66	18	25	100	NA	II–III

Первый автор, год, № в списке литературы	ФВ ЛЖ (средняя величина, %)	ТМЗ (доза, мг/день)	Продолжительность наблюдения (средняя величина)	Конечные точки
Belardinelli et al., 2001 [8]	33	60	2 мес	Побочные эффекты, сократительный ответ на добутамин, систолическая функция левого желудочка и функциональная способность
Belardinelli et al., 2007 [9]	33	60	4 нед	Побочные эффекты, эндотелий-зависимое расслабление, функциональная способность и показатели эффективности сердечно-сосудистой системы
Belardinelli et al., 2008 [10]	38	60	3 мес	Побочные эффекты, функция и структура левого желудочка, биохимические показатели крови
Brottier et al., 1990 [11]	25	60	6 мес	Побочные эффекты, функция и структура левого желудочка
Cera et al., 2010 [12]	36	60	6 мес	Побочные эффекты, функциональный класс NYHA, электрофизиологические показатели
Di Napoli et al., 2005 [13]	31	60	18 мес	Побочные эффекты, функция и структура левого желудочка, функциональный класс NYHA, СРБ
Di Napoli et al., 2007 [14]	29	60	6 мес	Побочные эффекты, функция левого желудочка, функциональный класс NYHA, тест 6-минутной ходьбы, BNP, сердечный тропонин Т
El-Kady et al., 2005 [15]	36	60	23 мес	Побочные эффекты, число приступов стенокардии/неделя, функция и структура левого желудочка, переносимость физической нагрузки
Fragasso et al., 2006 [16]	35	60	13 мес	Побочные эффекты, функция и структура левого желудочка, функциональный класс NYHA, качество жизни, частота ритма сердца, артериальное давление, BNP
Gunes et al., 2009 [17]	32	60	3 мес	Функция и структура левого желудочка, функциональный класс NYHA, частота ритма сердца, артериальное давление
Rosano et al., 2003 [18]	33	60	6 мес	Функция и структура левого желудочка, частота ритма сердца, артериальное давление
Sisakian et al., 2007 [19]	33	70§	3 мес	Побочные эффекты, функция и структура левого желудочка, функциональный класс NYHA, тест 6-минутной ходьбы
Thrainsdottir et al., 2004 [20]	31	60	4 нед	Побочные эффекты, функция левого желудочка, переносимость физической нагрузки
Tuunanen et al., 2008 [21]	34	70§	3 мес	Побочные эффекты, функция и структура левого желудочка, частота ритма сердца, артериальное давление, метаболизм миокарда
Vitale et al., 2004 [22]	29	60	6 мес	Побочные эффекты, функция и структура левого желудочка, функциональный класс NYHA, число приступов стенокардии/неделя, качество жизни
Zemljic et al., 2010 [23]	55‡	70§	1 мес	Электрофизиологический индекс (корригированный интервал QT)

* процент среди всех включенных больных; † средний функциональный класс среди всех включенных больных; ‡ ФВ ЛЖ у всех включенных больных была <55%;
§ модифицированная лекарственная форма ТМЗ. BNP – мозговой натрийуретический пептид; СРБ – С-реактивный белок; ТМЗ – триметазидин; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка;
ФК NYHA – функциональный класс New York Heart Association

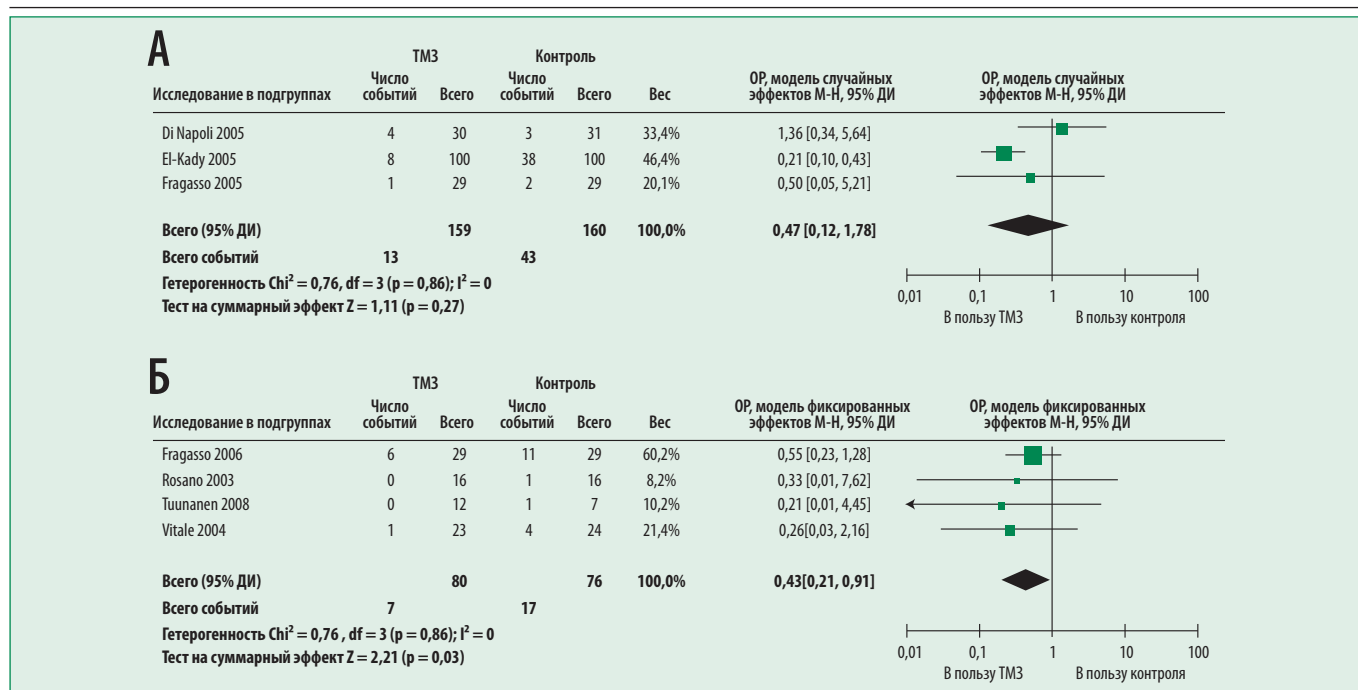


Рисунок 2. Диаграммы, представляющие влияние лечения ТМЗ на летальность от всех причин, и число госпитализаций по поводу заболеваний сердца

(А) – летальность от всех причин; (Б) – число госпитализаций по поводу заболеваний сердца; ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск; ТМЗ – триметазидин; М-Н – Mantel-Haenszel

$p < 0,0001$), конечного диастолического диаметра левого желудочка ($BPC = -6,05$ мм; $p < 0,0001$), и конечного систолического объема левого желудочка ($CPC = -0,61$; $p = 0,02$). Кроме того, при лечении ТМЗ наблюдалась тенденция к снижению конечного диастолического объема левого желудочка ($CPC = -0,38$; $p = 0,10$) (рис. 3).

Анализ чувствительности подтвердил результаты оценки влияния ТМЗ на ФВ ЛЖ по направлению и величине статистической значимости. По результатам мета-регрессионного анализа не было статистически значимой связи между выявленным преимуществом терапии ТМЗ и годом публикации результатов РКИ, возрастом пациентов, этиологией ХСН, исходной ФВ ЛЖ, исходным функциональным классом (NYHA, New York Heart Association), продолжительностью наблюдения. Но мы обнаружили статистически значимую связь между полом пациентов и улучшением ФВ ЛЖ ($p = 0,03$) (рис. 4). Анализ в подгруппах показал, что оригинальный препарат ТМЗ значительно увеличивал ФВ ЛЖ ($p < 0,0001$), в то время как при применении модифицированной лекарственной формы ТМЗ такого эффекта не получено (табл. 2). Кроме того, как показало непременное сравнение, улучшение ФВ ЛЖ не зависело от этиологии ($p = 0,99$). Систематических ошибок, связанных с предпочтительной публикацией положительных результатов, как показали тест Egger ($p = 0,16$) и тест Begg ($p = 0,83$), не было (онлайн-рисунок 1).

Функциональная способность. Было показано преимущество лечения ТМЗ при оценке функционального класса NYHA ($BPC = -0,57$; $p = 0,0003$) и общего времени

выполнения физической нагрузки ($BPC = 63,75$ секунд; $p < 0,0001$) (рис. 5А и 5Б). Анализ в подгруппах показал, что наибольшая вероятность таких полезных эффектов при лечении ТМЗ была у больных ишемической ХСН с исходной ФВ ЛЖ $\geq 30\%$ (табл. 2).

Артериальное давление и частота ритма сердца.

Частота ритма сердца в покое в группе лечения ТМЗ была несколько ниже, чем в контрольной группе ($BPC = -2,62$ уд/мин; $p = 0,04$), тогда как существенных различий систолического артериального давления в покое ($BPC = -0,94$ мм рт. ст.; $p = 0,42$) или диастолического артериального давления в покое ($BPC = -1,86$ мм рт.ст.; $p = 0,27$) не наблюдалось (рис. 5С–5Е).

Сывороточные маркеры. Уровень натрийуретического пептида В-типа (BNP) существенно подавлялся при лечении ТМЗ ($BPC = -203,40$ пг/мл; $p = 0,0002$), в то время как уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ-вч) статистически значимо не снижался ($BPC = -2,45$ мг/л; $p = 0,10$) (рис. 6А и 6Б).

Корригированный QT интервал. Как показано на рис. 6С, терапия ТМЗ была связана с тенденцией, хотя и статистически не значимой, к укорочению корригированного интервала QT ($BPC = -31,32$ мс; $p = 0,07$).

Обсуждение

Основные результаты этого мета-анализа: хотя дополнительное использование ТМЗ не снижает летальность от всех причин у пациентов с ХСН, о полезных эффектах терапии ТМЗ при ХСН свидетельствуют увеличение ФВ ЛЖ и общего времени выполнения физической нагрузки, а также улучшение функционально-

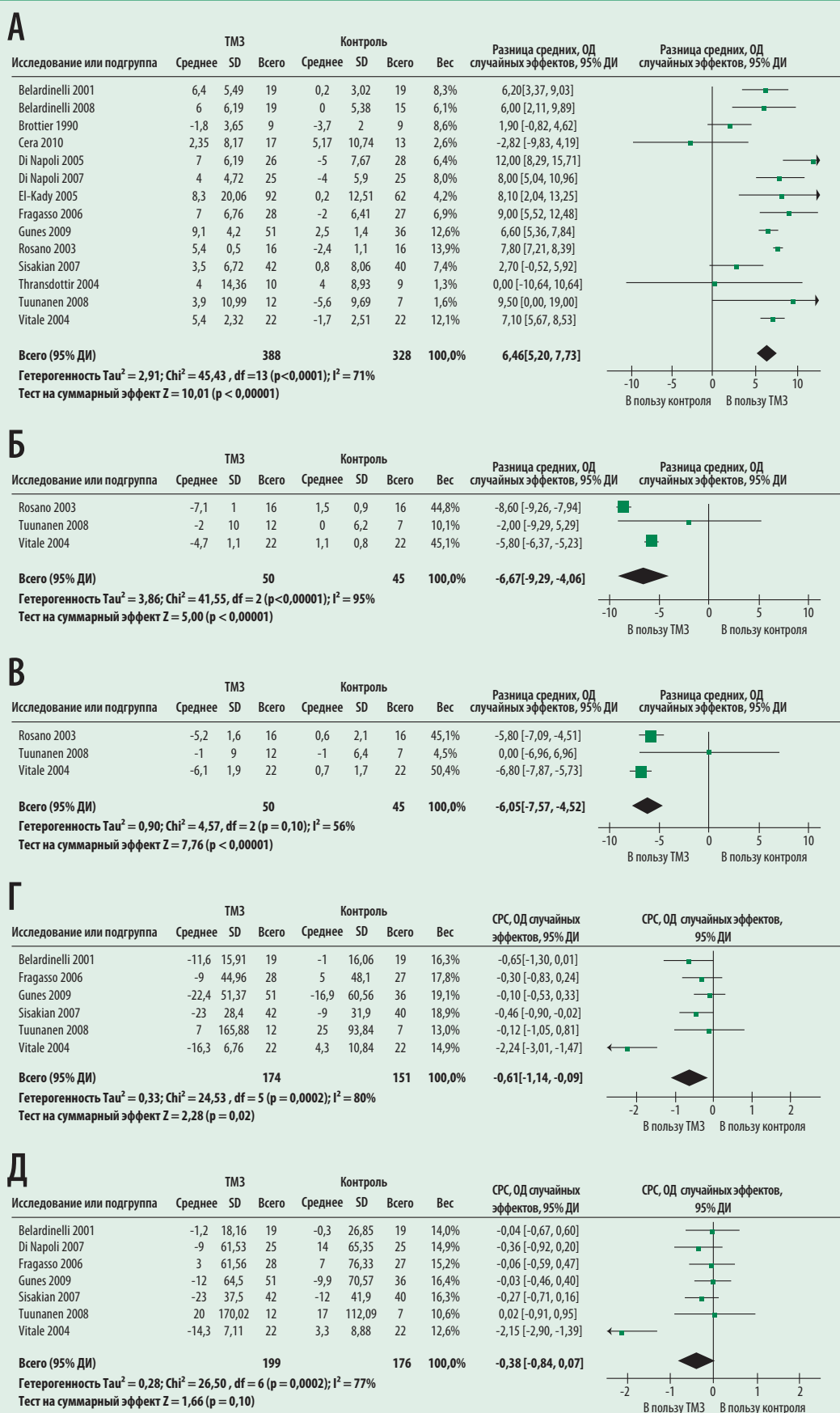


Рисунок 3. Диаграммы, представляющие влияния лечения ТМЗ на структуру и функцию левого желудочка

(А) – фракция выброса левого желудочка; (Б) – конечный систолический диаметр левого желудочка; (В) – конечный диастолический диаметр левого желудочка; (Г) – конечный систолический объем левого желудочка; (Д) – конечный диастолический объем левого желудочка; ОД – обратная дисперсия; СРС – стандартизованная разность средних; SD — стандартное отклонение. Другие сокращения указаны на рис. 2

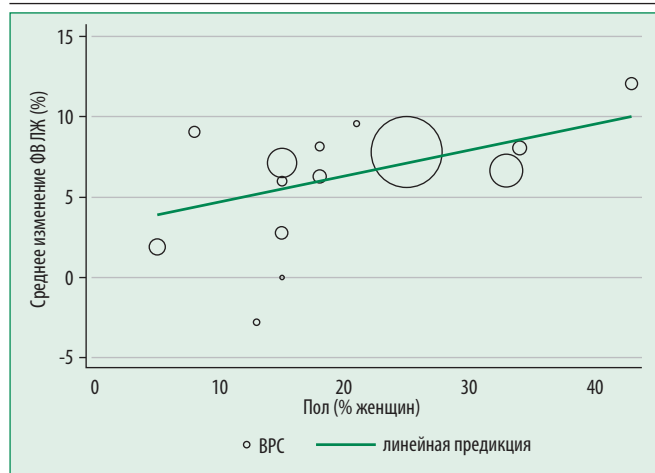


Рисунок 4. Мета-регрессионная зависимость между полом пациентов и улучшением ФВ ЛЖ
ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ВРС — взвешенная разность средних

го класса NYHA, уменьшение числа госпитализаций в связи заболеваниями сердца, снижение конечного систолического диаметра левого желудочка, конечного диастолического диаметра левого желудочка, конечного систолического объема левого желудочка и уровня BNP сыворотки. Более того, наши исследования указывают, что в связи с отсутствием изменений артериального давления в покое и снижением частоты сердечных сокращений в состоянии покоя в среднем лишь на 2,6 уд/мин вышеописанные полезные эффекты могут быть гемодинамически нейтральными.

Считается, что хорошо доказанный антиишемический эффект ТМЗ опосредован снижением β -окисления жирных кислот и увеличением окисления глюкозы, в результате чего образуется больше АТФ [3,24]. Если связать эти данные с гипотезой «энергетического голода», которая предполагает, что недостаточное обеспечение АТФ лежит в основе сократительной дисфункции, развивающейся при сердечной недостаточности [25], кажется правдоподобным, что улучшение энергетического обмена в кардиомиоцитах под влиянием ТМЗ может реализоваться в усилении механической функции кардиомиоцитов, и, в конечном счете, внести вклад в улучшение функции сердца и клинических симптомов. Кроме того, стоит отметить, что ТМЗ оказывает кардиопротективные эффекты, восстанавливая процесс фосфорилирования, подавляя воспалительный ответ, окислительное повреждение и апоптоз. Также улучшаются функции эндотелия и коронарной микроциркуляции [5-7,26,27], что может обуславливать улучшение показателей ремоделирования левого желудочка. Поэтому кажется логичным, что уровень BNP, который имеет отрицательную связь с нарушением структуры и снижением функции сердца, может быть подавлен лечением ТМЗ [28].

Лечение ТМЗ может играть полезную роль не только в отношении структурного ремоделирования серд-

ца, но и электрического ремоделирования [29]. Кроме того, в патогенезе ХСН принимают участие медиаторы воспаления (например, СРБ-вч), а при лечении ТМЗ наблюдается противовоспалительное действие [6,30]. Тем не менее, против ожиданий, нам не удалось показать полезного влияния ТМЗ как на скорректированный интервал QT, так и на уровень СРБ-вч, что может быть объяснено недостаточной мощностью включенных исследований.

Оценка в подгруппах показала, что улучшение клинических симптомов и структуры левого желудочка при лечении ТМЗ было наиболее вероятным у больных ишемической ХСН, однако, это не исключает полезность лечения ТМЗ в отношении улучшения ФВ ЛЖ при неишемической ХСН. Модифицированные лекарственные формы ТМЗ были менее полезны для улучшения ФВ ЛЖ, чем оригинальная форма ТМЗ, что может быть связано с различиями их фармакокинетики [31]. Также было показано, что большую пользу от терапии ТМЗ в отношении ФВ ЛЖ скорее всего, получают женщины, это позволяет предположить, что противоречивость результатов исследований может быть обусловлена разной пропорцией женщин в этих исследованиях.

Ограничения исследования

Недостатками, имеющими отношение к этому мета-анализу были различия характеристик включенных исследований, включая возраст больных, продолжительность наблюдения и так далее. Кроме того, стоит отметить, что эти 16 РКИ включали только 884 пациента, что оправдывает выполнение более масштабных РКИ для оценки пользы ТМЗ при лечении больных ХСН.

Выводы

Дополнительное использование ТМЗ у больных ХСН может оказать благотворное влияние не только за счет улучшения клинических симптомов и структуры и функции левого желудочка, но также — уменьшая число госпитализаций по поводу заболеваний сердца. Это указывает, что ТМЗ может быть дополнительным средством для лечения ХСН.

Благодарность

Авторы признательны Dr. Tiansong Zhang из Центральной районной больницы Jing'an Шанхая, Китай за любезно предоставленную помощь при проведении статистического анализа.

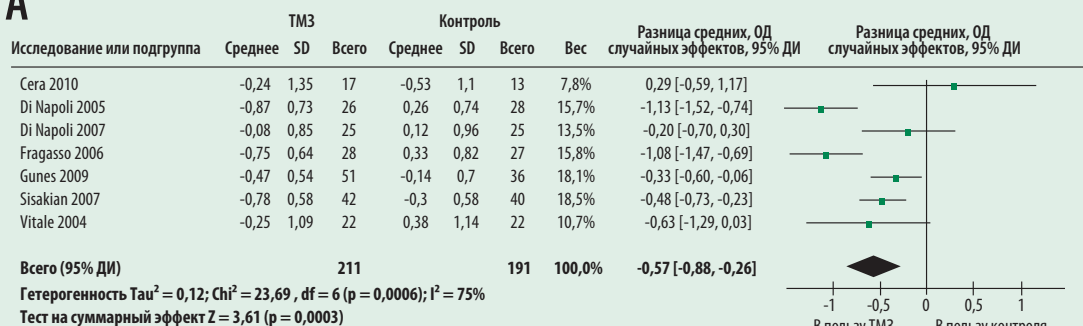
Приложение

Дополнительные таблицы и рисунки можно увидеть в онлайн-версии этой статьи.

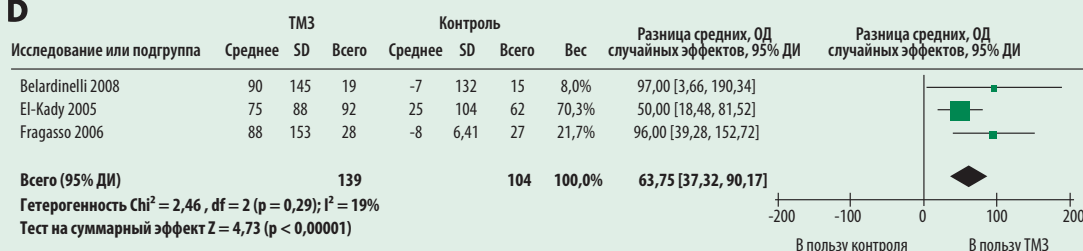
Таблица 2. Оценка эффектов терапии ТМЗ в подгруппах больных ХСН

Подгруппа	ФВ ЛЖ			Функциональный класс NYHA			КДО ЛЖ		
	Число исследований / число больных n/N	ВРС [95% ДИ]	p	Число исследований / число больных n/N	ВРС [95% ДИ]	p	Число исследований / число больных n/N	ВРС [95% ДИ]	p
Возраст, лет									
≥65	7/319	6,72[4,76, 8,69]	<0,0001	5/268	-0,70[-1,09, -0,39]	0,0006	3/181	-0,79[-1,85, 0,28]	0,15
<65	7/400	6,07[4,39, 7,76]	<0,0001	2/137	-0,30[-0,54, -0,06]	0,01	4/194	-0,11[-0,40, 0,17]	0,44
Этиология (ишемическая, 100%)									
Да	10/528	6,45[4,92, 7,99]	<0,0001	4/233	-0,62[-1,01, -0,23]	0,002	4/214	-0,67[-1,45, 0,11]	0,09
Нет	4/191	6,10[2,47, 9,73]	0,001	3/172	-0,46[-1,11, 0,20]	0,17	3/161	-0,03[-0,35, 0,28]	0,83
Все больные с СД									
Да	3/85	7,11[4,98, 9,24]	<0,0001	-	-	-	-	-	-
Нет	9/575	7,00[5,27, 8,73]	<0,0001	7/402	-0,57[-0,88, -0,26]	0,0003	6/337	-0,45[-0,97, 0,08]	0,10
Исходная ФВ ЛЖ									
≥30%	11/604	6,74[5,28, 8,21]	<0,0001	5/308	-0,62[-1,00, -0,24]	0,001	5/281	-0,11[-0,34, 0,13]	0,38
<30%	3/115	5,72[2,36, 9,08]	0,0008	2/97	-0,37[-0,78, 0,04]	0,08	2/94	-1,23[-2,99, 0,52]	0,17
Тип ТМЗ									
Модифицированная форма (70 мг/день)	2/101	4,57[-1,38, 10,53]	0,13	1/82	-0,48[-0,73, -0,23]	0,0002	2/101	-0,22[-0,62, 0,17]	0,27
Оригинальная форма (60 мг/день)	12/618	6,74[5,49, 7,99]	<0,0001	6/323	-0,57[-0,97, -0,18]	0,005	5/274	-0,49[-1,13, 0,16]	0,14
Продолжительность наблюдения (мес)									
≥12	3/263	9,96[7,68, 12,23]	<0,0001	2/109	-1,01[-1,38, -0,83]	<0,0001	1/55	-0,06[-0,59, 0,47]	0,83
<12	11/456	5,76[4,40, 7,12]	<0,0001	5/296	-0,38[-0,54, 0,21]	<0,0001	6/320	-0,45[-0,99, 0,09]	0,10
Подгруппа									
	КСО ЛЖ			ЧСС в покое			САД в покое		
	Число исследований / число больных n/N	ВРС [95% ДИ]	p	Число исследований / число больных n/N	ВРС [95% ДИ]	p	Число исследований / число больных n/N	ВРС [95% ДИ]	p
Возраст, год									
≥65	3/181	-0,95[-1,95, 0,05]	0,06	2/87	-2,70[-7,27, 1,87]	0,25	2/87	-1,96[-4,76, 0,84]	0,17
<65	3/144	-0,24[-0,58, 0,09]	0,15	4/189	-2,58[-5,65, 0,48]	0,10	4/189	1,05[-2,86, 4,97]	0,60
Этиология (ишемическая, 100%)									
Да	3/164	-1,08[-2,08, -0,08]	0,03	3/115	-5,83[-9,26, -2,41]	0,0008	3/115	-1,83[-4,33, 0,67]	0,15
Нет	3/161	-0,17[-0,48, 0,14]	0,29	3/161	1,35[-2,46, 5,15]	0,49	3/161	3,45[-2,10, 9,01]	0,22
Все больные с СД									
Да	-	-	-	1/32	-6,00[-11,59, -0,41]	0,04	1/32	-2,00[-4,86, 0,86]	0,17
Нет	5/287	-0,61[-1,24, 0,02]	0,06	4/206	-0,79[-4,04, 2,45]	0,63	4/206	1,73[-2,20, 5,65]	0,38
Исходная ФВ ЛЖ									
≥30%	5/281	-0,32 [-0,56, -0,08]	0,009	6/276	-2,62 [-5,16, -0,07]	0,04	6/276	-0,94[-3,22, 1,34]	0,42
<30%	1/44	-2,24[-3,01, -1,47]	0,0001	-	-	-	-	-	-
Тип ТМЗ									
Модифицированная форма (70 мг/день)	2/101	-0,40[-0,80, -0,00]	0,05	1/19	3,00[-7,89, 13,89]	0,59	1/19	7,00[-3,05, 17,05]	0,17
Оригинальная форма (60 мг/день)	4/224	-0,78[-1,59, 0,04]	0,06	5/257	-2,94[-5,56, -0,32]	0,03	5/257	-1,37[-3,71, 0,972]	0,25
Продолжительность наблюдения (мес)									
≥12	1/55	-0,30 [-0,83, 0,24]	0,27	1/55	4,00 [-3,96, 11,96]	0,32	1/55	-1,00[-15,26, 13,26]	0,89
<12	5/270	-0,69 [-1,34, -0,04]	0,04	5/221	-3,37 [-6,06, -0,69]	0,01	5/221	-0,94[-3,25, 1,37]	0,43
ВРС – взвешенная разность средних; ДИ – доверительный интервал; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; САД – систолическое артериальное давление; ВРС – стандартизованная разность средних; ТМЗ – триметазидин; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – число сердечных сокращений; NYHA – New York Heart Association. Другие сокращения указаны в таблице 1.									

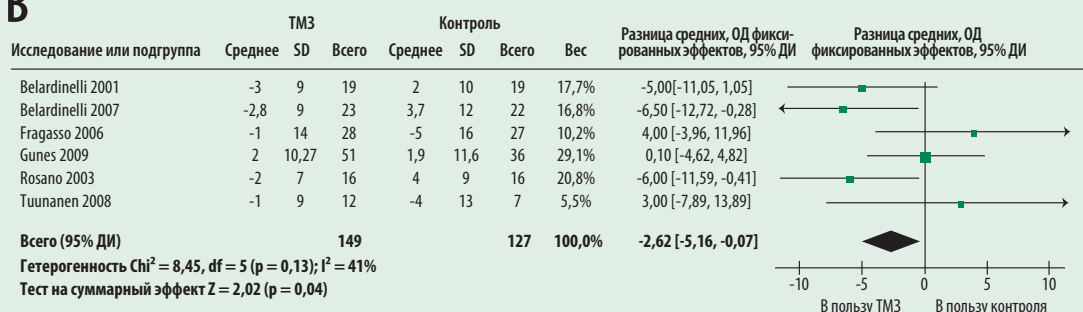
А



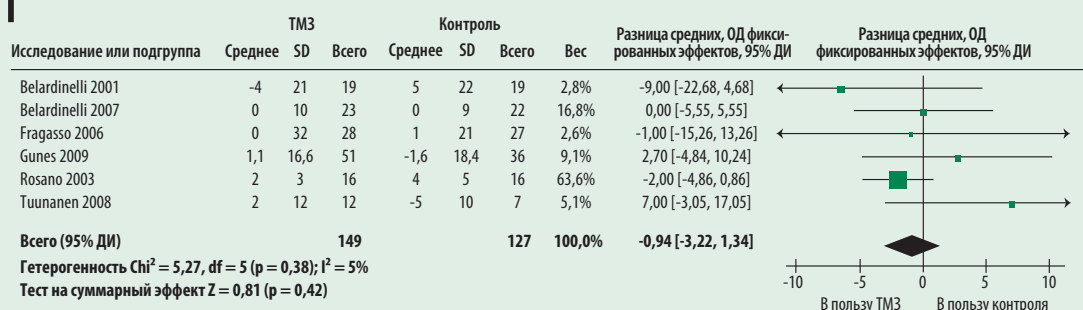
Б



В



Г



Д

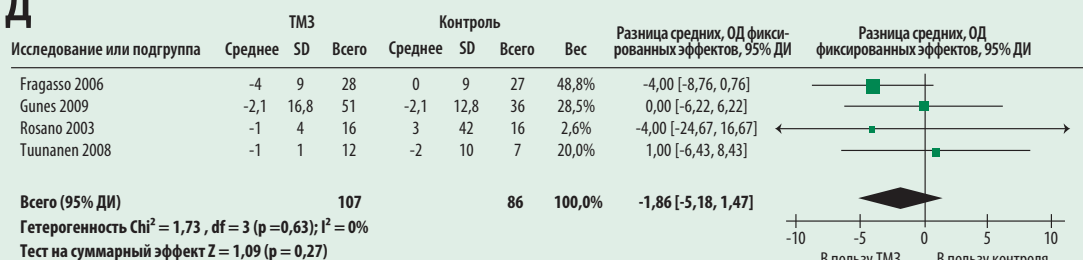


Рисунок 5. Диаграммы, представляющие влияние лечения ТМЗ на функциональную способность, артериальное давление и частоту ритма сердца

(А) – функциональный класс New York Heart Association; (Б) – общее время выполнения физической нагрузки; (В) – частота ритма сердца в покое; (Г) – систолическое артериальное давление в покое; (Д) – диастолическое артериальное давление в покое. Другие сокращения указаны на рис. 2 и 3.

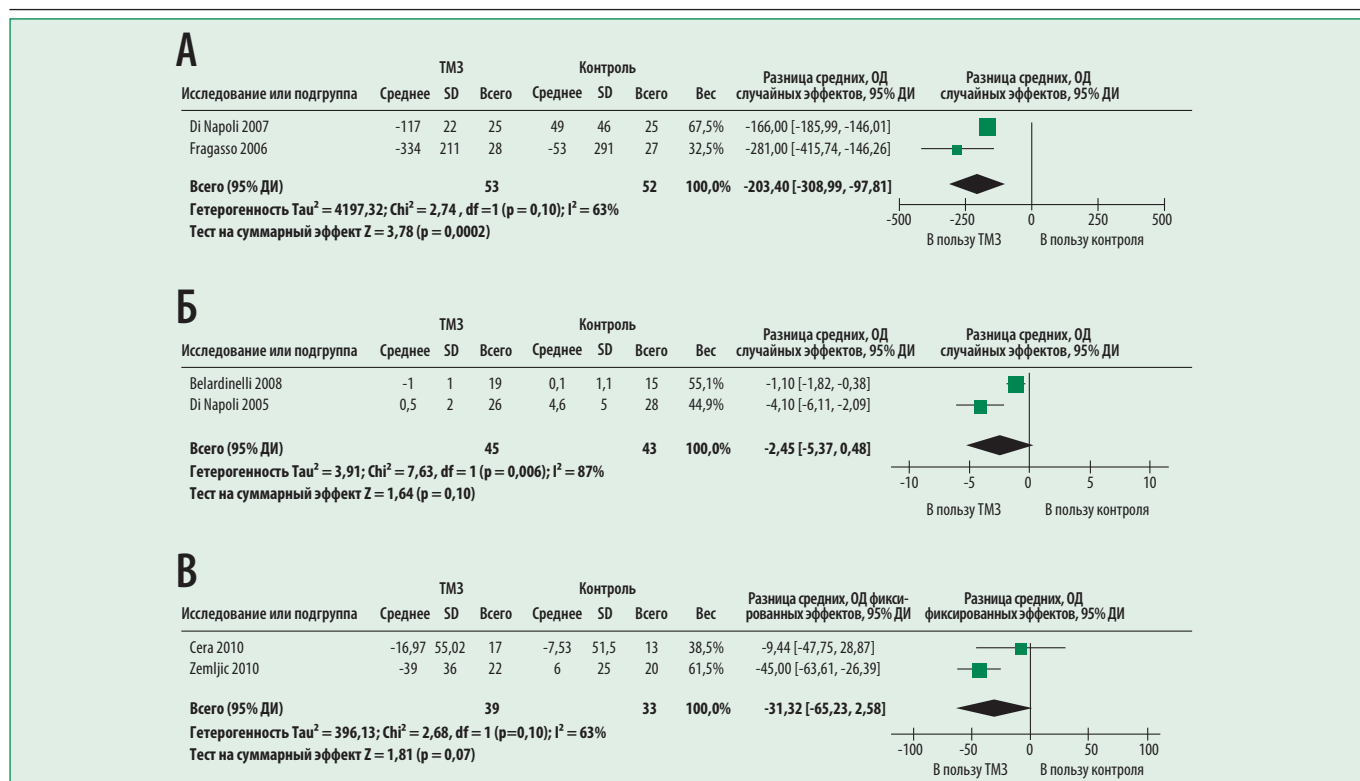
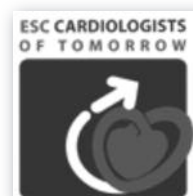
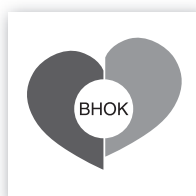


Рисунок 6. Диаграммы, представляющие влияние лечения ТМЗ на сыровороточные биохимические маркеры и на корригированный интервал QT

(А) – натрийуретический пептид В-типа; (Б) – С-реактивный белок высокой чувствительности; (В) – корригированный интервал QT
 Другие сокращения указаны в рисунках 2 и 3

Литература

- Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodelling. *Cardiovasc Res* 2009;81:412–9.
- Clarke B, Wyatt KM, McCormack JG. Ranolazine increases active pyruvate dehydrogenase in perfused normoxic rat hearts: evidence for an indirect mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:341–50.
- Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000;86:580–8.
- Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coronary Artery Dis* 2003;14:171–9.
- Ruixing Y, Wenwu L, Al-Ghazali R. Trimetazidine inhibits cardiomyocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia-reperfusion. *Transl Res* 2007;149:152–60.
- Williams FM, Tanda K, Kus M, Williams TJ. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischemia and reperfusion in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:828–33.
- Di Napoli P, Chierchia S, Taccardi AA, et al. Trimetazidine improves post-ischemic recovery by preserving endothelial nitric oxide synthase expression in isolated working rat hearts. *Nitric Oxide-Biol Ch* 2007;16:228–36.
- Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001;22:2164–70.
- Belardinelli R, Solenghi M, Volpe L, Purcaro A. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect. *Eur Heart J* 2007;28:1102–8.
- Belardinelli R, Ciani G, Gigli M, Mazzanti M, Lacalaprice F. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and left ventricular systolic function in type 2 diabetic patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;51:611–5.
- Brottier L, Barat JL, Combe C, Boussens B, Bonnet J, Bricaud H. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990;11:207–12.
- Cera M, Salerno A, Fragasso G, et al. Beneficial electrophysiological effects of trimetazidine in patients with postischemic chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010;15:24–30.
- Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2005;91:161–5.
- Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, D'Apolito G, Barsotti A. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007;154:602.e1–5.
- El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, Sabry A, Abdel-Hady S. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:271–8.
- Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:992–8.
- Gunes Y, Guntekin U, Tuncer M, Sahin M. Improved left and right ventricular functions with trimetazidine in patients with heart failure: a tissue Doppler study. *Heart Vessels* 2009;24:277–82.
- Rosano GM, Vitale C, Sposato B, Mercurio G, Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc Diabetol* 2003;2:16.
- Sisakian H, Torgomyan A, Barkhudaryan A, Sisakian H, Torgomyan A, Barkhudaryan A. The effect of trimetazidine on left ventricular systolic function and physical tolerance in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Acta Cardiol* 2007;62:493–9.
- Thrainsdottir IS, von Bibra H, Malmberg K, Ryden L. Effects of trimetazidine on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:101–8.
- Tuunanen H, Engblom E, Naum A, et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1250–8.
- Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25:1814–21.
- Zemljic G, Bunc M, Vrtovc B. Trimetazidine shortens QTc interval in patients with ischemic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010;15:31–6.
- Stanley WC, Lopaschuk GD, Hall JL, McCormack JG. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions – Potential for pharmacological interventions. *Cardiovasc Res* 1997;33:243–57.
- Katz AM. Is the failing heart energy depleted? *Cardiol Clin* 1998;16:633–44.
- Lee L, Horowitz J, Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. *Eur Heart J* 2004;25:634–41.
- Deleiris J, Boucher F. Rationale for trimetazidine administration in myocardial-ischemia reperfusion syndrome. *Eur Heart J* 1993;14:34–40.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Mechanisms of disease - Natriuretic peptides. *New Engl J Med* 1998;339:321–8.
- Kiyosue T, Nakamura S, Arita M. Effects of trimetazidine on action potentials and membrane currents of guinea-pig ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1986;18:1301–11.
- Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 2002;91:988–98.
- Genissel P, Chodjania Y, Demolis JL, Ragueneau J, Jallion P. Assessment of the sustained release properties of a new oral formulation of trimetazidine in pigs and dogs and confirmation in healthy human volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2004;29:61–8.



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)



Министерство здравоохранения и социального
развития Российской Федерации

Российское Общество Кардиосоматической
Реабилитации и Вторичной Профилактики
(РосоОКР)



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: tesisi-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

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.

Информация о Московском международном форуме кардиологов размещена на сайтах www.internist.ru, www.rosradio.ru, www.cardioprogress.ru

Тезисы

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 **ИвановИИМосква1**

Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора,

название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов)

2. 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 **tesisi.cardio@gmail.com**. В теме письма указываем **ТезисыИвано-вИИМосква1**. 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)

Выставка

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

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах «Спутник», «Салют» и др. Официальным туроператором (бронирование гостиниц, организация трансфера и культурная программа) является Московский Деловой Центр. Ответственная Широкова Мария, тел/факс: +7(495) 669-76-95, maria@moscowbc.ru.

Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Регистрация

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе Московского международного Форума кардиологов не требуются.

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 _____

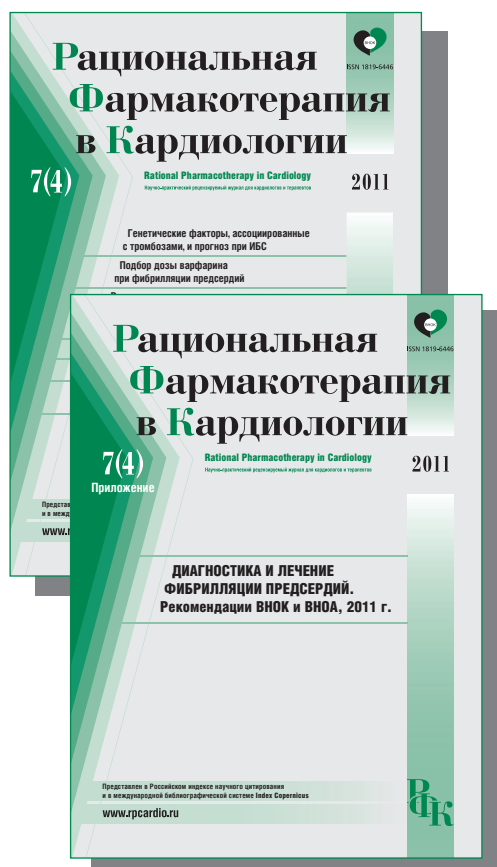
Просьба поставить ☒ в соответствующих квадратах:

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 оставшиеся 4 номера и приложения 2012 г. через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на 2012 г. (на оставшиеся 4 номера с приложениями)
Для индивидуальных подписчиков	680 руб
Для предприятий и организаций	1040 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



ПОДПИСКА НА 2012 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на оставшиеся 4 номера 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).....

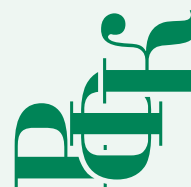
.....

.....

.....

Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций





В потоке
ЖИЗНИ

ПЛАГРИЛ®

КЛОПИДОГРЕЛА ГИДРОСУЛЬФАТ

- Безопасная профилактика инфаркта миокарда на каждый день

- Генерический клопидогрел, одобренный Комитетом по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания США (FDA US)*



Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

115035, Москва, Овчинниковская наб. д. 20 стр.1; тел.: (495) 795 3939, 783 2901; факс: (495) 795 3908; www.drreddys.ru

Per. № ЛСР-005821/09, 17.07.09. Реклама. Информация для врачей и медицинских работников

* <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCMO71436.pdf>

Розулип

Розувастатин

ЛЕГКО НА СЕРДЦЕ
ОТ ЧИСТЫХ СОСУДОВ



Показания к применению:

- Гиперхолестеринемия (IIa, IIb и/или наследственная);
- Гипертриглицеридемия;
- Для замедления прогрессирования атеросклероза.

Рег. номер: ЛС-000799

Дополнительная информация:

ОАО ЭГИС Представительство в России, г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8
Тел.: +7 (495) 363-39-66, факс: +7 (495) 789-66-31, moscow@egis.ru, www.egis.ru

