



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

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

8(3)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2012

Heart-type fatty acid-binding protein in diagnosis of myocardial infarction /Кардиоспецифический белок, связывающий жирные кислоты, в диагностике инфаркта миокарда

Кардиопротективный эффект физической реабилитации после ЧКВ

Фармакоэкономические аспекты терапии никотиновой зависимости у пациентов с ИБС

Антигипертензивная терапия и внутрипочечное сосудистое сопротивление при сахарном диабете

Ривароксабан в профилактике тромбозмболических осложнений

“Оптимальная лекарственная терапия” при стабильной ИБС

Препараты магния при сердечно-сосудистых заболеваниях

Статины и миопатия

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

www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

РФК

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

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

**Теперь
в EMBASE**

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

www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

РФК

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



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, №3 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2012; v.8, N 3

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

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

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

Рогачевская Н.М. Rogachevskaya N.M.

Перевод

Казакотцева Т.А. Kazakovtseva T.A.

Чипигина Н.С. Chipigina N.S.

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В. Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка

Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

Администратор сайта

Крадьян Д.А. Kradjyan D.A.

Proofreader

Translation

Marketing and Sales Manager

Design, desktop publishing

Website Manager

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Заместители главного редактора

Бойцов С. А.

Марцевич С. Ю.

Шальнова С. А.

Ответственный секретарь

Масленикова Г.Я.

Заместитель ответственного секретаря

Колос И.П.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Редакционная коллегия

Александров Ан. А. (Москва)

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Бурцев В. И. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Голиков А. П. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Довгалевский П. Я. (Саратов)

Дошчичин В. Л. (Москва)

Драпкина О.М. (Москва)

Задонченко В. С. (Москва)

Закирова А. Н. (Уфа)

Калинина А. М. (Москва)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Концевая А. В. (Москва)

Кутишенко Н. П. (Москва)

Кухарчук В. В. (Москва)

Латфуллин И. А. (Казань)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Мартынов А. И. (Москва)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Небиеридзе Д. В. (Москва)

Никитин Ю. П. (Новосибирск)

Перова Н. В. (Москва)

Подзолков В. И. (Москва)

Поздняков Ю. М. (Жуковский)

Савенков М. П. (Москва)

Сулимов В. А. (Москва)

Фишман Б. Б. (Великий Новгород)

Чазова И. Е. (Москва)

Шалаев С. В. (Тюмень)

Шостак Н. А. (Москва)

Якушевич В. В. (Ярославль)

Якушин С. С. (Рязань)

Международный редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Джусупов А. К. (Алматы, Казахстан)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Коваленко В.Н. (Киев, Украина)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Цинамдзгвришвили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

Editor-in-Chief

Oganov R.G.

Deputies Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Executive Editor

Maslennikova G.Ya.

Deputy Executive Editor

Kolos I.P.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Editorial Board

Alexandrov An. A. (Moscow)

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (Moscow)

Burtsev V. I. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Gilyarevskiy S. R. (Moscow)

Golikov A. P. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Doshchitsin V. L. (Moscow)

Drapkina O.M. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zakirova A. N. (Ufa)

Kalinina A. M. (Moscow)

Konradi A. O. (St-Petersburg)

Kontsevaya A. V. (Moscow)

Kutishenko N. P. (Moscow)

Kukharchuk V. V. (Moscow)

Latfullin I. A. (Kazan)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Martynov A. I. (Moscow)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk)

Perova N. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Sulimov V. A. (Moscow)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shalaev S. V. (Tyumen)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakusevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

International Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dzhusupov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

Kenda M. F. (Ljubljana, Slovenia)

Kovalenko V. N. (Kyiv, Ukraine)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Tsinamdzgvrishvili B. V. (Tbilisi, Georgia)

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

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ

Взаимоотношения профессиональных медицинских ассоциаций и медицинской промышленности в сфере распространения научной информации и непрерывного медицинского образования: заявление о политике Европейского общества кардиологов	
Совет Европейского общества кардиологов	394

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность сочетанного применения тестов на биомаркеры для диагностики инфаркта миокарда в ранние сроки после развития его клинических проявлений: роль кардиоспецифического белка, связывающего жирные кислоты	
О.В. Батурина, С.Р. Гиляревский, И.М. Кузьмина, М.А. Годков, Е.В. Клычникова	405
Кардиопротективный эффект физической реабилитации у пациентов с диастолической дисфункцией ишемического генеза, перенесших чрескожное коронарное вмешательство	
Н.П. Лямина, А.Н. Носенко, И.Б. Разборова, О.В. Орликова, Е.В. Котельникова, Э.С. Карпова	415
Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на окислительную модификацию белков сыворотки крови у больных ишемическим инсультом	
Т.Н. Хайбуллин, Е.Ю. Кравцова, Г.А. Мартынова	420
Фармакоэкономические аспекты терапии никотиновой зависимости у пациентов со стенокардией, нуждающихся в кардиохирургических вмешательствах	
А.В. Рудакова, М.С. Бережнова	427
Влияние систолической дисфункции левого желудочка на показатели церебральной гемодинамики у больных с острым инфарктом миокарда (результаты обсервационного исследования)	
В.Е. Куликов, М.Э. Хапман, П.А. Баров, М.А. Тонеева, В.А. Сергиевская	428
Влияние комбинированной антигипертензивной терапии с достижением целевых значений артериального давления на доплерографические показатели внутрипочечного кровотока у больных сахарным диабетом типа 2	
О.А. Кошельская, О.А. Журавлёва	433
Кардиотоксичность нейролептиков: морфо-электрокардиографические параллели	
В. П. Волков	441

CONTENTS

EDITORIAL

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	
ESC Board	394

ORIGINAL STUDIES

The efficacy of combined biomarker tests in early diagnostics of acute myocardial infarction after clinical symptoms onset: role of heart-type fatty acid-binding protein	
O.V. Baturina, S.R. Gilyarevsky, I.M. Kuzmina, M.A. Godkov, E.V. Klychnikova	405
Cardioprotective effect of physical rehabilitation in patients with ischemic-origin diastolic dysfunction after percutaneous coronary intervention	
N.P. Lyamina, A.N. Nosenko, I.B. Razborova, O.V. Orlikova, E.V. Kotel'nikova, E.S. Karpova	415
Effect of the ethylmethylhydroxypyridine succinate on the oxidative modification of serum proteins in patients with ischemic stroke	
T.N. Khaybullin, E.Yu. Kravtsova, G.A. Martynova	420
Pharmacoeconomic aspects of nicotine addiction treatment in patients with angina requiring cardiac surgery	
A.V. Rudakova, M.S. Berezhnova	427
Effect of left ventricular systolic dysfunction on cerebral hemodynamics in patients with acute myocardial infarction (the results of observational studies).	
V.E. Kulikov, M.Je. Hapman, P.A. Barov, M.A. Toneeva, V.A. Sergievskaja	428
Effect of the combined antihypertensive therapy with target blood pressure achievement on intrarenal blood flow in patients with type 2 diabetes	
O.A. Koshel'skaya, O.A. Zhuravleva	433
Cardiotoxicity antipsychotics: morpho-electrocardiographic associations	
V. P. Volkov	441

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





Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

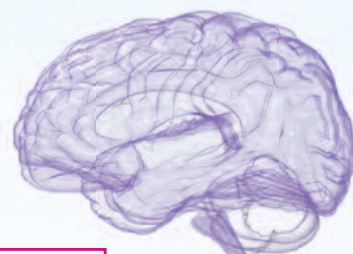
- Эффективная защита от инсульта и системной эмболии¹
- Подходит для пациентов с сердечно-сосудистым риском^{1,2}
- Защита с первого дня лечения

БЕЗОПАСНОСТЬ

- Значительно ниже частота внутримозговых и фатальных кровотечений по сравнению с варфарином¹
- Изучен у разных групп пациентов, более 75 000 пациентов в программах клинических исследований

ПРОСТАТА ПРИМЕНЕНИЯ

- 1 таблетка 1 раз в сутки
- Фиксированная доза
- Не требует мониторинга свертывания крови, ограничений в диете



Более подробная информация на сайтах:

www.xarelto.com и www.thrombosisadviser.com

КСАРЕЛТО®. Краткая инструкция по применению.

Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутримозговое кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). Клинические данные о применении ривароксабана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 15 мл/мин) отсутствуют, поэтому применение ривароксабана не рекомендуется у данной категории пациентов. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутримозговом кровоизлиянии, при патологии сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах), при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести, получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови, при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина между 30 и 15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения; у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства), Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или отеком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия, тахикардия, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), желудочно-кишечное кровотечение (включая кровоточивость десен и ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, диарея, периферические отеки, повышение активности трансаминаз, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, головокружение, головная боль, кратковременный обморок, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), носовое кровотечение, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, гипотензия, гематома. **Регистрационный номер:** ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 25.01.2012. **Производитель:** Байер Шеринг Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365 (10):883-891. 2. Data on file. Bayer Pharma AG, Berlin, Germany.

ЗАО «БАЙЕР»

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231-1200, факс: +7 (495) 231-1202
www.bayerhealthcare.ru



Bayer HealthCare

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Сравнительная эффективность пипофезина, тianeptine и chlorprothixene у пациентов с синдромом дефицита внимания и артериальной гипертензией: результаты открытого нерандомизированного исследования	
V.V. Glushchenko	447

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Ривароксабан в профилактике тромбозмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий	
M. Yu. Gilyarov	453
Проблема выбора оптимальной лекарственной терапии у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца	
S.R. Gilyarevskiy, V.A. Orlov, I.M. Kuz'mina	457

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Препараты магния при заболеваниях сердечно-сосудистой системы	
A.V. Govorin, A.P. Filev	463
Статины и миопатия: молекулярные механизмы	
O.M. Drapkina, E.M. Chernova, O.N. Korneeva	469

ИНФОРМАЦИЯ

Отчет о проведении научно-образовательного форума «Кардиология 2012»	
G. Ya. Maslennikova	474
I Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов «Кардиология: на стыке настоящего и будущего»	475
TCT Russia — XIV Московский международный курс по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению стал смотром новейших технологий и методик в области сердечно-сосудистой хирургии	478
Подписка на журнал	481

NOTES FROM PRACTICE

Comparative effectiveness pipofezine, tianeptine and chlorprothixene in patients with attention deficit disorder, and hypertension: an open non-randomized study	
V.V. Glushchenko	447

POINT OF VIEW

Rivaroxaban in the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation	
M. Yu. Gilyarov	453
The problem of the optimal pharmacotherapy choice in patients with stable coronary artery disease	
S.R. Gilyarevskiy, V.A. Orlov, I.M. Kuz'mina	457

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Magnesium-containing drugs in cardiovascular diseases	
A.V. Govorin, A.P. Filev	463
Statins and myopathy: molecular mechanisms	
O.M. Drapkina, E.M. Chernova, O.N. Korneeva	469

INFORMATION

Report on carrying of scientific and educational forum "Cardiology 2012"	
G. Ya. Maslennikova	474
I International scientific and educational forum of young cardiologists «Cardiology at the turn of present and future»	475
TCT Russia — XIV Moscow international course on roentgen-endovascular diagnostics and therapy became a review of innovative technologies and methods in cardiovascular surgery	478
Subscription to the journal	481

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ АССОЦИАЦИЙ И МЕДИЦИНСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ В СФЕРЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ НАУЧНОЙ ИНФОРМАЦИИ И НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ: ЗАЯВЛЕНИЕ О ПОЛИТИКЕ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ

Совет Европейского общества кардиологов

Presidential Office, European Society of Cardiology, The European Heart House,

2035 Route des Colles—Les Templiers, 06903 Sophia Antipolis, France

Tel: +33 4 9294 7600, Fax: +33 4 9294 7608, Email: escboard@escardio.org

Опубликовано от имени Европейского общества кардиологов. Статья «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» впервые опубликована в *European Heart Journal* 2012;33(5):666-674 (doi:10.1093/eurheartj/ehr480). Комментарий редактора к этой статье там же на стр. 557-561 (doi:10.1093/eurheartj/ehr506) Все права защищены. ©Авторы, 2012. Адрес для запросов о разрешении использования: journals.permissions@oup.com
Перевод с английского языка и публикация произведены с согласия Европейского общества кардиологов

Перевод: Чилигина Н.С.

Взаимоотношения профессиональных медицинских ассоциаций и медицинской промышленности в сфере распространения научной информации и непрерывного медицинского образования: заявление о политике Европейского общества кардиологов

Совет Европейского общества кардиологов

Presidential Office, European Society of Cardiology, The European Heart House, 2035 Route des Colles—Les Templiers, 06903 Sophia Antipolis, France

Tel: +33 4 9294 7600, Fax: +33 4 9294 7608, Email: escboard@escardio.org

Этическим долгом врачей является постоянное текущее обновление знаний. Профессиональные медицинские ассоциации, такие как Европейское общество кардиологов (ЕОК), оказывают в этом поддержку врачам. Хотя стоимость непрерывного медицинского образования (НМО) в Европе недостаточно финансово обеспечена правительствами и работодателями, медицинские ассоциации были подвергнуты критике за принятие альтернативной финансовой поддержки от медицинской промышленности. Медицинское образование и обучение проведению исследований включают получение знаний, нужных для оценки качества и надежности информации. При любой форме распространения научной информации существует некоторый риск систематических ошибок, в том числе интеллектуальных, профессиональных или связанных с финансированием, которые должны быть учтены. Последние, что особенно актуально, должны быть выявлены путем полного раскрытия информации о финансировании. Необходимо тесное сотрудничество между исследователями фундаментальных и клинических проблем в академических институтах, с одной стороны, и инженерами и учеными из научно-исследовательских подразделений фармацевтических компаний и компаний, производящих медицинские устройства, с другой. Это очень важно при разработке новых методов диагностики и лечения, так как содействие производителей может ускорить их внедрение в клиническую практику. Университеты теперь часто призывают своих сотрудников к защите интеллектуальной собственности и коммерциализации своих исследований. Таким образом, мишенью для критики являются не коммерческая деятельность или финансовые связи как таковые, но осознаваемое влияние коммерческих предприятий на принятие клинических решений или официальные рекомендации профессиональных медицинских организаций. Этот документ представляет позицию ЕОК в дискуссии по этой проблеме, и рекомендует, как минимизировать систематические ошибки при распространении научной информации и НМО, а также — как обеспечить надлежащие этические нормы и «прозрачность» в отношениях между медиками и производителями.

Ключевые слова: научные сообщения, непрерывное медицинское образование

РФК 2012;8(3):394-404

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия кардиология была особенно быстро развивающейся медицинской специальностью. Многие достижения были получены в результате фундаментальных и клинических исследований, проводимых университетами, а также фармацевтическими компаниями или компаниями, производящими медицинские устройства. Инновации реализовывались, в частности, на основе продуктивного сотрудничества между врачами, учеными и промышленностью. Для сохранения устойчивого прогресса в медицине такие связи необходимы и должны поощряться и поддерживаться соответствующими инвестициями.

Реализация медицинских достижений возможна только тогда, когда информация о них эффективно предоставляется научным и клиническим сообществам, и каждый врач-кардиолог постоянно обновляет свои знания, чтобы иметь возможность предложить пациентам наилучшую помощь на основе прогресса медицины. Производители способствуют внедрению новых

лекарств, приборов или диагностических инструментов, в основном по коммерческим мотивам. В случае прямой или косвенной поддержки производителями медицинской образовательной деятельности или научных конференций, сообщаемая информация может оказаться недостаточно объективной. Опасения, что корыстные интересы могут вести к ошибкам в образовании и принятии клинических решений, привели к усилению общественного контроля над отношениями между промышленностью, медициной и медицинскими обществами [1–5].

Существует необходимость критического рассмотрения связей промышленности с медицинскими работниками и медицинскими объединениями для того, чтобы гарантировать, что эти отношения соответствуют этическим нормам и являются «прозрачными». Для профессиональных медицинских ассоциаций, таких как Европейское общество кардиологов (ЕОК), это особенно важно в области распространения научной информации и непрерывного медицинского образования (НМО).

Цель данной работы заключается во всестороннем рассмотрении этих вопросов и представлении политики ЕОК.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ НАУЧНОЙ ИНФОРМАЦИИ И НЕПРЕРЫВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Результаты медицинских исследований передаются и распространяются поставщиками НМО, с использованием различных форм учебных материалов (табл. 1). Образовательные программы зачастую предоставляются сотрудничающими организациями совместно (рис. 1).

Профессиональные ассоциации: подход ЕОК

Образовательная деятельность ЕОК и аналогичная деятельность других медицинских ассоциаций направлена на удовлетворение важнейших социальных и профессиональных потребностей. Миссия ЕОК заключается в «уменьшении бремени сердечно-сосудистых заболеваний в Европе». Предоставляя сбалансированные и нейтральные образовательные ресурсы и научную информацию, ЕОК помогает специалистам совершенствовать свои профессиональные стандарты.

В ежегодном конгрессе ЕОК принимают участие около 25000 делегатов, профессионалов из 140 стран мира. Научные, образовательные и относящиеся к клинической практике сессии организует независимый Комитет по программе конгресса, который включает около 50 членов, ни один из которых не работает в медицинской промышленности. На Конгресс присылается примерно 10000 тезисов научных работ, 40% из которых отбирается для презентации после систематического и анонимного рецензирования.

ЕОК также организует пять конгрессов по подразделам кардиологии, конференции, посвященные фундаментальным исследованиям, и курсы клинического НМО. Веб-сайт ЕОК (escardio.org) предлагает образовательные ресурсы, такие как программы электронно-

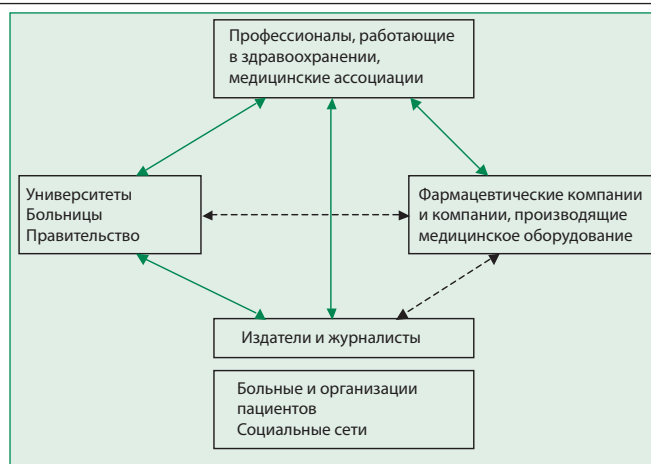


Рисунок 1. Связь между поставщиками непрерывного медицинского образования и системой распространения научной информации. Сплошные стрелки указывают на предпочтительные каналы связи, пунктирными стрелками отмечены те связи, при которых может быть полезен дополнительный комментарий беспристрастного эксперта

го обучения, веб-трансляции, слайд-архивы и онлайн-доступ к научным тезисам конгрессов. ЕОК публикует семь рецензируемых общих и специализированных кардиологических журналов, из которых каждый год производится около 4,5 млн. электронных загрузок научных статей.

ЕОК разрабатывает практические клинические рекомендации на основе всеобъемлющего обзора опубликованных данных по теме для оптимальной помощи больным. Этот процесс включает в себя оценку силы доказательств, преимуществ и рисков лечения, а также обсуждение лечения экспертами для достижения консенсуса. В период между 2005 и 2010 гг. ЕОК были опубликованы или обновлены 26 практических клинических рекомендаций. В течение 2009 и 2010 гг. другие научные организации, входящие в ЕОК, опубликовали еще 50 научных заявлений и документов о консенсусе экс-

Таблица 1. Формы и провайдеры непрерывного медицинского образования (НМО)

Формы НМО	Провайдеры НМО
Конференции в больницах	Образовательные контролируемые органы
Курсы НМО	Клинические колледжи
Программы дистанционного обучения	Больничные конференции, разборы
Медицинские учебники	Университеты и медицинские учебные заведения
Медицинские журналы	Правительственные министерства и официальные консультативные или регулирующие органы
Клинические рекомендации	Профессиональные медицинские ассоциации
Интернет-ресурсы	Благотворительные фонды
Онлайн-семинары (Вебинары)	Фармацевтические компании и компании, производящие медицинские устройства
Сообщения «из уст в уста»/социальные сети	Коммерческие компании НМО
Конференции, финансируемые производителями	Журналисты и непрофессиональная пресса
Медицинские конгрессы	Объединения и организации пациентов

пертов по более узким вопросам, а также обществом кардиологов были опубликованы результаты анализа нескольких реестров и популяционных исследований.

Хотя эти мероприятия проводятся ЕОК независимо, их стоимость косвенно и частично компенсируется за счет финансирования, получаемого ЕОК от медицинской промышленности. Выставка достижений медицинской промышленности на ежегодном конгрессе ЕОК позволяет посетителям получить последнюю современную информацию о диагностических и лечебных продуктах и оценить возможность их использования в клинической практике. Важно отметить, что сателлитные симпозиумы, организованные при поддержке производителей, четко обозначены в программе как отдельные от научных заседаний, организованных Комитетом по программе конгресса.

Медицинские компании

Частные компании имеют будущее, если только они являются прибыльными. В условиях рыночной экономики они имеют законное право для продвижения своих товаров, и они должны это делать так, чтобы оставаться успешным. Медицинские компании не являются исключением, но цели их маркетинговой инициативы включают в себя представление результатов научных исследований и новых продуктов врачам, также как и обеспечение успешности продаж. Можно утверждать, что для долгосрочных интересов медицинской компании выгоднее предоставление точного и беспристрастного образования для врачей, чем предложение коммерческого содействия. Если соответствующему пациенту назначается правильное лечение в нужное время, может быть достигнута максимальная выгода, как для пациента, так и для компании.

Все рекламные и образовательные мероприятия промышленности регламентированы строгими правилами. В Западной Европе необходимо соблюдать правила Европейской федерации фармацевтической промышленности и ассоциаций (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations — EFPIA) [6], Международной федерации ассоциаций фармацевтических производителей [7], а также национальных рекомендаций [8], Международных антикоррупционных законов и законов по борьбе с коррупцией, включая Конвенцию против взяточничества Организации экономического сотрудничества и развития, опубликованную в 1997 г. и пересмотренную в 2009 г. [9]. Все международные медицинские компании, которые работают в США, также должны соответствовать требованиям Закона США о коррупции 1977 г. По всем этим правилам компании должны обеспечивать и нести ответственность за полное соблюдение всех соответствующих законов, кодексов или руководящих принципов в отношении всех рекламных мероприятий и материалов [7]. Кроме

того, все финансовые взаимоотношения между компанией и отдельными врачами теперь должны быть публичными в соответствии с Законом «Sunshine». Маркетинговые инициативы, такие как сателлитные симпозиумы, регулируются теми же законами, как и другие программы [6–8]. Все аспекты участия медицинской компании в выставках на медицинских конгрессах в Европе также регулируются практическими принципами, опубликованными EFPIA. Допустимы только «разумные и пропорциональные» расходы на продвижение продукта. Соблюдение правил контролируется при незапланированных проверках внешними экспертами.

Коммерческие компании непрерывного медицинского образования

В последние годы, с целью проведения образовательных мероприятий для врачей без участия фармацевтических компаний или производителей медицинских устройств, создаются компании НМО. Впрочем, зачастую они организуют мероприятия от имени производителей, а их рентабельность, как третьей стороны среди поставщиков НМО, может зависеть от того, насколько хорошо они удовлетворяют ожиданиям промышленных производителей. Даже тогда, когда эти новые компании организуют мероприятия для университетов и профессиональных ассоциаций, финансовая помощь может поступать от медицинских компаний. В докладе общества J. Масу в США было рекомендовано прекратить такую финансовую поддержку [10].

Мероприятия, организованные коммерческими компаниями НМО, не гарантируют свободы от влияния или предвзятости. Прямая финансовая поддержка медицинскими производителями профессиональных ассоциаций в виде неограниченных образовательных грантов может быть более прозрачной, чем косвенное спонсорство мероприятий по НМО, проводимых коммерческими компаниями. В 2007 г. национальные аккредитованные организации НМО в США получили коммерческую поддержку в 1,2 млрд. долларов, многие из которых, вероятно, были использованы для проведения мероприятий по НМО, относительно неэффективных для изменения клинического подхода и улучшения исходов у больных [11].

ТЕКУЩИЕ ПРОБЛЕМЫ В БОЛЕЕ ШИРОКОМ КОНТЕКСТЕ

Медики и средства массовой информации обеспокоены возможным влиянием медицинской промышленности на практику назначения лекарств и использования медицинского оборудования медицинскими работниками. Основная проблема заключается в том, что связи с промышленностью приводят к реальным или предполагаемым этическим конфликтам [12, 13]. Это может отразиться на принятых схемах на-

значений и выборе препаратов в формулярах больниц [14-20], привести к систематическим ошибкам, связанным с предпочтительной публикацией [17], или влиять на содержание мероприятий НМО, финансируемых производителями [3]. Чтобы свести к минимуму вероятность того, что коммерческие влияния будут воздействовать на клинические решения, медицинские общества призывают к предпочтительному финансированию из членских взносов, субсидий и фондов, а не за счет грантов от промышленности [12, 13, 21]. Неудивительно, что авторы, рассматривающие эту проблему с разных точек зрения, имеют различные взгляды [22]. Если диагностическое или терапевтическое достижение в медицине не может быть коммерческим, то оно вряд ли будет широко пропагандироваться и может остаться нереализованным. Было высказано предположение, что введение в клиническую практику новых методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний шло бы гораздо медленнее, если бы медицинская промышленность работала в вакууме [23]. Поэтому некоторые виды деятельности, которые одновременно являются образовательными и рекламными, все же могут быть полезными для более быстрого распространения и использования новых достижений в медицине.

В медицинском образовании риск систематических ошибок не ограничивается деятельностью, которую поддерживает медицинская промышленность. Систематические ошибки возможны при любой научной коммуникации, даже при образовательных мероприятиях, организованных независимо университетом или медицинской ассоциацией (табл. 2). Интерпретируя

презентацию любого образовательного или научного материала, врач должен быть всегда настроен скептически независимо от контекста. Возможность систематических ошибок можно представить как непрерывную шкалу с трудноуловимыми градациями между категориями и с различными комбинациями возможных интеллектуальных (или «академических») и коммерческих влияний (рис. 2). Трудно определить, где проходят точные границы между тем, что может быть приемлемым, и тем, что недопустимо; некоторые оцениваются как неприемлемые (например, С), но другие (например, А и Е) отвечают современным этическим нормам, хотя и несут определенный риск ошибки.

Высказывалось мнение, что конфликты интересов неизбежны, их трудно распознать и невозможно искоренить ни путем раскрытия интересов, ни повышением культуры [24]. Некоторые полагают, что «конкуренция интересов» может быть более полезным индикатором потенциальной ошибки, чем «конфликт интересов» [25], и что только «значительные взаимоотношения» исключают участие человека в определенном образовательном процессе [26]. Европейские агентства по регулированию лекарственных средств установили, что хотя конфликты интересов не могут быть устранены, риском систематических ошибок можно управлять [27].

Ассоциация американских медицинских колледжей заявила, что есть выгоды от эффективного партнерства между промышленностью и научными медицинскими центрами [28]. В настоящее время исследователей фундаментальных и клинических проблем в ВУЗах

Таблица 2. Источники систематических ошибок при распространении медицинской информации и образования

Ситуация	Примеры возможных систематических ошибок
Преподаватель в университете или в больнице	Ограниченная глубина и диапазон знаний или понимания преподавателя Непропорциональное изложение наиболее интересного для преподавателя материала Несовременное содержание презентации
Преподаватель образовательной конференции или курса	Недостаточная подготовка Отсутствие объективности: представление личного мнения как консенсуса по теме
Приглашенный лектор на профессиональном конгрессе	Концентрация на собственных исследованиях, непризнание приоритета или результатов других исследовательских групп Преимущественные ссылки на исследования, проведенные друзьями и знакомыми Отказ раскрыть владение патентами или другие финансовые интересы, связанные с темой
Лектор спонсируемого спонсором симпозиума	Избирательное представление темы, без ссылки на альтернативные продукты от других производителей Пропуск критических материалов о продукции компании-спонсора
Медицинский учебник	Догматическое упрощение темы Ограниченный объем текста, не позволяющий детально обсудить имеющиеся данные, противоречия и нерешенные вопросы, связанные с темой
Клинические рекомендации	Несистематический обзор темы Рекомендации на основании консенсуса, а не мета-анализа
Презентация научных тезисов	Преждевременное и избирательное представление результатов с использованием предварительных данных, которые, в конечном счете, могут оказаться неподтвержденными
Рукопись научной статьи в рецензируемом научном журнале	Научный обман Избирательный статистический анализ и /или избирательное представление результатов Предпочтения или предвзятое мнение рецензентов Ошибка, связанная с предпочтительной публикацией положительных результатов

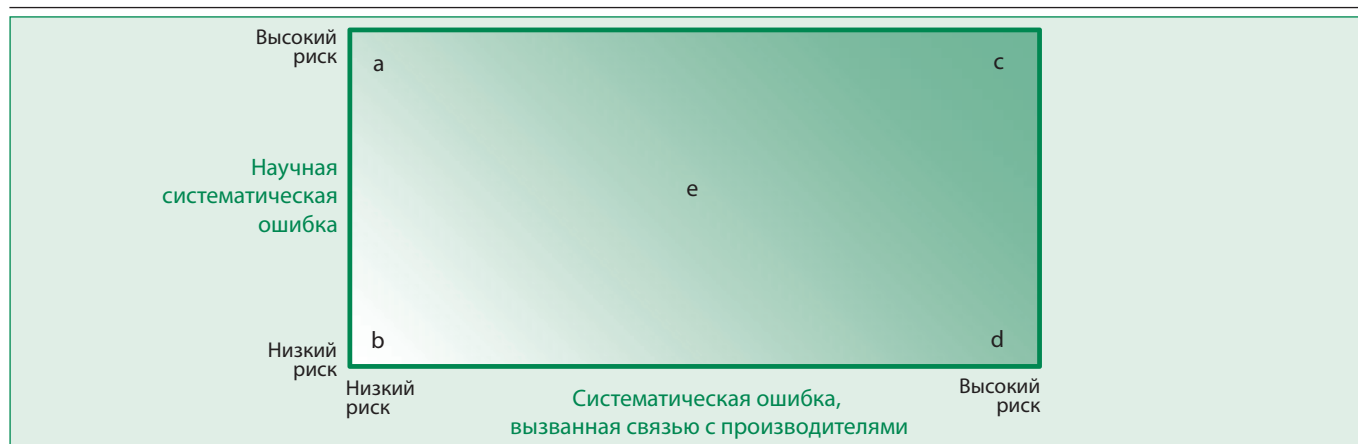


Рисунок 2. Оценка взаимодействия научных систематических ошибок и ошибок, обусловленных связью с промышленностью при распространении научной информации

Риск интеллектуальных или «академических» ошибок может быть представлен на непрерывной шкале от «низкого» (беспристрастное и объективное представление), до «высокого» (пристрастное или субъективное представление). Возможность ошибки в результате финансирования производителями или участия производителей колеблется от нулевой («низкий» риск) до вероятной («высокий» риск). Любое распространение научной информации может быть оценено на обеих шкалах. Оценка, попадающая в зеленую зону, свидетельствует о высокой надежности, а попадающая в оранжевую зону свидетельствует о необходимости интерпретировать информацию с осторожностью. Примеры информационной деятельности, которая очерчивает границы этих шкал: а = ученый читает клиническую лекцию о своих исследованиях, ссылаясь на изобретение, которое он запатентовал, но еще не использовал коммерчески, не раскрывая при этом своих интересов или не представляя обзора альтернативных данных; б = ученый-кардиолог представляет сбалансированную и критическую информацию в лекции на образовательной конференции в университете, которая была организована без коммерческого спонсорства; с = на спонсированном симпозиуме во время конгресса интервенционный кардиолог представляет результаты не рандомизированного, открытого исследования нового устройства, которое было разработано в его учреждении в сотрудничестве с производящей компанией. Он не раскрывает информации о том, что результаты вмешательства были проанализированы в клинической научно-исследовательской организации, основным акционером которой он является, или что он получил гонорар за свое выступление. Компания платит также организаторам конгресса, но информация об этом не разглашается; d = клинический исследователь делает обзор последних рандомизированных испытаний нового препарата на специальном симпозиуме, организованном компанией, которая спонсировала исследования. Компания оплатила все расходы всех участников. Докладчик рассматривает альтернативные препараты, выпускаемые другими компаниями, и дает сбалансированную оценку, соответствующую последним рекомендациям, независимо разработанным медицинским обществом; е = клинический фармаколог, чья исследовательская группа разработала новый препарат, представляет результаты первого рандомизированного контролируемого испытания этого препарата на сателлитном симпозиуме на международном медицинском конгрессе. Он сообщает, что была председателем оргкомитета. Результаты представлены в полном объеме и затем критически рассмотрены в дискуссии другим специалистом, которому был предоставлен доступ к базе данных для независимого статистического анализа. Производители нового препарата предоставляют финансовую помощь врачам для участия в конгрессе.

призывают к защите своей интеллектуальной собственности, патентованию своих открытий или изобретений, поощряется их использование с коммерческой целью или коммерциализация исследований путем создания малых предприятий. Европейская Комиссия придает большое значение развитию новых малых и средних предприятий в секторе здравоохранения в качестве стимула для экономического развития; в регламентирующих документах Европейской Комиссии утверждается, что «сотрудничество между миром науки и миром бизнеса должно быть усилено» [29]. Таким образом, как это ни парадоксально, последняя критика связей с промышленностью, адресованная медицинским ассоциациям, совпала с поощрением отдельных врачей и ученых к контактам с медицинской промышленностью.

Складывается впечатление, что публичное беспокойство относится не к коммерческой деятельности, как таковой. Однако не вполне понятно, на что именно направлена критика, и когда связь с промышленностью считается приемлемой или поощряется. Можно ли доверять небольшим компаниям, и не доверять крупным? Правильно ли, что связи врачей или ученых с небольшими компаниями приемлемы, а связи с крупными компаниями недопустимы? Применение разных стандартов нелогично.

ФИНАНСИРОВАНИЕ НМО: ТЕКУЩЕЕ ПОЛОЖЕНИЕ

В Европе университетскими медицинскими школами организованы комплексные программы для обучения студентов и последипломного медицинского образования, но нет эквивалентного обеспечения непрерывного профессионального развития (НПР) в форме НМО для клинических специалистов. Разрыв заполняется в основном медицинскими ассоциациями, а иногда и другими провайдерами НМО, зачастую при финансовой поддержке производителей. ЕОК, как и другие профессиональные ассоциации, наиболее подходит для обеспечения НМО в кардиологии, так как это соответствует миссии ассоциации, и членами ЕОК является достаточное число специалистов в каждой из областей сердечно-сосудистой медицины.

Если поддержка образовательной деятельности со стороны медицинской промышленности будет отменена, то ответственность за обеспечение финансовой поддержки для продолжения образования врачей ляжет на других, например, на правительства, страховые медицинские компании или работодателей. В конечном счете, какая бы модель не будет принята, будь то включение расходов на образование в стоимость лекарств или медицинских устройств, или в затраты здравоохранения, или в бюджеты университетов, или

в заработную плату или гонорары врачей — платить будут общество и пациенты. Отменять существующие модели финансирования, не заменив их на альтернативные, недопустимо, так как НМО имеет решающее значение для поддержания высоких клинических стандартов и качества медицинской помощи. Врачи этически обязаны непрерывно совершенствовать медицинское образование, это сейчас требуется для подтверждения лицензии, разрешающей клиническую практику, по крайней мере, в 16 европейских странах [30-32].

В Европе существуют значительные различия в организации НМО [32, 33]. Подробных данных о расходах на НМО фармацевтических компаний и компаний, производящих медицинское оборудование в Европе, нет [34], но они варьируются от 20% от общего обеспечения в Дании до почти полной финансовой поддержки НМО в Италии [32].

Во Франции общий государственный бюджет на НМО составляет 64,9 млн. евро в год. Так как 85% из них выделяется на семейных врачей, только 9,7 млн. евро доступны для распределения между всеми 95 000 специалистов [31, 35]; это составляет примерно 100 евро на специалиста в год. В Великобритании Королевский колледж врачей способствует прекращению связей между промышленностью и медицинским образованием, полагаясь вместо этого на поддержку последипломного медицинского образования Королевскими колледжами и Министерством здравоохранения [36], но никакого официального бюджета в поддержку этого для отдельных врачей не выделено. В Германии врачам, как правило, приходится платить за свое НМО [32], а в Нидерландах каждый из академических медицинских специалистов получает на НПР 5 000 евро в год [37]. В Бельгии врачи, получившие подтверждение о НПР, могут брать несколько более высокие гонорары [32]. В Финляндии работодатель должен оплачивать 80% расходов на НМО врачей, а правительство оплачивает 20% этих расходов [32].

В США в 2008 г. в НМО было вложено 2,3 млрд. долларов, при этом 44% доходов было получено от коммерческих спонсоров [38]. Фармацевтические компании и компании, производящие медицинское оборудование, потратили 1 млрд. долларов на НМО, из которых 45% пошло коммерческим компаниям-провайдерам НМО, 22% — университетам, 19% — профессиональным обществам, 4% — больницам, и 10% — другим провайдерам НМО [38]. В 2009 г. Американская Ассоциация Сердца (American Heart Association — АНА) потратила на профессиональное образование и обучение 82 млн. долларов из общего бюджета около 700 млн. долларов [39]. Таким образом, США, возможно, могут позволить себе ограничить или исключить поддержку НМО промышленностью, чтобы больше полагаться на государственные дотации.

Если Европа последует стратегии, предложенной в США, разрывая связи между промышленностью и медицинскими обществами [13], НМО может быть серьезно подорвано. Опора исключительно на государственное финансирование не является практически осуществимым вариантом для Европы на данный момент. Прекращение поддержки медицинских ассоциаций промышленностью будет сопровождаться повышением платы за участие в конгрессах и снижением посещаемости конгрессов, особенно клиническими стажерами и молодыми врачами. По мнению ЕОК в отсутствие альтернативных источников финансирования, или пока альтернативные источники финансирования не определены, поддержание связей с промышленностью уместно при условии независимой, эффективной и беспристрастной образовательной и научной продукции и «прозрачных» и надлежащим образом раскрытых взаимоотношений между экспертами ЕОК, или докладчиками и производителями.

РЕКОМЕНДАЦИИ

Медицинские работники, педагоги, профессиональные ассоциации и промышленность должны действовать как коллективно, так и индивидуально, чтобы признать и устранить реальные или предполагаемые систематические ошибки. Честность медицинского образования в Европе в будущем зависит от разработки законного и соответствующего этическим нормам сотрудничества между медицинскими работниками, научными учреждениями, профессиональными ассоциациями, благотворительными фондами и медицинской промышленностью [25].

ЕОК выступает за принципиальный и сбалансированный подход, который предполагает раскрытие интересов между медицинскими работниками и промышленностью и направлен на обеспечение честного и беспристрастного профессионального медицинского образования [40].

Целью НМО является развитие, сохранение или повышение уровня знаний, понимания, практических навыков и профессиональной деятельности врачей для обеспечения высочайшего качества медицинской помощи пациентам. Все образовательные программы, независимо от того, представлены ли они ЕОК, поставщиками НМО, производителями или регулирующими органами, должны придерживаться основных руководящих принципов. Они должны быть научно обоснованными, иметь четко определенные образовательные цели, иметь четко определенную целевую аудиторию, и быть свободными от коммерческой предвзятости.

Курсы НМО должны быть оценены на основе их научной ценности, качества, практической полезности, доказательной базы, вероятности систематических оши-

бок, инноваций и методов обучения. ЕОК стремится к утверждению своих образовательных программ Европейским советом по аккредитации непрерывного медицинского образования (European Accreditation Council for Continuing Medical Education — EACCME) [41] и Европейским советом по аккредитации в кардиологии (European Board for Accreditation in Cardiology — EBAC), при содействии Европейского союза медицинских специалистов (European Union of Medical Specialists — UEMS).

Поставщики НМО должны стремиться предоставлять подходящие эффективные образовательные ресурсы и возможности. Со временем может потребоваться изменение методологии НМО с меньшей зависимостью от традиционных форматов, включая лекции [42], и увеличением практических занятий в небольших группах на основе представления клинических случаев, которые могут быть более эффективными, для изменения практических действий врачей [43–45]. Поскольку существует мало эмпирических данных о возможном влиянии финансирования медицинских ассоциаций на эффективность их образовательных курсов, заслуживает изучения факт влияния неограниченного образовательного гранта на практическую деятельность врачей [5, 46].

Сотрудничество между научными и частными учреждениями важно для медицинских исследований, оно не является несовместимым с предоставлением отдельных категорий НМО при наличии соответствующих гарантий. Совместные образовательные программы могут быть необходимы для обучения врачей и хирургов использованию новых медицинских устройств [47]. Особенно важно, чтобы любое сотрудничество между медиками и промышленностью было полностью прозрачным, и образовательные цели имели первостепенное значение. ЕОК приняты рекомендации по раскрытию информации и решению возможных конфликтов интересов, которые ранее были опубликованы в Европе, США и других странах [16, 48 – 54].

ЕОК приняла следующие конкретные правила поведения, которые гарантируют предоставление объективного, научно обоснованного и высококачественного НМО в сердечно-сосудистой медицине:

Конгрессы и образовательные курсы

(1) Каждый член Комитета по программе конгресса должен заполнить формуляр декларации интересов. Специалист, работающий в медицинской компании, не может быть членом Комитета по программе.

(2) Председатель Программного комитета конгресса не должен иметь какого-либо отношения к промышленности, так как это будет представлять собой значительный конфликт интересов во время осуществления его/ее полномочий.

(3) Совместный отбор сессий членами программного комитета должен основываться только на научных заслугах.

(4) Докладчики, выступающие на сессии, должны быть выбраны так, чтобы обеспечить сбалансированное рассмотрение темы или сравнение главных направлений. Должно быть выделено время для вопросов и обсуждения докладов.

(5) Все председатели и докладчики должны заполнить формуляр декларации интересов.

(6) Все председатели и докладчики должны представить слайд с раскрытием информации об интересах, показывая его достаточно долго для того, чтобы слушатели смогли прочесть все его содержимое. Информация должна включать заявление о возможных конфликтах научных интересов, а также о любых связях с медицинской промышленностью.

(7) Председатели в течение любой сессии несут ответственность за привлечение внимания аудитории к любым четким конфликтам интересов, которые не были раскрыты, или любым очевидным важным систематическим ошибкам в содержании презентаций.

(8) Каждый участник научного конгресса или учебного курса должен самостоятельно оценивать целостность и качество каждой презентации.

(9) Эти рекомендации применимы к ежегодным конгрессам ЕОК, конгрессам по подразделам кардиологии, организованным ассоциациями ЕОК, в других учебных курсах, организованных ЕОК и его уставными органами, таких, как конференции по обновлению информации и образовательные курсы в European Heart House.

(10) Для аккредитации конгрессов и обучающих курсов для целей НМО необходимо обращаться в независимые организации, такие, как EACCME или EBAC.

Сателлитные симпозиумы

(11) Сателлитные симпозиумы должны быть четко обозначены как имеющие финансовую поддержку промышленности, при этом должны быть признаны коммерческие мотивы и риск их влияния. Если данные о сателлитных симпозиумах включены в программу конференции, то они должны быть перечислены в отдельном и четко определяемом разделе (например, на бумаге другого цвета).

(12) Сателлитные симпозиумы должны проводиться в определенное время, которое не совпадает со временем проведения любых научных сессий.

(13) Продукты компании не должны рекламироваться в лекционном зале, конференц-зале или аудитории, где проводится сателлитный симпозиум.

(14) Приглашенные ученые, выступающие на сателлитном симпозиуме, несут ответственность за информацию, представленную на их слайдах.

Выставки медицинских продуктов

(15) Любая компания, участвующая в выставке медицинских продуктов на конгрессе ЕОК, должна придерживаться всех требований, включенных в отраслевые нормы практики.

Неограниченные гранты

(16) Финансирование в форме «неограниченного образовательного гранта» от фармацевтических компаний или компаний, производящих медицинские устройства, является допустимым. Средства, полученные через неограниченные образовательные гранты, будут выделены для деятельности, относящейся к НМО по усмотрению ЕОК.

Онлайн-семинары, электронное обучение и дистанционное обучение

(17) Требования к прозрачности при дистанционном обучении и Интернет-образовательной деятельности являются такими же, как и при проведении конгрессов и образовательных конференций «face-to-face». Все преподаватели должны заполнить формуляр декларации интересов. Прямое финансирование промышленными компаниями не разрешается, но поддержка в виде неограниченного образовательного гранта является допустимой.

Клинические рекомендации

(18) Научная независимость и принципиальность особенно важны при разработке клинических рекомендаций, и поэтому при разработке клинических рекомендаций требуются особенно строгие стандарты.

(19) Специалист, работающий в фармацевтических фирмах или компаниях, производящих медицинские устройства или технологии, не может быть членом комитета по разработке клинических рекомендаций.

(20) Прямая финансовая поддержка разработки клинических рекомендаций производителями в любой форме недопустима.

(21) Все члены комитета по разработке клинических рекомендаций и все члены отдельных рабочих групп по разработке клинических рекомендаций должны заполнить формуляр декларации интересов и обеспечить полное раскрытие интересов. Члены отдельных рабочих групп Комитета по разработке клинических рекомендаций совместно представляют формуляры декларации интересов. Раскрытие информации об интересах членов целевых групп должно быть представлено в публикации клинических рекомендаций и быть доступным на сайте.

(22) Любая из следующих характеристик лишает специалиста возможности работать в Комитете по разработке клинических рекомендаций: частичная заня-

тость в промышленных компаниях или получение заработной платы от компаний, деятельность которых связана с темой рекомендаций; значительная акционерная собственность или владение патентом, приносящим значительные доходы, или получение значительных гонораров за интеллектуальную собственность, которые имеют отношение к теме клинических рекомендаций. Это правило будет применяться с 1 сентября 2012 г.

(23) Получение платы за консультации или за лекции не является основанием к отстранению специалиста от включения в члены комитета, но он должен полностью раскрыть информацию о конфликте интересов.

(24) Каждой рабочей группой Комитета должны руководить два сопредседателя. По крайней мере, один из них не должен иметь конфликтов интересов, связанных с темой рекомендаций в период их подготовки и создания. Эта мера будет применена в отношении Комитетов по разработке клинических рекомендаций 2012–2014 гг.

(25) Члены рабочей группы клинических рекомендаций могут иметь интересы, связанные с темой рекомендаций (например, участие в управляющих комитетах клинических испытаний), но эти интересы должны быть полностью открыты.

(26) Аналогичные правила распространяются на членов любого комитета экспертов по подготовке рекомендаций или научной рабочей группы, назначенных любым правомочным органом, входящим в ЕОК. Раскрытие их интересов является обязательным.

(27) Другие специалисты, в том числе те, которые были отстранены от членства в Комитете по разработке и созданию клинических рекомендаций в связи с наличием конфликта интересов, могут быть приглашены в качестве советников с учетом их научного опыта. Сотрудники научно-исследовательских и разработывающих подразделений медицинских компаний могут выступать в качестве консультантов рабочих групп по конкретным научным или техническим вопросам, но такое участие консультантов должно быть раскрыто.

Кардиологические журналы ЕОК

(28) Деятельность авторов, рецензентов и редакторов журналов ЕОК должна соответствовать стандартам, рекомендованным Международным комитетом Издателей медицинских журналов [55]. Открытое раскрытие интересов отдельных авторов является обязательным.

(29) Если в статье представлены клинические исследования, поддерживаемые промышленностью, авторы должны указать, что они имели полный доступ к базе данных и полную свободу в интерпретации результатов.

(30) Главный редактор, редакторы и редакции каждого журнала ЕОК должны заполнить полный формуляр декларации интересов. Если у человека есть серьезные конкурирующие интересы, он не может стать редактором журнала ЕОК.

(31) Все рукописи должны быть подвергнуты анонимной, независимой экспертной оценке. Должен проводиться независимый статистический обзор каждой принятой рукописи.

(32) Члены редколлегий и рецензенты должны отклонять любое предложение редактирования или просмотра любой рукописи, относящейся к темам, лекарственным препаратам или устройствам, в которых они имеют значительные коммерческие или академические интересы.

(33) Редакторы должны назначить внешнего консультирующего редактора для редактирования любой представленной рукописи, связанной с темами, лекарственными препаратами, или медицинскими устройствами, в которых они имеют значительные конкурирующие интересы.

Наблюдательные исследования и регистры ЕОК

(34) Научные регистры клинической практики и постмаркетинговые наблюдательные исследования медицинского оборудования должны проводиться в соответствии с высокими этическими стандартами и ответственностью, и подвергаться экспертной оценке независимыми специалистами.

(35) Наблюдательные исследования могут быть поддержаны неограниченными образовательными грантами. Допустимо финансирование с участием ряда разных компаний, но не спонсорство одной компании.

Спонсорские средства должны быть объединены, и управление ими должно быть централизованным. Финансирование не должно влиять на содержание и выполнение программы.

РАСКРЫТИЕ ИНФОРМАЦИИ

Пересмотренная политика в отношении раскрытия информации об интересах была принята Советом ЕОК в 2010 г. Все члены Совета ЕОК, советов ассоциаций ЕОК, советов и центров рабочих групп ЕОК, а также старший постоянный персонал ЕОК должны заполнять формуляр декларации интересов каждый год. Формуляр раскрытия подразделяет каждую категорию интересов как по источнику финансирования (гранты, оплата докладчиков, гонорары за консультации, доходы акционера, работа в компании и т.д.), так и по уровню финансирования (от умеренного до значительного).

ВЫВОДЫ

Медицинский прогресс процветает при продуктивном диалоге между теми, кто участвует в исследованиях

и разработках, и теми, кто участвует в оказании медицинской помощи. Частые контакты между научными учреждениями и промышленностью (в частности, учеными и инженерами медицинских компаний) в рамках образовательных конференций и конгрессов могут способствовать развитию лучших и наиболее инновационных исследовательских идей. Нарушение этих связей, подавляя генерацию идей, которые могли бы, в конечном счете, улучшить здоровье пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, может принести в целом больше вреда, чем пользы от устранения систематических ошибок, связанных с финансированием образовательных программ промышленностью.

Медицинские общества нуждаются в развитии конструктивного партнерства с медицинской промышленностью, в прозрачной, продуктивной и соответствующей этическим нормам форме. Чтобы это стало возможным, необходимо поддерживать и беречь доверие не только общественности, но и медицинских работников, правительства и регулирующих органов. Если призывы к запрету поддержки медицинских ассоциаций промышленностью будут услышаны прежде, чем будет предусмотрено альтернативное финансирование, возможности НМО будут серьезно нарушены. Научно-направленное сотрудничество между профессиональными сообществами и промышленностью может быть взаимовыгодным, этичным и целесообразным. Личные интересы всех заинтересованных сторон должны быть четко определены с самого начала. При управлении и осуществлении сотрудничества между профессиональными сообществами и промышленностью надлежащее внимание должно быть, прежде всего, уделено обеспечению защиты интересов пациента.

Выражение признательности

Этот документ был одобрен Советом ЕОК 26 октября 2011 г. Члены Совета ЕОК 2010–2012 гг.: М. Komajda (президент), Р. Ferrari (бывший президент), Р. Vardas (избранный президент), F. J. Pinto (вице-президент национальных обществ и филиалов), E. Swahn (вице-президент, веб-коммуникации, пресса, стажеры), A. Torbicki (вице-президент ассоциаций, рабочих групп и советов), D. A. Wood (секретарь/заведующий финансовым отделом), R. Bugiardini (советник), G. A. Derumeaux (советник), J. Kautzner (советник), L. Pierard (советник), M. Borggreffe (советник), M. Degertekin (советник), M. Boehm (неофициальный член), O. Smiseth (неофициальный член), J. Vax (неофициальный член), T. F. Luescher (неофициальный член), F. Van de Werf (неофициальный член), C. Deaton (неофициальный член), L. Tavazzi (неофициальный член), K. Huber (неофициальный член), P. Ponikowski (президент HFA), L. P. Badano (Президент EAE), J. Fajadet (президент EAPCI), P. Giannuzzi (президент EACPR), A. Auricchio (президент EHRA), I. Bardinet (ESC CEO), A. G. Fraser (вице-президент по внешним связям Совета 2008–2010 гг., участвовал в подготовке рукописи). Подготовка этого заявления была инициирована дискуссией в Рабочей группе по вопросам развития научной коммуникации, организованной «Круглым столом» ЕОК по сердечно-сосудистым заболеваниям.

Финансирование

Для подготовки данной статьи не было получено никакого финансирования. ЕОК получает средства, включая неограниченные гранты и средства от сдачи в аренду выставочных мест и мест для проведения сателлитных симпозиумов от фармацевтических компаний и компаний, производящих медицинское оборудование или диагностические средства. L.P. Badano получил средства на финансирование научных исследований от компании GE Healthcare. J. Vax получил средства на финансирование научных исследований от компаний Servier, Edwards Lifesciences, GE Healthcare, Lantheus Inc, Boston Scientific, Medtronic, St Jude Medical, Biotronik. C.M. Deaton получил средства на финансирование научных исследований от компании Novo-Nordisk. M.M. Degertekin получил средства на финансирование научных исследований от компании TUBITAK. G.A. Derumeaux получила средства на финансирование научных исследований от компаний Brahms, Trophos, Astra Zeneca, Actelion. R. Ferrari получил средства на финансирование научных исследований от компаний Biosense Webster, Schering-Plough, Angelini, Bayer, GlaxoSmithKline, Fondazione Salvatore Maugeri, Villa Maria Research Hospital, Biotronik, Novartis, Boston Scientific, Sigma Tau, St Jude Medical, Servier. A. Fraser получил средства на финансирование исследований от компаний GE Healthcare, Aloka. T.F. Luescher получил средства на финансирование научных исследований от компаний Sanofi Aventis, Eli Lilly, Abbott, Boston Scientific, Invatec AG, Medtronic, St Jude Medical, Astra Zeneca, Genzyme, Shire HGT, Pfizer, Pycnogenol GmbH, Geneva. L. Pierard получил средства на финансирование научных исследований от компании Astra Zeneca. J. Pinto получил средства на финансирование научных исследований от компаний Servier, GE Healthcare. E. Swahn получила средства на финансирование исследований от компаний Schering-Plough. F.F. Van de Werf получил средства на финансирование научных исследований от компаний Merck Sharp & Dohme, Boehringer-Ingelheim. P. Vardas получил средства на финансирование исследований от компаний Astra Zeneca, Sanofi Aventis, Servier, Medtronic. D.A. Wood получили средства на финансирование научных исследований от компании Pfizer.

Конфликт интересов

L.P. Badano получил плату как докладчик, гонорары, плату за консультации и консультационные услуги, оплату как исследователь, член комитета, и т.д. от Malesci, Medtronic, GE Healthcare, а также получил доход как докладчик, гонорары, плату за консультации и консультационные услуги, оплату как исследователь, член комитета и т.д. от фирмы Actelion через институт. J. Vax получил плату как докладчик, гонорары, плату за консультации и консультационные услуги, оплату как исследователь, член комитета, и т.д. от Heart.org, Astra Zeneca, Servier, Philips, GE Healthcare, Inc Lantheus, Boston Scientific, Medtronic, St Jude Medical, Biotronik, Impulse Dynamics. M. Boehm получил плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от фирм Astra Zeneca, Bayer AG, Boehringer-Ingelheim, Daiichi Sankyo, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, а также получил плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от AstraZeneca, Bayer AG, Boehringer-Ingelheim, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier через институт. M. Borggreffe получил плату спикера, гонорары за консультации и консультативные услуги, работу исследователем, членом комитета и т.д. от St Jude Medical, Bard, Boehringer-Ingelheim, Sanofi Aventis, Bayer Healthcare, Medtronic, Impulse Dynamics, Boston Scientific, получал плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Sanofi Aventis, Medtronic, St Jude Medical, Impulse Dynamics через институт, а также получил доход от интеллектуальной собственности от Thieme Verlag. C.M. Deaton получила плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от St Jude Medical, Daiichi Sankyo, Eli Lilly. M.M. Degertekin получил плату спикера, гонорары за консультации и консультационные услуги, оплату за работу исследователем, членом комитета

и т.д. от Novartis, Abbott, и Medtronic. G.A. Derumeaux получила плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Boehringer-Ingelheim, Actelion, Medtronic, Toshiba Medical Imaging, General Electric, Servier, а также получила плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Brahms, Medtronic, Bayer Healthcare, Actelion через институт. J. Fajadet плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Boston Scientific, Abbott, Medtronic, Cordis. R. Ferrari плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Bayer, Boehringer-Ingelheim, Fondazione Salvatore Maugeri, Medical Trials Analysis, Roche Pharma, Servier. J. Kautzner плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Biosense Webster, Abbott, Boehringer-Ingelheim, Sanofi Aventis, Actelion, GE Healthcare, Boston Scientific, Medtronic, Biotronik, St Jude Medical, Hansen Medical, Siemens Healthcare, а также получил плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Biosense Webster, Endosense, CardioFocus, Rhythmia, Boston Scientific, Medtronic, Biotronik, Viacor через институт. M. Komajda прямо получил персональные средства, включая плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Servier, BMS, Nile Therapeutics, PLB-организации, Sanofi Aventis, Merck Sharp & Dohme, Duke University, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, Menarini, GlaxoSmithKline, Torrent. T.F. Luescher получал плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Bayer, и также получал плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Eli Lilly, Duke University, Merck Sharp & Dohme, Vifor International, Servier, Astra Zeneca, Genzyme, Shire HGT, BMS/Pfizer через институт. L. Pierard получал плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Novartis, Merck Sharp & Dohme, General Electric, Astra Zeneca через институт. F.J. Pinto получал плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Boehringer-Ingelheim, Servier, GE Healthcare, и также получал плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Servier через институт. P. Ponikowski получал плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Schering-Plough, Amgen, Sanofi Aventis, Merck Sharp & Dohme, Sanofi Aventis, Novartis, Pfizer, Servier, Duke University, Johnson & Johnson, Bayer Healthcare, Merck Sharp & Dohme, Respicardia, Vifor International, F. Hoffman La Roche Ltd., и также получал плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Schering-Plough, Amgen, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Servier, Johnson & Johnson, Bayer Healthcare, Duke University, F. Hoffman La Roche Ltd. через институт. A. Torbicki получал плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Boehringer-Ingelheim, Sanofi Aventis, Pfizer, Actelion, Lilly, Bayer Healthcare. F. Van de Werf получал плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim. P. Vardas получал плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Sanofi Aventis, Servier, Boehringer-Ingelheim. D.A. Wood получал плату спикера, гонорары за консультации, оплату за работу в консультативном совете, работу исследователем, членом комитета и т.д. от Roche Pharma, Bayer Schering Pharma, Astra Zeneca, Zentiva, Merck Sharp & Dohme, Chugai Pharma UK, Pfizer.

Литература

1. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2002;287:612–617.
2. Jibson MD. Medical education and the pharmaceutical industry: managing an uneasy alliance. *Acad Psychiatry* 2006;30:36–39.
3. Moynihan R. Doctors' education: the invisible influence of drug company sponsorship. *BMJ* 2008;336:416–417.
4. Podolsky SH, Greene JA. A historical perspective of pharmaceutical promotion and physician education. *JAMA* 2008;300:831–833.
5. Lo B, Field MJ, eds. *Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice*. Washington: Institute of Medicine; 2009. ISBN: 978-0-309-13188-9.
6. EFPIA. EFPIA code on the promotion of prescription-only medicines to, and interactions with, health-care professionals, 2007. www.efpia.eu/Content/Default.aspx?PageID=559&DocID=3483 (20 January 2012).
7. FPMA. IFPMA Code of Pharmaceutical Marketing Practices 2006 Revision. Appendix 1. 2006. www.ifpma.org/fileadmin/templates/EthicalPromotion/pdfs/IFPMA-TheCodeOperatingProcedure-2006.pdf.
8. ABPI. Code of practice for the pharmaceutical industry, 2006. www.abpi.org.uk/links/as-soc/PMCPA/pmpca_code2006.pdf.
9. Organisation for Economic Co-operation and Development. Recommendation for Further Combating Bribery of Foreign Public Officials in International Business Transactions. Paris, France: OECD; 2009. http://www.oecd.org/document/20/0,3343,en_2649_34859_2017813_1_1_1_1,00.html (20 January 2012).
10. Hager M, Russell S, Fletcher SW, eds. *Continuing education in the health professions: improving healthcare through lifelong learning*. Proceedings of a conference sponsored by the Josiah Macy, Jr. Foundation. New York, 2008. ISBN 0-914362-49-6. www.josiahmacyfoundation.org (20 January 2012).
11. Mazmanian PE. Commercial support of continuing medical education in the United States: the politics of doubt, the value of studies. *J Contin Educ Health Prof* 2009;29:81–83.
12. Chimonas S, Rothman DJ. New federal guidelines for physician-pharmaceutical industry relations: the politics of policy formation. *Health Aff (Millwood)* 2005;24:949–960.
13. Rothman DJ, McDonald WJ, Berkowitz CD, Chimonas SC, DeAngelis CD, Hale RW, Nissen SE, Osborn JE, Scully JH Jr, Thomson GE, Wofsy D. Professional medical associations and their relationships with industry: a proposal for controlling conflict of interest. *JAMA* 2009;301:1367–1372.
14. Chren MM, Landefeld CS. Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA* 1994;271:684–689.
15. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000;283:373–380.
16. Hatton RC, Chavez ML, Jackson E, Maurey J, Barriere SL, Couchenour R, Evens RP, Gunning K, Hume AL, Hutchison LC, Matzke GR, Noviasky JA, Rospond RM, Kelloway JS, Stevenson JG, Vanderveen RP, Verme-Gibboney CN, Walters D. Pharmacists and industry: guidelines for ethical interactions. *Pharmacotherapy* 2008;28:410–420.
17. Dickersin K. The existence of publication bias and risk factors for its occurrence. *JAMA* 1990;263:1385–1389.
18. Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N Engl J Med* 1998;338:101–106.
19. Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999;282:1453–1457.
20. Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA* 2008;299:1800–1812.
21. Pellegrino ED, Relman AS. Professional medical associations: ethical and practical guidelines. *JAMA* 1999;282:984–986.
22. Ross JS, Coutts G, Tiner R, Angell M, Gottlieb S. Doctors, patients and the drug industry: partners, friends, or foes? *BMJ* 2009;338:326–329.
23. Harrington RA, Califf RM. There is a role for industry-sponsored education in cardiology. *Circulation* 2010;121:2221–2227.
24. Gelberman RH, Samson D, Mirza SK, Callaghan JJ, Pellegrini VD. Orthopaedic surgeons and the medical device industry: the threat to scientific integrity and the public trust. *J Bone Joint Surg Am* 2010;92:765–777.
25. Bruyere O, Kanis JA, Ibar-Abadie ME, Alsayed N, Brandt ML, Burlet N, Cahall DL, Chines A, Devogelaer JP, Dere W, Goel N, Hughes N, Kaufman JM, Korte S, Mitlak BH, Niesse D, Rizzoli R, Royati LC, Reginster JY. The need for a transparent, ethical, and successful relationship between academic scientists and the pharmaceutical industry: a view of the Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science (GREET). *Osteoporos Int* 2010;21:713–722.
26. Drazen JM, Curfman GD. Financial associations of authors. *N Engl J Med* 2002;346:1901–1902.
27. Lexchin J, O'Donovan O. Prohibiting or 'managing' conflict of interest? A review of policies and procedures in three European drug regulation agencies. *Soc Sci Med* 2010;70: 643–647.
28. Association of American Medical Colleges. Industry Funding of Medical Education. Report of an AAMC Task Force. Washington, DC: AAMC; 2008. <http://services.aamc.org/publications/showfile.cfm?file=version114.pdf>.
29. European Commission, SEC(2010) 1161. Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. Europe 2020 Flagship Initiative. Innovation Union. Brussels, 6.1.2010. http://ec.europa.eu/research/innovation-union/pdf/innovationunioncommunication_en.pdf.
30. Merkur S, Mossialos E, Long M, McKee M. Physician revalidation in Europe. *Clin Med* 2008;8:371–376.
31. Maisonneuve H, Matillon Y, Negri A, Pallares L, Vigneri R, Young HL. Continuing medical education and professional revalidation in Europe: five case examples. *J Contin Educ Health Prof* 2009;29:58–62.
32. Fras Z, Destrebecq F, Creplet C, Welling C. Survey of European CME/CPD. Continuing Medical Education and Professional Development. Brussels: European Union of Medicine Specialists (UEMS); 2008. <http://www.uems.net/> (20 January 2012).
33. Garattini L, Gritti S, De Compagni P, Casadei G. Continuing medical education in six European countries: a comparative analysis. *Health Policy* 2010;94:246–254.
34. Desbois EJ, Pardell H, Negri A, Kellner T, Posel P, Kleinoeder T, Maillet B, Maisonneuve H. Continuing medical education in Europe: evolution or revolution, 2010. <http://www.continuingmedicaleducation-europe.com/> (20 January 2012).
35. Organisme Gestionnaire Conventionnel. Rapport d'activité FPC (Formation professionnelle conventionnelle) 2009;10–11.
36. Royal College of Physicians. (RCP). Innovating for health: patient, physicians, the pharmaceutical industry and the NHS. Report of a Working Party, 2009. <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/contents/76673804-76c5-4ab3-89a0-92d44e45edc3.pdf>.
37. Netherlands Federation of University Medical Centres. Collective agreement for University Medical Centres, 1 January 2008–1 March 2011. NFU-083083, article 15.9.1. <http://www.nfu.nl/fileadmin/documents/Werk-NFU20083083-OFF-ENG-CAOV081016.pdf>.
38. Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME). Annual Report Data 2008. http://www.accme.org/dir_docs/doc_upload/1f8dc476-246a-4e8e-91d3d24f2f5bfec_uploaddocument.pdf.
39. American Heart Association. AHA annual report 2009. http://www.nxtbook.com/tristar/tristar/aha_annualreport09/index.php#30 (20 January 2012).
40. Camilleri M, Parke DW 2nd. Perspective: conflict of interest and professional organizations: considerations and recommendations. *Acad Med* 2010;85:85–91.
41. Criteria for international accreditation of CME. European Union of Medical Specialists, 2007. <http://admin.uems.net/uploadedfiles/14111.pdf>.
42. Fletcher S. Pharma and CME: view from the US. *BMJ* 2008;337:a1023.
43. Davis DA, Thompson MA, Oxman AD, Haynes B. Changing physician performance: a systematic review of the effect of continuing medical education strategies. *JAMA* 1995;274: 700–705.
44. Davis D, O'Brien MAT, Freemantle N, Wolf FM, Mazmanian P, Taylor-Vaisey A. Impact of formal continuing medical education. Do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behavior or health care outcomes? *JAMA* 1999;282:867–874.
45. Bowen Judith L. Medical education: educational strategies to promote clinical diagnostic reasoning. *N Engl J Med* 2006;355:2217–2225.
46. Kahn N. Industry support and professional medical associations—letter to the editor. *JAMA* 2009;302:737.
47. Smith CD, Buyske J, Talamini MA. Industry support and professional medical associations—letter to the editor. *JAMA* 2009;302:738–739.
48. Coyle SL. Physician-industry relations. Part 1: individual physicians. *Ann Intern Med* 2002;136:396–402.
49. Coyle SL. Physician-industry relations. Part 2: organizational issues. *Ann Intern Med* 2002;136:403–406.
50. European Medicines Agency (EMA). Policy on the Handling of Conflicts of Interests of Management Board and Scientific Committee Members and EMEA Experts. London: EMA; 2006. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/general/direct/conflicts/3165303en.pdf>.
51. Boyd EA, Bero LA. Improving the use of research evidence in guideline development: 4. Managing conflicts of interest. *Health Res Policy Syst* 2006;4:16.
52. Guyatt G, Akl EA, Hirsh J, Kearon C, Crowther M, Gutterman D, Lewis SZ, Nathanson I, Jaeschke R, Schunemann H. The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution. *Ann Intern Med* 2010;152:738–741.
53. Mitchell PB. Winds of change: growing demands for transparency in the relationship between doctors and the pharmaceutical industry. *Med J Aust* 2009;191:273–275.
54. Schunemann HJ, Osborne M, Moss J, Manthous C, Wagner G, Sicilian L, Ohar J, McDermott S, Lucas L, Jaeschke R; ATS Ethics and Conflict of Interest Committee and the Documents Development and Implementation Committee. An official American Thoracic Society Policy statement: managing conflict of interest in professional societies. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:564–580.
55. International Committee of Medical Journal Editors. Ethical Considerations in the Conduct and Reporting of Research: Conflicts of Interest. ICMJE; 2009. http://www.icmje.org/ethical_4conflicts.html (20 January 2012).

Поступила: 16.03.2012

Принята в печать: 15.05.2012

THE EFFICACY OF COMBINED BIOMARKER TESTS IN EARLY DIAGNOSTICS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AFTER CLINICAL SYMPTOMS ONSET: ROLE OF HEART-TYPE FATTY ACID-BINDING PROTEIN

O.V. Baturina, S.R. Gilyarevsky*, I.M. Kuzmina, M.A. Godkov, E.V. Klychnikova

Research Institute of Emergency Medicine named after N.V. Sklifosovsky

Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia

The efficacy of combined biomarker tests in early diagnostics of acute myocardial infarction after clinical symptoms onset: role of heart-type fatty acid-binding protein

O.V. Baturina, S.R. Gilyarevsky*, I.M. Kuzmina, M.A. Godkov, E.V. Klychnikova

Research Institute of Emergency Medicine named after N.V. Sklifosovsky. Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia

Aim. To evaluate the diagnostic value of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) introduction to standard cardiac biomarkers in diagnostics of myocardial infarction (MI) early after clinical symptoms onset.

Material and methods. Patients aged 18 years and older admitted to the hospital with acute coronary syndrome (ACS) during first 6 hours after ACS symptoms onset were enrolled into the study. At hospitalization level of biomarkers of myocardial damage (creatin phosphokinase-MB fraction - CPK-MB, troponin T) and qualitative tests on FABP were assessed in all patients. Serum troponin T concentration measured in 12 hours after the hospitalization was used to confirm diagnosis of MI. Moreover, diagnosis of MI was verified by echocardiography with the assessment of local reduction in myocardial contractility.

Results. 101 patients were included into the study (27% female; aged 59.9 ± 12.4). At the moment of hospitalization 71 (70%) patients were diagnosed with ACS with ST-segment elevation, and 30 (30%) patients - ACS without ST-segment elevation. In total, period between clinical symptoms onset and hospitalization was 3.6 ± 1.4 hours. Analysis of diagnostic value of tests during the first 6 hours after ACS symptoms onset showed higher sensitivity of H-FABP in comparison with troponin T and CPK-MB (72.5, 56.2 and 49.5%, respectively). Specificity of these tests during the first 6 hours after onset of clinical signs of ACS was 90, 100 and 90%, respectively.

Sensitivity and specificity were 87.7 and 100.0%, respectively, when H-FABP, troponin T and CPK-MB were used in combination as a "block test" in patients hospitalized during the first 6 hours after ACS symptoms onset. Sensitivity and specificity were 74.3 and 100.0%, respectively, when "block test" was used in patients hospitalized during the first 3 hours after ACS symptoms onset; between 3 and 6 hours after ACS symptoms onset sensitivity and specificity of tests reached 100%.

Conclusion. "Block test" with H-FABP, troponin T and CPK-MB early after ACS symptoms onset is more sensitive in comparison with separate use of the tests.

Key words: heart-type fatty acid-binding protein, acute coronary syndrome, "block test".

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(3):405-414

Эффективность сочетанного применения тестов на биомаркеры для диагностики инфаркта миокарда в ранние сроки после развития его клинических проявлений: роль кардиоспецифического белка, связывающего жирные кислоты

О.В. Батурина, С.Р. Гиляревский*, И.М. Кузьмина, М.А. Годков, Е.В. Клычникова

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

Цель. Оценить диагностическую эффективность добавления кардиоспецифического белка, связывающего жирные кислоты (кСБСЖК), к стандартным кардиоспецифическим биомаркерам для диагностики инфаркта миокарда (ИМ) в ранние сроки после развития клинических проявлений заболевания.

Материал и методы. В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) в первые 6 ч от развития клинических проявлений заболевания.

Всем больным в момент госпитализации проводили оценку уровня кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда (МВ фракция креатинфосфокиназы — МВ-КФК, тропонин Т) и качественные тесты на БСЖК. Через 12 ч после госпитализации повторно определяли концентрацию тропонина Т в крови. Результаты количественного анализа крови на тропонин Т через 12 ч после госпитализации использовали для подтверждения диагноза ИМ. Кроме того, во всех случаях диагноз ИМ подтверждали результатами эхокардиографии с оценкой нарушения локальной сократимости миокарда.

Результаты. В исследование включен 101 пациент (27% женщин; возраст $59,9 \pm 12,4$ года). У 71 (70%) больного в момент госпитализации диагностировали ОКС с подъемом сегмента ST, а у 30 (30%) больных — ОКС без подъема сегмента ST. Продолжительность периода между развитием симптомов заболевания и госпитализацией в целом достигала $3,6 \pm 1,4$ ч.

Результаты анализа диагностической эффективности тестов в течение первых 6 ч после развития клинических проявлений ОКС свидетельствовали о более высокой чувствительности кСБСЖК по сравнению с чувствительностью тропонина Т и МВ-КФК (чувствительность таких тестов составляла 72,5; 56,2 и 49,5%, соответственно). Специфичность указанных тестов в течение первых 6 ч после развития клинических проявлений ОКС достигала 90, 100 и 90%, соответственно.

При сочетанном применении тестов на кСБСЖК, тропонин Т и МВ-КФК в качестве «блокового теста» у больных, госпитализированных в течение первых 6 ч от развития ОКС, чувствительность и специфичность достигала 87,7 и 100,0%, соответственно. При использовании «блокового теста» у больных, госпитализированных в первые 3 ч от развития ОКС, чувствительность и специфичность составляла 74,3 и 100,0%, соответственно, а в период между 3 и 6 ч от развития ОКС — чувствительность и специфичность достигали 100%.

Заключение. Применение «блокового теста» с использованием кСБСЖК, тропонина Т и МВ-КФК в ранние сроки после развития клинических проявлений ОКС, имеет более высокую чувствительность по сравнению с применением каждого из тестов в отдельности.

Ключевые слова: кардиоспецифический белок, связывающий жирные кислоты, острый коронарный синдром, «блоковый» тест.

РФК 2012;8(3):405-414

*Corresponding author (автор, ответственный за переписку): sgilarevsky@rambler.ru

Authors' information:

Oxana V. Baturina — MD, Doctor of Cardiology Department No. 3 for patients with myocardial infarction, Research Institute of Emergency Medicine named after N. V. Sklifosovsky

Sergey R. Gilyarevsky — MD, PhD, Professor, Head of the same Department

Irina M. Kuzmina — MD, PhD, Leading Researcher of the same Department

Mikhail A. Godkov — MD, PhD, Professor, Head of Laboratory Diagnostics Department, Research Institute of Emergency Medicine named after N.V. Sklifosovsky

Elena V. Klychnikova — MD, PhD, Interim Head of Laboratory of Clinical biochemistry of urgent tests, Research Institute of Emergency Medicine named after N.V. Sklifosovsky

Сведения об авторах:

Батурина Оксана Владимировна — врач 3-го кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда НИИ СП им Н.В. Склифосовского

Гиляревский Сергей Руджерович — д.м.н., профессор, руководитель того же отделения

Кузьмина Ирина Михайловна — к.м.н., в.н.с. того же отделения

Годков Михаил Андреевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела лабораторной диагностики НИИ СП им Н.В. Склифосовского

Клычникова Елена Валерьевна — к.м.н., и. о. руководителя клиничко-биохимической лаборатории экстренных методов исследования НИИ СП им Н.В. Склифосовского

Myocardial infarction (MI) is one of the most common causes of death and disability [1]. In prevalence studies, WHO defined MI by clinical symptoms, pathological electrocardiogram (ECG) abnormalities and enzymes levels. However identification of more sensitive and specific serological biomarkers, as well as more precise visualization methods, allowed to detect myocardial necrosis of smaller sizes. Therefore, a more precise MI diagnostics is required in current clinical practice and in epidemiological and clinical studies.

Also it should be taken into consideration that accuracy of MI diagnostics will change with introduction of more specific biomarkers of myocardial necrosis. Such changes took place when aspartate aminotransferase, glutamic-oxaloacetic transaminase were replaced by lactate dehydrogenase, and then by creatine phosphokinase (CPK) and its MB fraction (CPK-MB), i.e. activity of CPK-MB and its mass. Nowadays the usage of more sensitive biomarkers and visualization methods represent a new step in this evolution.

Timeliness of MI diagnosis is essential because it generally determines initiation of treatment and volume of intervention. In accordance with current Guidelines [2] diagnosis of MI is based on analysis of patients complaints and anamnestic data, as well as ECG abnormalities and elevation of at least one of the biomarkers of myocardial necrosis – first of all troponin I or T. The most significant limitation in troponin use is its low sensitivity for MI diagnostics in very early terms after symptoms onset: elevation of troponin concentration is defined in 6-8 hours depending on MI size. Therefore, MI can be not recognized during first hours after symptoms onset because anamnestic data, patients complaints, ECG results and tests for standard biomarkers often remain undetermined at this period. [3, 4].

Recent studies have showed the efficacy of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) as an early biomarker of myocardial damage for MI diagnostics, as well as its significance in defining prognosis of patients after MI. [5-8]. Furthermore, experts of both European Society of Cardiology and National Academy of Clinical Biochemistry, USA [9] offer combined usage of several biomarkers for MI diagnostics. The results of the first clinical studies allow to suggest that this approach is more effective for MI diagnostics in different terms after symptoms onset including the earliest ones [10]. Recently in Russia several studies have been performed to assess the efficacy of H-FABP test for early MI diagnostics [11, 12]. However, according to our data, there are no studies, evaluating the effi-

Инфаркт миокарда (ИМ) относится к наиболее частым причинам смерти и инвалидности [1]. В исследованиях по оценке распространенности ИМ, эксперты Всемирной организации здравоохранения определяли ИМ на основании клинических симптомов, патологических изменений электрокардиограммы (ЭКГ) и уровня ферментов. Однако открытие более чувствительных и специфичных серологических биомаркеров, а также создание более точных методов визуализации позволило выявлять некрозы миокарда все меньшего размера. Следовательно, в ходе реализации существующей клинической практики, а также в ходе проведения эпидемиологических и клинических исследований требуется более точная диагностика ИМ.

Следует также принять во внимание, что с появлением доступных более специфичных биомаркеров некроза миокарда, изменится и точность выявления ИМ. Такие изменения произошли, когда вместо аспартатаминотрансферазы, глутаминоксалоацетаттрансаминазы стали применять лактатдегидрогеназу, а затем креатинфосфокиназу (КФК) и ее МВ-фракцию (МВ-КФК), т.е. активность МВ-КФК и массу МВ-КФК. В настоящее время использование более чувствительных биомаркеров и методов визуализации представляют новый этап в этой эволюции.

Своевременность установления диагноза ИМ представляется принципиальной, поскольку ранняя диагностика, как правило, обуславливает соответствующие сроки начала лечения и объем применяемых вмешательств. В соответствии с современными рекомендациями [2] диагноз ИМ устанавливают на основании анализа жалоб больного и данных анамнеза, а также изменений ЭКГ и повышения концентрации хотя бы одного биомаркера повреждения миокарда, и, прежде всего, тропонинов I или T.

К наиболее существенным ограничениям в использовании тропонина относят его низкую чувствительность для диагностики ИМ в очень ранние сроки после развития клинических проявлений заболевания: в зависимости от размера ИМ повышение концентрации тропонина в крови является через 6–8 ч после развития симптомов. Следовательно, в течение первых часов после развития симптомов ИМ может быть не распознан, поскольку данные анамнеза, а также жалобы больного, результаты ЭКГ и тестов на стандартные биомаркеры в этот период нередко остаются недостаточно определенными [3, 4].

Результаты ранее выполненных исследований свидетельствовали об эффективности применения кардиоспецифического белка, связывающего жирные кислоты (кБСЖК) в качестве раннего биомаркера повреждения миокарда для диагностики ИМ, а также о значении этого маркера для определения прогноза больных, перенесших ИМ [5–8]. Более того, эксперты как Европейского общества кардиологов, так и Национальной академии клинической биохимии США [9] предлагают сочетанное использование нескольких биомаркеров для диагностики ИМ. Результаты первых клинических испытаний позволяют предположить,

cacy of combined use of biomarkers, including H-FABP test, for MI diagnostics in early period after symptoms onset.

Aim of the study: To evaluate the diagnostic efficacy of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) introduction to standard cardiac biomarkers in diagnostics of MI in early period after clinical symptoms onset.

Material and methods

Patients with suspected ACS hospitalized to the intensive care unit of the cardiology department No. 3 for patients with MI of Research Institute of Emergency Medicine named after N.V. Sklifosovsky from February 2011 to January 2012 were enrolled into the study.

Inclusion criteria: 1) age 18 years and older; 2) duration of chest pain which caused hospitalization 20 min or more; 3) duration of period between symptoms onset and hospitalization less than 6 hours.

Exclusion criteria: history of chronic diseases which are able to cause persistent elevation of the cardiac biomarkers (particularly, chronic heart failure and chronic renal insufficiency).

Depending on the duration of the period between ACS symptoms onset and hospitalization, the patients were split in two groups: Group 1 — duration is less than 3 hours; Group 2 — duration is from 3 to 6 hours.

At the moment of hospitalization venous blood samples of all patients were collected for biochemical analysis, estimation of myocardial damage (CPK MB, troponin T) markers and for qualitative H-FABP tests. In 12 hours after hospitalization blood samples were taken repeatedly for the evaluation of troponin T concentration. Quantitative test for troponin T was used to confirm the diagnosis of MI. Besides, in all cases diagnosis of MI was verified by echocardiography with the assessment of local reduction in myocardial contractility.

Qualitative H-FABP test was used in this study (express test "CardioBSZhK", NPO Biotest, Novosibirsk, Russia). H-FABP test technique was the following: 150 µl of heparinized blood is put in the plate's window; tests results were assessed in 15–20 min. If the test strip was colored the test was considered as "positive". Two independent experts evaluated the test results. The test was assessed as positive only if experts opinions coincided. Serum troponin T concentration was measured using quantitative electrochemiluminescence method on automatic analyzer "Elecsys 2010" (Roche, Germany).

что такой подход более эффективен для диагностики ИМ в разные сроки после развития клинических проявлений заболевания, включая самые ранние [10]. В последнее время в России выполнено несколько исследований по оценке эффективности применения теста на кБСЖК для ранней диагностики ИМ [11, 12]. Однако по нашим данным, отсутствуют работы, в которых специально изучалась эффективность сочетанного применения биомаркеров, включая тест на кБСЖК, для диагностики ИМ в ранние сроки после развития его клинических проявлений.

Цель исследования: оценить диагностическую эффективность добавления кБСЖК к стандартным кардиоспецифическим биомаркерам для диагностики ИМ в ранние сроки после развития клинических проявлений заболевания.

Материал и методы

В исследование были включены больные, которые в период с февраля 2011 г. по январь 2012 г. были госпитализированы в палату реанимации и интенсивной терапии 3-го кардиологического отделения для больных ИМ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского с предполагаемым диагнозом острого коронарного синдрома (ОКС).

Критерии включения: 1) возраст 18 лет и более; 2) продолжительность приступа болей в грудной клетке, которые стали причиной госпитализации, 20 мин или более; 3) продолжительность периода между развитием клинических проявлений заболевания и госпитализацией не более 6 ч.

Критерии исключения: наличие в анамнезе хронических заболеваний, которые могут обуславливать стойкое повышение уровня кардиоспецифических биомаркеров (в частности, хронической сердечной недостаточности и хронической почечной недостаточности).

В зависимости от продолжительности периода между развитием клинических проявления ОКС и госпитализацией, больные были распределены на две группы: группа 1 — продолжительность менее 3 ч; группа 2 — продолжительность в диапазоне 3–6 ч.

Всем больным в момент госпитализации брали кровь из вены как для биохимического анализа крови и оценки концентрации кардиоспецифических маркеров повреждения миокарда (МВ-КФК, тропонин Т), так и для выполнения качественных тестов на БСЖК. Через 12 ч после госпитализации повторно брали кровь для определения концентрации тропонина Т в крови. Результаты количественного анализа крови на тропонин Т через 12 ч после госпитализации использовали для подтверждения диагноза ИМ. Кроме того, во всех случаях диагноз ИМ подтверждался результатами эхокардиографии с оценкой нарушения локальной сократимости миокарда.

В ходе исследования использовали качественный тест на БСЖК (экспресс-тест «КардиоБСЖК», НПО Биотест, Новосибирск). Методика выполнения теста на БСЖК была следующей: 150 мкл гепаринизированной крови вносили в окно

Statistical analysis

Continuous data were represented as mean $\pm$ standard deviation, and qualitative data were compared using χ^2 test. In all cases differences were considered significant at $p < 0.05$.

Sensitivity and specificity were calculated using formulas: sensitivity = $a/(a+c)$, specificity = $d/(b+d)$, where a – true positive results, b – false positive results, c – false negative results, d – true negative results.

In addition, a prognostic value of the test was calculated (probability of presence/absence of disease at known result of the study).

A prognostic value of the true positive result (PVPR), i.e. probability of presence of disease at positive (pathological) result, was calculated using a formula: $PVPR = a/(a+b)$, where a – true positive results, b – false positive results.

A prognostic value of the true negative result (PVNR), i.e. probability of absence of disease at negative (non-pathological) result was calculated using a formula: $PVNR = c/(c+d)$, where c – false negative results, d – true negative results.

An explorative analysis was also planned in the subgroup of patients with ACS without ST-segment elevation on ECG (nonST-ACS).

Statistical analysis was performed using MedCalc 11.0 software package (MedCalc Software, Belgium) and MS Excel 2007 (Microsoft, USA).

Results

101 patients were enrolled into the study (27% female; mean age 59.9 ± 12.4). At the moment of hospitalization ACS with ST-segment elevation was diagnosed in 71 (70%) patients, and ACS without ST-segment elevation – in 30 (30%) patients. In total, period between symptoms onset and hospitalization was 3.6 ± 1.4 hours.

The first group consisted of 44 patients (27% female), the second one – 57 patients (36% female).

Clinical and demographic characteristics of patients enrolled into the study are presented in the table 1.

In subgroup of non-ST segment elevation ACS MI was confirmed in 21 patients, and unstable angina – in 9 patients.

Thrombolytic therapy (TLT) was performed in 16 patients, including 14 patients with prehospital TLT (effective one in 8 cases). In two cases of in-hospital TLT was effective; percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement was performed in 69 (68%) patients.

In general, analysis of diagnostic efficacy of tests

планшеты, результат теста оценивался через 15-20 мин. При наличии окрашивания тестовой полоски тест расценивали как положительный. Результаты теста оценивали два независимых эксперта. Тест считали положительным только при совпадении мнения экспертов. Концентрацию тропонина Т в крови определяли с использованием количественного электрохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе «Elecsys 2010» (Roche, Германия).

Методы статистического анализа

Непрерывные данные представляли как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, а качественные признаки сравнивали с помощью критерия χ^2 . Во всех случаях различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Чувствительность и специфичность рассчитывали по формулам: чувствительность = $a/(a+c)$, специфичность = $d/(b+d)$, где a – истинно положительные результаты, b – ложноположительные результаты, c – ложноотрицательные результаты, d – истинно отрицательные результаты.

Кроме того, рассчитывали прогностическую ценность теста (вероятность наличия/отсутствия заболевания при известном результате исследования).

Прогностическую ценность положительного результата (ПЦПР), т.е. вероятность наличия заболевания при положительном (патологическом) результате теста, рассчитывали по формуле: $ПЦПР = a/(a+b)$, где a – истинно положительные результаты, b – ложноположительные результаты.

Прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР), т.е. вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (непатологическом) результате теста, рассчитывали по формуле: $ПЦОР = c/(c+d)$, где c – ложноотрицательные результаты, d – истинно отрицательные результаты.

Был также запланирован поисковый анализ в подгруппе больных с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ (ОКСБПST).

Статистический анализ полученных результатов выполняли с помощью пакета программ MedCalc 11.0 (MedCalc Software, Бельгия) и MS Excel 2007 (Microsoft, США).

Результаты

В исследование включен 101 пациент (27% женщин; средний возраст $59,9 \pm 12,4$ года). У 71 (70%) больного в момент госпитализации диагностировали ОКС с подъемом сегмента ST и лишь у 30 (30%) больных – ОКСБПST. Продолжительность периода между развитием симптомов заболевания и госпитализацией в целом достигало $3,6 \pm 1,4$ ч.

Первую группу составили 44 пациента (27% женщин), вторую – 57 пациентов (36% женщин).

Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Диагноз ИМ в подгруппе ОКСБПST ходе обследования был установлен у 21 больного, и у 9 больных этой подгруппы диагностировалась нестабильная стенокардия.

Тромболитическую терапию (ТЛТ) выполнили у 16 больных. В 14 случаях ТЛТ применяли на догоспитальном этапе (у 8

Table 1. Participants characteristics

Таблица 1. Характеристики больных, включенных в исследование

Parameter / Параметр	All patients / Все больные (n=101)	Group 1 / Группа 1 (n=44)	Group 2 / Группа 2 (n=57)
Male / Мужчины, %	73	73	64
Age, years / Возраст, лет	59.9±12.4	60.0±12.6	59.9±12.4
Diseases and risk factors in the past medical history / Заболевания или факторы риска в анамнезе			
Arterial hypertension / Артериальная гипертония, n (%)	94 (93)	42 (95)	52 (91)
Myocardial infarction / Инфаркт миокарда, n (%)	19 (19)	13 (30)	6 (11)
Diabetes mellitus / Сахарный диабет, n (%)	18 (18)	9 (20)	9 (16)
Smoking / Курение, n (%)	39 (39)	18 (41)	(21) 37
Type of acute coronary syndrome / Тип острого коронарного синдрома			
With ST elevation / С подъемом сегмента ST, n (%)	71 (70)	32(72)	39(68)
Non-ST elevation / Без подъема сегмента ST, n (%)	30 (30)	12(27)	18(32)
Coronarography performance / Выполнение коронарографии, n (%)	93 (92)	44 (100)	49 (86)
PCI performance / Выполнение ЧКВ, n (%)	69(68)	33(75)	35(61)

Values are represented as mean ± standard deviation or n (%). PCI = percutaneous coronary intervention
Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или n (%). ЧКВ = чрескожное коронарное вмешательство

during first 6 hours after ACS symptoms onset showed higher sensitivity of H-FABP in comparison with troponin T and CK-MB (72.5, 56.2 and 49.5%, respectively). Specificity of these tests during first 6 hours after ACS symptoms onset was 90, 100 and 90%, respectively (figure). Diagnostic efficacy of tests in the Group 1 also indicated

больных она была эффективной). В обоих случаях применения ТЛТ в стационаре она была эффективной; чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием выполнили у 69 (68%) больных.

В целом результаты анализа диагностической эффективности тестов в течение первых 6 ч после развития клинических проявлений ОКС свидетельствовали о более высокой чувстви-

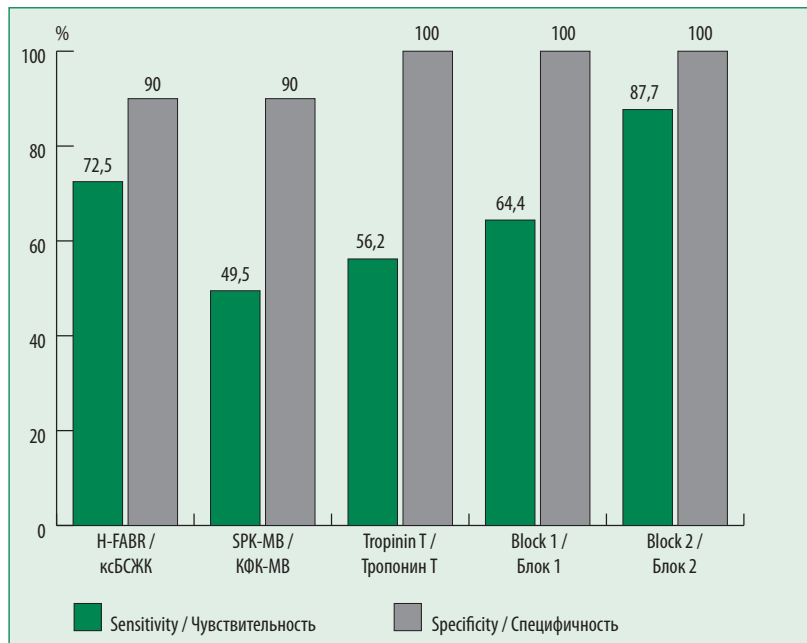


Figure. Assessment of sensitivity and specificity of biomarkers of myocardial damage and their combined use in blocks

Block 1 included a combined evaluation of concentration of CK-MB and troponin T, and block 2 — CK-MB, troponin T and H-FABP

Рисунок. Результаты оценки чувствительности и специфичности биомаркеров повреждения миокарда, а также их сочетанного использования в виде блоков

Блок 1 включал сочетанную оценку концентрации КФК-МВ и тропонина Т, блок 2 — КФК-МВ, тропонина Т и кБСЖК

тельности кБСЖК по сравнению с чувствительностью тропонина Т и МВ-КФК (чувствительность таких тестов составляла 72,5; 56,2 и 49,5% соответственно). Специфичность указанных тестов в течение первых 6 ч после развития клинических проявлений ОКС достигала 90, 100 и 90% соответственно (рис.).

Результаты анализа диагностической эффективности тестов в группе 1 также указывали на более высокую чувствительность кБСЖК по сравнению с чувствительностью тропонина Т и МВ-КФК (чувствительность тестов в такие сроки после развития клинических проявлений ОКС достигала 54,8, 31,4 и 26,2%, соответственно). Специфичность всех тестов в группе 1 достигала 100% (табл.2).

Чувствительность кБСЖК, тропонина Т и МВ-КФК в группе 2 составляла 87,8, 79,0 и 69,4%, соответственно, а специфичность — 87,5; 100,0 и 87,5%, соответственно.

При сочетанном использовании тестов на тропонин Т и МВ-КФК у больных, госпитализированных в целом в течение первых 6 ч после развития клинических проявлений ОКС, чувствительность и специфичность

Table 2. Assessment of sensitivity and specificity of biomarkers of myocardial damage

Таблица 2. Результаты оценки чувствительности и специфичности биомаркеров повреждения миокарда

Value / Показатель	H-FABP / кБСЖК	CPK-MB / КФК-МВ	Troponin T / Тропонин Т	Block (CPK-MB + Troponin T) / Блок (КФК-МВ + Тропонин Т)	Block (CPK-MB + Troponin T + H-FABP) / Блок (КФК-МВ + Тропонин Т + кБСЖК)
Group 1 (<3 hours) / Группа 1 (<3ч)					
Sensitivity / Чувствительность, %	54.8	26.2	31.4	42.9	74.3
Specificity / Специфичность, %	100	100	100	100	100
PVPR / ПЦПР, %	100	100	100	100	100
PVNR / ПЦОР, %	90.5	93.9	92.3	90.9	81.8
Group 2 (3–6 hours) / Группа 2 (3–6 ч)					
Sensitivity / Чувствительность, %	87.8	69.4	79.0	84.2	100
Specificity / Специфичность, %	87.5	87.5	100	100	100
PVPR / ПЦПР, %	97.7	97.1	100	100	100
PVNR / ПЦОР, %	46.2	68.2	50	81.8	0
Total* / В целом*					
Sensitivity / Чувствительность, %	72.5	49.5	56.2	64.4	87.7
Specificity / Специфичность, %	90	90	100	100	100
PVPR / ПЦПР, %	98.5	97.8	100	100	100
PVNR / ПЦОР, %	73.5	83.6	76.2	72.2	47.4
*all patients hospitalized during first 6 hours after ACS symptoms onset; H-FABP = heart-type fatty acid-binding protein; CPK-MB = creatine phosphokinase-MB fraction; PVPR = prognostic value of the true positive result; PVNR = prognostic value of the true negative result					
*у всех больных, госпитализированных в течение первых 6 ч после развития клинических проявлений ОКС коронарного синдрома; кБСЖК = кардиоспецифический белок, связывающий жирные кислоты; МВ-КФК = МВ-фракция креатинфосфокиназы; ПЦПР = прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР = прогностическая ценность отрицательного результата					

higher sensitivity of H-FABP than of troponin T and CPK-MB (sensitivity of these tests early after ACS symptoms onset was 54.8, 31.4 and 26.2%, respectively). Specificity of all tests in the Group 1 was 100% (table 2).

Sensitivity of H-FABP, troponin T and CPK-MB in the Group 2 was 87.8, 79.0 and 69.4%, respectively, and specificity was 87.5, 100.0 and 87.5%, respectively.

When troponin T and CPK-MB tests were combined in patients hospitalized during the first 6 hours after ACS symptoms onset, sensitivity and specificity were 64.4 and 100%, respectively. When these tests were used in combination in patients of Group 1, sensitivity and specificity were 42.9 and 100.0%, respectively, and in patients of Group 2 sensitivity increased up to 84.2%, while specificity remained 100%.

Sensitivity and specificity were 87.7 and 100.0%, respectively, when H-FABP, troponin T and CPK-MB tests were used in combination as a "block test" in patients hospitalized during the first 6 hours after ACS symptoms onset. Sensitivity and specificity was 74.3 and 100.0%, respectively, when "block test" was used in the Group 1; sensitivity and specificity in the Group 2 reached 100%.

An exploratory analysis was performed in the

достигала 64,4 и 100,0%, соответственно. При сочетанном использовании комбинации этих тестов у больных группы 1 чувствительность и специфичность составляла 42,9% и 100,0%, соответственно, а в группе 2 чувствительность увеличивалась до 84,2% при сохранении специфичности 100%.

При сочетанном применении тестов на кБСЖК, тропонин Т и МВ-КФК в качестве «блокового теста» у больных, госпитализированных в целом в течение первых 6 ч после развития клинических проявлений ОКС, чувствительность и специфичность достигала 87,7 и 100,0%, соответственно. При использовании такого «блокового теста» у больных группы 1 чувствительность и специфичность составляла 74,3 и 100,0%, соответственно, а в группе 2 чувствительность и специфичность достигали 100%.

Был также выполнен поисковый анализ в подгруппе больных с ОКСБПСТ (n=30) для подтверждения эффективности использования изучаемой тактики применения биомаркеров для ранней диагностики ИМ. В целом результаты анализа диагностической эффективности тестов в течение первых 6 ч после развития клинических проявлений ОКС в этой подгруппе также свидетельствовали о более высокой чувствительности кБСЖК по сравнению с чувствительностью тропонина Т и МВ-КФК (чувствительность таких тестов составляла 65,0, 62,5 и 55,0%, соответственно), хотя по сравнению со всей группой больных чувствительность кБСЖК была меньше (72,5 и 65,0%, соответственно). Специфичность указанных тестов в

subgroup of non-ST segment elevation ACS (n=30) to confirm the efficacy of the studied tactics of biomarkers usage for the early MI diagnostics. In total, analysis of the tests diagnostic efficacy during the first 6 hours in this subgroup also showed higher sensitivity of H-FABP than this of troponin T and CPK-MB (65.0, 62.5 и 55.0%, respectively), though sensitivity of H-FABP was less than that in the whole group (72.5 and 65.0%, respectively). Specificity of all these tests during the first 6 hours after ACS symptoms onset was 90, 100 and 90%, respectively, and was consistent with patients data with any ACS type. However sensitivity of H-FABP test during the first 3 hours after ACS symptoms onset was less than that of troponin T (44.4 and 50.0%, respectively). At the same time, between 3 and 6 hours after ACS symptoms onset the sensitivity of H-FABP test became higher again than that of troponin T (81.8 and 72.7%, respectively). When used as a "block test" (H-FABP, CPK-MB and troponin T) during the first 3 hours after ACS symptoms onset, the test sensitivity reached 93.8%, while specificity remained 100%. Thereby, analysis in the subgroup of non-ST segment elevation ACS during the first 3 hours after ACS symptoms onset showed high efficacy of the approach using "block test" for MI diagnostics in patients hospitalized with suggested diagnosis of non-ST segment elevation ACS. Sensitivity and specificity of "block test" for MI diagnostics between 3 and 6 hours after symptoms onset reached 100%.

Discussion

Timeliness of ACS diagnostics in patients right after hospitalization to the intensive care unit is essential because it determines initiation of optimal therapeutic strategy. Moreover, an exclusion of MI is important in preventing unreasonable examination and hospital stay.

Despite the presence of several diagnostic markers of myocardial damage, including troponins and CPK-MB, that characterized by rather high specificity, the role of such biomarkers in early MI diagnostics is substantively limited by their low sensitivity during the first 6 hours after disease symptoms onset.

At the same time a rather large observational study [13] showed that a less intensive therapy is used for patients with first MI if they have a negative troponin test results during the first hours after disease symptoms onset, and that probability of reinfarction in such patients is twofold higher during 6 months of follow-up. It should be noted that first MI with negative serum troponin test is rather

течение первых 6 ч после развития клинических проявлений ОКС достигала 90%, 100% и 90%, соответственно, что совпадало с результатами анализа данных о больных с любым типом ОКС. Однако чувствительность теста на кБСЖК в первые 3 ч после развития симптомов ОКС оказалась меньше, чем таковая для тропонина Т (44,4 и 50,0%, соответственно). В то же время в период между 3 и 6 ч после развития симптомов ОКС чувствительность теста на кБСЖК вновь становилась выше, чем таковая тропонина Т (81,8% и 72,7% соответственно). При использовании «блокового теста» (кБСЖК, КФК-МВ и тропонин Т) у больных в первые 3 ч после развитии симптомов ОКС чувствительность теста достигала 93,8% при сохранении специфичности в 100%. Таким образом, результаты анализа в подгруппе больных с ОКСБПСТ в первые 3 часа после развития симптомов ОКС подтвердили данные о высокой эффективности применения такого «блокового» подхода к диагностике ИМ и у больных, госпитализированных с предположительным диагнозом ОКСБПСТ. Чувствительность и специфичность применения «блокового теста» к диагностике ИМ в период от 3 до 6 ч после развития клинических проявлений заболевания достигала 100%.

Обсуждение

Своевременное установление точного диагноза ОКС у больных в ранние сроки после госпитализации в отделение интенсивной терапии относят к важным условиям применения оптимальной тактики лечения. Более того, представляется важным и возможность исключения диагноза ИМ, что позволяет избежать необоснованного обследования и пребывания больного в стационаре.

Несмотря на то, что имеется несколько диагностических маркеров повреждения миокарда, включая тропонины и МВ-КФК, которые характеризуются достаточно высокой специфичностью, низкая чувствительность таких биомаркеров в течение первых 6 ч после развития клинических проявлений заболевания существенно ограничивает их роль в ранней диагностике ИМ.

В то же время в ходе выполнения достаточно крупного обсервационного исследования [13] были получены данные о том, что у больных с первым ИМ при отрицательном тесте на тропонин в крови в течение первых часов после развития клинических проявлений заболевания применяется менее активная тактика лечения, и у них в два раза выше вероятность развития повторного ИМ в течение 6 мес наблюдения. Следует отметить, что первый ИМ с отрицательным тестом на тропонин в крови встречается достаточно часто, а тактика лечения больных с таким инфарктом должна быть более активной.

Для преодоления указанных ограничений для ранней диагностики ИМ с помощью биомаркеров предлагается несколько подходов. В частности, в последнем варианте клинических рекомендаций по диагностике и лечению больных с ОКСБПСТ [14] для усовершенствования диагностики ИМ в ранние сроки после развития клинических проявлений предлагается выполнение серии тестов на высокочувствительный тропонин,

common, and therapeutic strategy for patients with such infarctions should be more active.

There are several approaches to overcome above limitations of early MI diagnostics using biomarkers. Particularly, the latest clinical guidelines for diagnostics and treatment of patients with non ST-segment elevation ACS [14] suggest to use tests series for high sensitive troponin performed at first at hospitalization and then in 3 hours to improve early MI diagnostics after symptoms onset. If at least one value exceeds 99th percentile of normal range of the biomarker concentration, the MI diagnosis is considered to be confirmed. T. Keller et al. study [15] showed that the use of both high sensitive and standard troponin I tests provides rather high PVPR (for exclusion of MI) during the first 3 hours after hospitalization of the patient, which was 75.1 and 80.9%, respectively. In spite of the fact that recommendations for use of such algorithm corresponds to the class I [14], such algorithm is not included in the American guidelines for the management of patients with nonST-ACS [16], and validity of such test is to be proved in further studies. Anyway it's reasonable to continue searching for optimal approaches to early MI diagnostics using biomarkers of myocardial damage, including H-FABP.

Our results suggest higher sensitivity of H-FABP test in comparison with troponin T and CPK-MB ones for MI diagnostics in patients hospitalized during the first 6 hours after ACS symptoms onset. Sensitivity of H-FABP, troponin T and CPK-MB tests in such terms after symptoms onset was 72.5, 56.2 and 49.5%, respectively. Our data concerning rather high sensitivity of H-FABP between 3 and 6 hours after ACS onset, which was 87.8%, in general consist with studies of C.G. McMahon et al. [10] and Figiel Ł. et al. [17], where this value was 85.3 and 87.0%, respectively. However, according to both our data and C.G. McMahon et al. [10], sensitivity of H-FABP during the first 3 hours after symptoms onset was not high enough (54.8 and 64.3%, respectively).

Altogether, high sensitivity of H-FABP test can be explained by its high level in myocardium in comparison with other tissues. When used as a biomarker of myocardial damage, H-FABP also has such advantages as it's stability and good solubility, low molecular weight (15 kDa) and early release into blood circulation (already in 60 min) after episode of myocardial ischemia [18], as well as relatively high tissue specificity [19].

Results of this study, suggesting that during the first 6 hours after disease symptoms onset specificity of H-FABP test is lower than of troponin T test

сначала — в момент госпитализации больного, а затем — через 3 ч. Если хотя бы одно значение превышает 99% процентиль нормальных значений концентрации этого биомаркера, диагноз ИМ считается подтвержденным. Результаты исследования T. Keller и соавт. [15] свидетельствовали о том, что при использовании теста как на высокочувствительный, так и на стандартный тропонин I, такой алгоритм диагностики обеспечивает достаточно высокую ПЦПР (для исключения ИМ) в течение первых 3 ч после госпитализации больного, которая достигала 75,1 и 80,9%, соответственно. Несмотря на то, что рекомендации по использованию такого алгоритма применения теста на тропонин для ранней диагностики ИМ соответствуют I классу [14], такой алгоритм пока не включен в американские рекомендации по ведению больных с ОКСБПСТ [16], а обоснованность его использования еще предстоит подтвердить в ходе выполнения дополнительных исследований. Как бы там ни было, представляется целесообразным продолжить поиск оптимальных подходов к ранней диагностике ИМ с помощью биомаркеров повреждения миокарда, в том числе и с использованием ксБСЖК.

Полученные нами данные свидетельствуют о более высокой чувствительности использования теста ксБСЖК по сравнению с оценкой концентрации тропонина Т и МВ-КФК для диагностики ИМ у больных, госпитализированных в течение первых 6 ч после развития клинических проявлений ОКС. Чувствительность ксБСЖК, тропонина Т и МВ-КФК в такие сроки после развития симптомов достигала 72,5; 56,2 и 49,5%, соответственно. Полученные нами данные о достаточно высокой чувствительности ксБСЖК в период от 3 до 6 ч после развития клинических проявлений ОКС (составляла 87,8%), в целом совпадают с результатами исследований C.G. McMahon и соавт. [10] и Figiel Ł. и соавт. [17], в ходе которых этот показатель достигал 85,3 и 87,0%, соответственно. Однако, как по нашим данным, так и по данным C.G. McMahon и соавт. [10], чувствительность ксБСЖК в первые 3 ч после развития клинических проявлений была недостаточно высокой, составляя 54,8 и 64,3%, соответственно.

В целом высокую чувствительность теста на ксБСЖК объясняют высоким уровнем ксБСЖК в миокарде по сравнению с другими тканями. К преимуществам ксБСЖК при использовании в качестве биомаркера повреждения миокарда относят также его стабильность и хорошую растворимость, низкую молекулярную массу (15 кДа) и высвобождение в кровь в ранние сроки (уже через 60 мин) после эпизода ишемии миокарда [18], а также относительно высокую тканевую специфичность [19].

Полученные в данном исследовании результаты, свидетельствующие о том, что в течение первых 6 ч после развития симптомов заболевания, специфичность теста на ксБСЖК несколько ниже, чем теста на тропонин Т (90 и 100%, соответственно) в целом совпадают с результатами исследования C.G. McMahon и соавт. [10]. Сочетанное применение тропонина Т и МВ-КФК для диагностики ИМ существенно повышало не только чувствительность теста в целом, но и его специфичность, которая, как при исследовании в течение первых 3 ч, так и в

(90 and 100%, respectively), generally consist with the results of C.G. McMahon et al. study [10]. Combined use of troponin T and CPK-MB for MI diagnostics significantly increased not only sensitivity of the test in general, but also its specificity which was 100% both during first 3 hours and between 3 and 6 hours after MI symptoms onset.

At the same time it should be noted that not all of the studies supported high diagnostic value of the combined H-FABP and troponin I test in patients with suggested MI. Particularly, results of Freund Y. et al. study [20], which included 317 ACS patients hospitalized to the emergency department, showed that PVNR of the combined H-FABP and troponin I test (96% at 95% confidence interval [CI] 93–98%) did not exceed PVNR of the troponin I test alone (95% at 95% CI 93–98%).

Study limitations

In spite of the fact that our study confirms validity of the “block” approach to the MI diagnostics using the tests for biomarkers of myocardial damage, some limitations should be noted. Although the most important role of the tests for biomarkers is in the MI diagnostics in patients hospitalized with nonST-ACS, only 30% of patients had such type of ACS in our study. Nevertheless, analysis in the nonST-ACS subgroup confirmed a high diagnostic value of the “block” approach to the MI diagnostics very early after MI symptoms onset (less than 3 hours) and in such type of ACS. For confirmation of the results it is appropriate to conduct an additional study including more participants with both ST-segment elevation ACS and nonST-ACS, to provide sufficiently high statistical power, including analyses in subgroups with different types of ACS.

Also it should be noted that inclusion of more patients with ST-segment elevation MI allowed better evaluation of specificity of the assessed diagnostic methods of myocardial damage. Anyway, the received data confirm high diagnostic value of H-FABP and, particularly, combined biomarkers test using H-FABP.

Conclusion

So “block” approach to the tests for biomarkers of myocardial damage using H-FABP, troponin T and CPK-MB early after ACS symptoms onset is more sensitive than each of above tests alone.

Disclosures. All authors have not reported about potential conflicts of interest for this article.

период между 3 и 6 ч после развития симптомов ИМ, достигала 100%.

В то же время следует отметить, что результаты не всех исследований подтверждали высокую диагностическую ценность сочетанного использования теста на ксБСЖК и тропонина I у больных с предполагаемым ИМ. В частности, результаты исследования Freund Y. и соавт. [20], в которое были включены 317 больных с ОКС, доставленных в отделение неотложной помощи, свидетельствовали о том, что ПЦОР теста для сочетанного теста на ксБСЖК и тропонин I не превышала таковой при изолированном применении теста на тропонин I, достигая 96% при 95% доверительном интервале (95%ДИ) 93–98% при сочетанном применении двух тестов, и 95% при 95%ДИ 93–98% – при изолированном применении теста на тропонин I.

Ограничения исследования

Результаты выполненного нами исследования в целом подтверждают обоснованность использования «блокового» подхода к диагностике ИМ с помощью тестов на биомаркеры повреждения миокарда, при этом следует отметить ряд недостатков данного исследования. Несмотря на то, что наибольшую роль тесты на биомаркеры играют в диагностике ИМ у больных, госпитализированных с ОКСБПСТ, в нашем исследовании только 30% больных имели такой тип ОКС. Тем не менее, результаты анализа в подгруппе больных с ОКСБПСТ подтвердили высокую диагностическую ценность «блокового» подхода к диагностике ИМ в очень ранние сроки после развития его клинических проявлений (менее 3 ч) и при таком типе ОКС. Для подтверждения результатов анализа целесообразно выполнение дополнительного исследования с включением большего числа больных как с ОКС с подъемом сегмента ST, так и ОКСБПСТ, что обеспечивало бы достаточно высокую статистическую мощность анализа, в том числе анализа в подгруппах больных с разным типом ОКС.

Следует также отметить, что включение в исследования большего числа больных с ИМ с подъемом сегмента ST позволяло более надежно оценить специфичность оцениваемых методов диагностики повреждения миокарда. В любом случае, полученные данные подтверждают высокую диагностическую ценность ксБСЖК, и особенно, сочетанного применения биомаркеров с использованием ксБСЖК.

Заключение

Таким образом, применение «блокового» подхода к использованию тестов на биомаркеры повреждения миокарда с использованием ксБСЖК, тропонина T и МВ-КФК в ранние сроки после развития клинических проявления ОКС имеет более высокую чувствительность по сравнению с применением каждого из тестов в отдельности.

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

References / Литература

1. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., et al. Heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: e2–e220.
2. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D., et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634–2653.
3. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2173–2195.
4. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598–1660.
5. Glatz J., van der Vusse G., Simoons M., et al. Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction. *Clinica Chimica Acta* 1998; 272: 87–92.
6. O'Donoghue M., deLemos J., Morrow D., et al. Prognostic utility of heart-type FABP in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 550–557.
7. Tanaka T., Hirota Y., Sohmiya K., et al. Serum and urinary human h-FABP in acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 1991; 24: 195–201.
8. Kilcullen N., Viswanathan K., Das R., et al. Heart-type fatty acid binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values. *J Am College Cardiology* 2007; 50: 2061–2067.
9. Morrow D.A., Cannon C.P., Jesse R.L., et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007; 53: 552–574.
10. McMahon C.G., Lamont J.V., Curtin E., et al. Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 267–274.
11. Golovenkin S.E., Shulman V.A., Pelipetskaya E.Yu., et al. The use of rapid test "KardioBSZhK" for the early diagnosis of myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome. *Spravochnik Vracha Obshchey Praktiki* 2012; (1); 29–40. Russian (Головенкин С.Е., Шульман В.А., Пелипецкая Е.Ю., и др. Применение экспресс-теста «КардиоБСЖК» для ранней диагностики некроза миокарда у больных острым коронарным синдромом. *Справочник Врача Общей Практики* 2012; (1); 29–40).
12. Ryabov V.V., Suslova T.E., Markov V.A. i dr. Determination of protein and other fatty acid binding, in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Vyulleten SO RAMN* 2005; (3): 26–29. Russian (Рябов В.В., Суслова Т.Е., Марков В.А. и др. Определение белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике острого инфаркта миокарда. *Бюллетень СО РАМН* 2005; (3): 26–29).
13. Corteville D.C., Armstrong D.F., Montgomery D.G., et al. Treatment and outcomes of first troponin-negative non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2011; 107: 24–29.
14. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S., et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2011; 32: 2999–3054.
15. Keller T., Zeller T., Ojeda F., et al. Serial Changes in Highly Sensitive Troponin I Assay and Early Diagnosis of Myocardial Infarction. *JAMA* 2011; 306: 2684–2693.
16. Wright R.S., Anderson J.L., Adams C.D., et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: e215–367.
17. Figiel Ł., Wraga M., Bednarkiewicz Z., et al. Direct comparison of the diagnostic value of point-of-care tests detecting heart-type fatty acid binding protein or glycogen phosphorylase isoenzyme BB in patients with acute coronary syndromes with persistent ST-segment elevation. *Kardiol Pol* 2011; 69: 1–6.
18. Van Nieuwenhoven F.A., Kleine A.H., Wodzig W.H., et al. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid binding protein. *Circulation* 1995; 92: 2848–54.
19. Alhadi H.A., Fox K.A. Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty-acid-binding protein? *QJM* 2004; 97: 187–198.
20. Freund Y., Chenevier-Gobeaux C., Leumani F., et al. Heart-type fatty acid binding protein and the diagnosis of acute coronary syndrome in the ED. *Am J Emerg Med* 2011. [Epub ahead of print].

Received/Поступила 27.03.2012

Accepted/Принята в печать 10.05.2012

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

Н.П. Лямина^{1,2}, А.Н. Носенко^{1*}, И.Б. Разборова¹, О.В. Орликова¹,
Е.В. Котельникова¹, Э.С. Карпова¹

¹ Саратовский Научно-исследовательский институт кардиологии. 410028 Саратов, ул. Чернышевского, 141

² Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского.
410012, Саратов, ГСП, ул. Большая Казачья, 112

Кардиопротективный эффект физической реабилитации у пациентов с диастолической дисфункцией ишемического генеза, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

Н.П. Лямина^{1,2}, А.Н. Носенко^{1*}, И.Б. Разборова¹, О.В. Орликова¹, Е.В. Котельникова¹, Э.С. Карпова¹

¹Саратовский Научно-исследовательский институт кардиологии. 410028 Саратов, ул. Чернышевского, 141

²Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского. 410012, Саратов, ГСП, ул. Большая Казачья, 112

Цель. Изучить влияние длительных контролируемых физических тренировок (КФТ) умеренной интенсивности у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с диастолической дисфункцией (ДД), перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), на диастолическую функцию (ДФ) в зависимости от степени реваскуляризации.

Материал и методы. В исследование включены 60 мужчин с ИБС в возрасте от 49 до 58 лет, перенесших ЧКВ в последние 3–6 нед. Они были рандомизированы в 2 группы в зависимости от наличия КФТ в программе реабилитации. Исходно, через 6 и 9 мес проводили стандартное клиническое обследование, мониторинг показателей ДФ, оценку толерантности к физической нагрузке (ТФН).

Результаты. Длительные КФТ умеренной интенсивности привели к положительной динамике показателей ДФ миокарда ЛЖ у 15,6% больных через 6 мес и у 28,1% через 9 мес. У больных ИБС с полной реваскуляризацией позитивные изменения ДФ отмечались уже после 6 мес КФТ умеренной интенсивности, а у больных с неполной реваскуляризацией требуется более длительный период физической реабилитации – 9 мес и более. При отсутствии КФТ через 6 мес улучшение ДФ наблюдалось у 2 (7,1%) пациентов с релаксационным типом ДД и полной реваскуляризацией миокарда. Через 9 мес при отсутствии КФТ нормализация ДФ отмечена у 10,7% пациентов, а у 3,5% – прогрессирование диастолических нарушений.

Заключение. Включение длительных КФТ умеренной интенсивности в комплекс реабилитационных мероприятий оказывает кардиопротективный эффект у больных ИБС, перенесших ЧКВ и имеющих ДД ишемического генеза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, диастолическая дисфункция, физическая реабилитация.

РФК 2012;8(3):415–419

Cardioprotective effect of physical rehabilitation in patients with ischemic-origin diastolic dysfunction after percutaneous coronary intervention

N.P. Lyamina^{1,2}, A.N. Nosenko^{1*}, I.B. Razborova¹, O.V. Orlikova¹, E.V. Kotelnikova¹, E.S. Karpova¹

¹Saratov Research Institute of Cardiology. Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028, Russia

²Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskii. Bolshay Kazachya ul. 112, Saratov, GSP, 410012, Russia

Aim. To study effect of long-term controlled physical training (CPT) of moderate intensity on diastolic function, depending on the degree of recanalization, in patients with ischemic heart disease (ICD) with left ventricle diastolic dysfunction (DD) who underwent percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. Patients with ICD (n=60, all males, aged from 49 to 58 years) who had undergone PCI last 3–6 weeks were included into the study. They were randomized into two groups depending on CPT availability in the rehabilitation program. Standard clinical examination, diastolic function assessment, exercise tolerance test were performed at baseline, after 6 and 9 months.

Results. The long-term CPT of moderate intensity led to diastolic function improvement in 15.6% of patients after 6 months and 28.1% - in 9 months. Improvement of diastolic function in ICD patients with complete recanalization was observed after 6 months of CPT moderate intensity. Longer period of physical rehabilitation (9 months or more) was required for patients with incomplete recanalization. The improvement of diastolic function without CPT was observed after 6 months in 2 (7.1%) patients with a relaxation type of DD and complete recanalization. Normalization of diastolic function without CPT after 9 months was observed in 10.7% of patients and 3.5% of patients showed DD progression.

Conclusion. Inclusion of the long-term CPT of moderate intensity into the rehabilitation program has cardioprotective effect in ICD patients with ischemic DD undergoing PCI.

Key words: ischemic heart disease, diastolic dysfunction, physical rehabilitation.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(3):415–419

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

Научная и практическая актуальность проблемы реабилитации больных ИБС после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в настоящее время в значительной степени обусловлена интенсивным внедрением эндоваскулярных методов лечения. Выражен-

ность модифицируемых факторов риска, преобладание пациентов с многососудистым поражением коронарного русла требует активных мероприятий, направленных на сохранение эффекта реваскуляризации. Известно, что регулярная физическая активность играет доказанную роль в снижении смертности и модификации факторов риска при вторичной профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) [1,2]. Физические тренировки (ФТ) способствуют метаболической адаптации миокарда, улучшению его сократительной способности миокарда, уменьшению частоты сердечных сокращений не только в состоянии покоя, но и при физических нагрузках (ФН), что способствует формированию кардиопротективного эффекта [1,2]. Важной составляющей клинического обследования больных ИБС после проведения ЧКВ является оценка диастолической

Сведения об авторах:

Лямина Надежда Павловна — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе СарНИИК, профессор кафедры факультетской терапии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Носенко Анна Николаевна — аспирант СарНИИК

Разборова Ирина Борисовна — аспирант того же института

Орликова Ольга Васильевна — врач-кардиолог того же института

Котельникова Елена Владимировна — к.м.н., с.н.с. того же института

Карпова Элла Станиславовна — к.м.н., м.н.с. того же института

функции (ДФ) миокарда, так как наличие диастолической дисфункции (ДД) у больных ИБС часто способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений, прогрессированию миокардиальной дисфункции и ухудшению прогноза. Кроме того, изменения показателей ДФ левого желудочка (ЛЖ) отражают функциональное состояние миокарда и его резерв, а также могут быть использованы для оценки качества жизни и лечебных мероприятий [3].

В связи с этим целью исследования являлось изучение влияния длительных контролируемых физических тренировок (КФТ) умеренной интенсивности у больных ИБС с ДД, перенесших ЧКВ, на ДФ в зависимости от степени реваскуляризации.

Материалы и методы

В открытом проспективном исследовании приняли участие 60 мужчин с ИБС, перенесших ЧКВ давностью 3–6 нед на момент включения в исследование, с сохраненной систолической функцией ЛЖ ($ФВ \geq 50\%$) и нарушенной ДФ ЛЖ, не имеющие противопоказаний для проведения стресс-теста с ФН. Исходно, через 6 и 9 мес проводились стандартное клиническое обследование, мониторинг показателей ДФ, оценка толерантности к физической нагрузке (ТФН).

Оценку ДФ проводили при помощи кардиоваскулярной системы «Philips iE33» (Philips Medical System, Голландия). Для повышения точности измерений в каждом случае усредняли значения, полученные в 5-ти последовательных сердечных циклах. ДФ ЛЖ оценивали с помощью импульсного доплеровского исследования (ДЭхоКГ) трансмитрального кровотока и тканевого доплеровского исследования (ТДЭхоКГ) диастолического подъема основания ЛЖ. При ДЭхоКГ определялись: максимальные скорости раннего диастолического наполнения (Е) и наполнения в систолу предсердий (А), их отношение (E/A); время изоволюмического расслабления (ВИР). При ТДЭхоКГ определялись максимальная скорость диастолического подъема основания ЛЖ по септальной (E'_{med}) и латеральной (E'_{lat}) частям и соотношения E/E'_{med} и E/E'_{lat} . На основании анализа показателей ДФ определялся тип диастолического наполнения [4,5].

Оценка ТФН проводилась с помощью стресс-теста на тредмиле, по стандартному протоколу Bruce (субмаксимальная нагрузочная проба) [6]. Оценивалась продолжительность нагрузки, метаболический эквивалент потребления кислорода — METS, реакция сердечно-сосудистой системы на ФН (двойное произведение — RPP) и переносимость ФН (причина прекращения пробы).

Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию для больных ИБС, перенесших ЧКВ [7], и рекомендации по коррекции образа жизни. Больные были рандомизированы в 2 группы. Первую группу ($n=32$) составили больные ИБС, включенные в про-

грамму физической реабилитации с применением КФТ умеренной интенсивности (60% от максимальной ЧСС, достигнутой при выполнении исходного стресс-теста). КФТ проводилась на тредмиле АТЕМІВТ-5400, не реже 3-х раз в нед, в течение 9 мес в условиях поликлинического отделения ФГБУ СарНИИК. Выбор тренировок проводился по «Программе ЭВМ выбора режима тренировок у больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное вмешательство» (Свидетельство №2355295 от 20.05.2009). Вторую группу ($n=28$) составили больные ИБС, находившихся на амбулаторном наблюдении, но не включенных в программу КФТ.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). При анализе результатов рассчитывались среднее групповое значение величины (М), стандартная ошибка средней (m). При анализе достоверности динамики показателей использовали критерий Стьюдента (t) для парных измерений. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $52,4 \pm 1,05$ лет. Сравниваемые группы были сопоставимы по исходным клинико-демографическим показателям (табл. 1).

Оценка ДФ проводилась с учетом объема реваскуляризации миокарда, количества и степени поражения коронарных артерий. В 1 группе релаксационный тип ДД был выявлен у 30 (93,75%) больных, среди них полная реваскуляризация была выполнена у 17 (56,6%), неполная — у 13 (43,3%). Псевдонормальный тип ДД определялся у 2 (6,25%) больных, из них у одного была проведена полная реваскуляризация, и у одного — неполная. Во 2-й группе релаксационный тип ДД определялся у 26 (93%) больных, из которых полная реваскуляризация была проведена у 15 (57,6%), неполная — у 11 (42,3%), а у остальных 2 (7%) больных, имеющих неполную реваскуляризацию миокарда, — псевдонормальный тип ДД. Рестриктивный тип наполнения ЛЖ среди больных ИБС обеих групп, выявлен не был. Таким образом, выявлено, что у больных ИБС с неполной реваскуляризацией преобладали более тяжелые нарушения ДФ.

При динамическом анализе показателей ДФ, в процессе наблюдения и физической реабилитации установлено, что через 6 мес в 1-й группе улучшение ДФ ЛЖ наступило у 5 (15,6%), и все они имели полную реваскуляризацию миокарда после ЧКВ (табл. 2). Улучшение ДФ сопровождалось нормализацией E/A , положительной динамикой E'_{lat} , E'_{med} , без изменения ВИР, что отражало увеличение скорости кровотока

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование

Параметр	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=28)
Возраст, лет	51,5±1,6	53,4±1,08
ИМ в анамнезе, %	40	39
ФВ ЛЖ, %	60,7±1,2	59±1,13
Число пораженных коронарных сосудов, %		
1	40	45
2	30	27
3	30	28
Степень реваскуляризации, %		
Полная	53,4	57
Неполная	46,6	43
ХСН, %	22	25
Стенокардия напряжения, %	15,6	14,2
ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка		

через митральное отверстие в раннюю фазу диастолы и уменьшение в период предсердной систолы, а также увеличение скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю фазу диастолы. У части больных выявлены: нормализация Е/А, увеличение Е' lat, Е' med, уменьшение ВИР, Е/Е' lat, Е/Е' med, что характеризовало нормализацию параметров трансмитрального кровотока, увеличение скорости релаксации миокарда ЛЖ и скорости движения фиброзного кольца митрального клапана. У больных с псевдонормальным типом ДД значимого изменения показателей ДФ за первые 6 мес ФТ не наблюдалось.

У больных 2-й группы через 6 мес улучшение ДФ ЛЖ наблюдалось в два раза реже – только у 2 (7,1%) с релаксационным типом ДД и полной реваскуляризацией миокарда. Улучшение ДФ у них характеризовалось увеличением кровенаполнения ЛЖ в раннюю фазу диастолы, и сопровождалось увеличением Е/А, тенденцией к уменьшению ВИР, увеличением скорости движения фиброзного кольца митрального клапана Е' lat.

При оценке ДФ через 9 мес наблюдения и ФТ в 1-й группе ее восстановление определялось уже у 9 (28,1%) больных, все они имели релаксационный тип ДД. Из них у 5 (15,6%) больных с полной ревас-

куляризацией миокарда первые признаки восстановления ДФ определялись уже через 6 мес выполнения КФТ умеренной интенсивности. У остальных 4 (12,5%) пациентов с неполной реваскуляризацией улучшение ДФ наблюдалось к 9-му мес ФТ. Позитивные изменения характеризовались увеличением скорости кровотока в раннюю фазу диастолы и уменьшением в период предсердной систолы с нормализацией Е/А, тенденцией к увеличению скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана Е' lat, Е' med, без изменения ВИР, что характеризует скорость релаксации ЛЖ. Данных за прогрессирование ДД в 1-й группе в течение 9 мес наблюдения и ФТ получено не было.

Во 2-й группе через 9 мес нормализация ДФ определялась только у одного больного – с релаксационным типом ДД, имеющего полную реваскуляризацию миокарда после ЧКВ, с увеличением Е/А, Е' lat, уменьшением ВИР. В итоге во 2-й группе за 9 мес наблюдения нормализация ДФ отмечена почти в три раза реже (10,7%), и у одного из больных (3,5%) было отмечено прогрессирование диастолических нарушений в виде перехода релаксационного типа ДД в псевдонормальный, с изменением трансмитрального спектра Е/А от 0,87 до 1,3, снижением скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана Е' lat с 11 до 8 см/с, Е' med с 7,4 до 6,5 см/с, что сопровождалось отрицательной динамикой в клиническом статусе с увеличением ФК ХСН с I до III. Однако при контрольной коронароангиографии данных, свидетельствующих о рестенозе, у больного выявлено не было. В течение всего времени наблюдения динамика показателей ДФ у остальных больных во 2-й группе, как по показателям ТДЭхоКГ, так и по трансмитральному кровотоку, не была статистически значимой (табл. 2). При анализе систолической функции ЛЖ за весь период наблюдения у больных обеих групп значимых изменений отмечено не было, в 1-й группе ФВ увеличилась в среднем на 1,2%, а во 2-й группе – на 0,5%.

При оценке ТФН выявлено, что в 1-й группе ее прирост составил через 6 мес 29% у больных с полной реваскуляризацией и 15% у больных с неполной ревас-

Таблица 2. Показатели диастолической функции левого желудочка у больных исследуемых групп

Параметр	Группа 1 (n=32)			Группа 2 (n=28)		
	Исходно	Через 6 мес	Через 9 мес	Исходно	Через 6 мес	Через 9 мес
Е, см/с	52,1±2,3	59,1±2,4	66,1±3,1*	54,3±1,8	56,1±2,2	62,1±2,2
А, см/с	72,52±1,9	68±1,7	66,1±1,2*	70,5±1,4	68,3±1,7	66,2±1,4
Е/А	0,79±0,078	0,82±0,069	1,01±0,06*	0,81±0,068	0,83±0,06	0,87±0,06
Е' lat, см/с	8,4±0,7	9±0,8	9,1±0,9	9,1±0,9	9,3±1,5	9,8±1,1
Е' med, см/с	6,8±0,6	7±0,5	7,2±0,6	6,9±0,9	6,98±1,3	9,4±0,8
Е/Е' lat, см/с	7,8±1,3	7,5±1,2	7,7±1,3	7,4±1,2	7,5±1,1	7,7±1,1
Е/Е' med, см/с	9,37±3,7	9,4±2,7	9,3±3,5	9,1±3,2	9,2±1,8	8,9±2,7
ИВР, мс	87,38±8,7	82,21±6,7*	76±6,2*	84,4±7,7	82,2±5,7	83±5,2
Данные представлены как М±m; *p<0,05 по сравнению с исходным значением в данной группе						

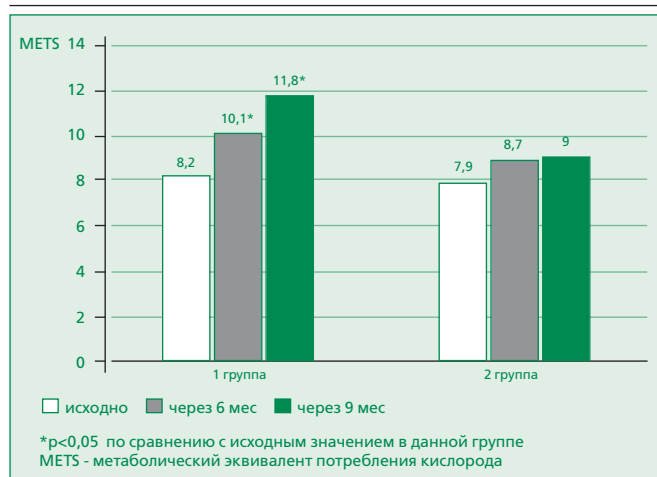


Рисунок 1. Динамика толерантности к физической нагрузке у больных ИБС, перенесших ЧКВ

куляризацией, а к 9 мес уже 34% и 27%, соответственно. Во 2-й группе увеличение ТФН через 6 мес было в 2 раза меньше: на 12% и 8,2%, соответственно, а через 9 мес у большинства пациентов ТФН оставалась на прежнем уровне, а у части больных снизилась (Рис. 1).

Обсуждение

Нарушения ДФ встречаются у 29–90% больных ИБС [7–10]. В ряде клинических исследований установлено, что ДД у больных ИБС зависит от количества пораженных артерий коронарного русла [10] и степени реваскуляризации [11]. У части больных восстановление кровотока уменьшает процессы патологического ремоделирования миокарда, способствуя улучшению ДФ, хотя имеются данные и об отсутствии положительного влияния реваскуляризации на ДФ, а также о ее ухудшении в отдаленном периоде после ЧКВ [12, 13]. Известно, что изменение параметров ДФ являются ранним маркером ишемии миокарда, опережающим развитие систолической дисфункции, и ассоциирующимся с ухудшением прогноза заболевания [8, 10, 14], поэтому важным является восстановление ДФ у больных ИБС после ЧКВ. С этой целью в настоящее время активно изучаются как медикаментозные, так и немедикаментозные подходы в коррекции ДД. В исследованиях MISCHF, PEP-CHF, SWEDIC при оценке терапевтической эффективности различных групп препаратов (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, диуретики) у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями изучалось и изменение ДФ. Однако, возможности патогенетического лечения, воздействующего на основные детерминанты диастолического наполнения — активную релаксацию и пассивные свойства миокарда на сегодняшний день по многим аспектам не до конца изучены, а некоторые являются дискуссионными [10, 11].

Согласно полученным данным в нашем исследовании, у больных ИБС с нормальной систолической

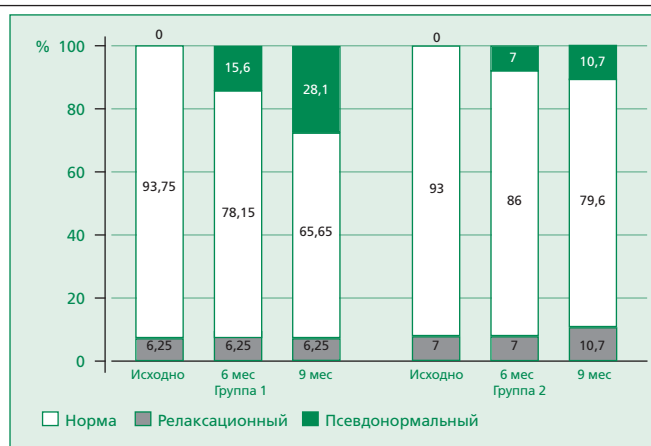


Рисунок 2. Динамика типов диастолической функции левого желудочка у больных ИБС в исследуемых группах

функцией, имеющих ДД ишемического генеза, получавших стандартную медикаментозную терапию (антиагреганты, бета-адреноблокаторы, статины, ингибиторы АПФ), восстановление ДФ через 9 мес наблюдения отмечено только у 10,7% пациентов с полной реваскуляризацией миокарда, а у 3,5% с неполной реваскуляризацией миокарда отмечена отрицательная динамика ДД с переходом релаксационного типа в псевдонормальный с утяжелением ФК ХСН (рис. 2). Поэтому включение дополнительных эффективных немедикаментозных мероприятий в реабилитационные и профилактические программы, оказывающих кардиопротективный эффект, и улучшение ДФ для больных ИБС после ЧКВ, является важным. Известно, что неотъемлемой частью этих программ является физическая реабилитация, в связи с этим проведено изучение влияния длительных КФТ умеренной интенсивности на ДД у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ. В ранее выполненных работах установлено, что длительные КФТ носят адаптивно-тренирующий характер, препятствуют избыточной активации нейрогуморальных систем, способствуя урежению ЧСС в покое и при нагрузках, увеличению концентрации миоглобина в миокарде, что сопровождается усилением мощности системы энергообеспечения сократительной функции сердца [11, 15, 16]. Формирование кардиопротективного эффекта адаптации к ФН обеспечивается, как установлено Kruger M. и соавт., изменением метаболизма клеток, активизацией метаболической коррекции и метаболической защиты миокарда от ишемии [17]. В тоже время, с физиологических позиций удлинение диастолы и изменение внутриклеточного метаболизма должны способствовать полному завершению процессов активной релаксации к моменту систолы ЛП и улучшению ДФ.

В выполненном исследовании кардиопротективный эффект длительных КФТ умеренной интенсивности способствовал улучшению ДФ миокарда ЛЖ почти у 1/3

больных ИБС после ЧКВ с релаксационным типом ДД. Это сопровождалось значимым улучшением ДФ, как по показателям ТДЭхоКГ (диастолическое движение фиброзного кольца митрального клапана), так и по ДЭхоКГ (трансмитральный кровоток, характеризующий период раннего диастолического наполнения ЛЖ и позднего диастолического наполнения, совпадающий с систолой левого предсердия, и скорость релаксации ЛЖ) (рис. 2). У половины этих больных (15,6%), имеющих полную реваскуляризацию миокарда, позитивные изменения ДФ наблюдались уже через 6 мес, и дальнейшее их участие в программе физической реабилитации сопровождалось положительной динамикой показателей диастолы. У больных ИБС с неполной реваскуляризацией значимый кардиопротективный эффект (12,5%) наступил в более длительные сроки — через 9 мес выполнения КФТ. Важно, что ухудшения ДФ у больных с неполной реваскуляризацией миокарда на фоне КФТ не отмечалось. Таким образом, при построении программ физической реабилитации и определении длительности их проведения необходимо учитывать как ТФН, так и степень реваскуляризации миокарда у больных ИБС.

Длительные КФТ способствуют развитию эффекта адаптации сердца и сосудов к физическому стрессу, что приводит к снижению ЧСС и АД в покое и при нагрузке, увеличивает пиковую METS, физическую силу и выносливость [18,19]. В нашем исследовании по данным тредмил-теста у больных, выполнявших умеренные КФТ, достоверный прирост ТФН был достигнут через 6 мес наблюдения, при этом ее прирост был выше у больных с полной реваскуляризацией миокарда. У больных с не-

полной реваскуляризацией отмечалась более низкая начальная METS, что, по данным литературы, ассоциируется со значительной пользой от ФТ у большинства больных [18,19]. Хотя прирост ТФН через 6 мес у этих больных был менее выражен, что можно связать с большим количеством сомнительных и не доведенных до диагностических критериев проб, значимый кардиопротективный эффект отмечен при более длительных ФТ, то есть через 9 мес у больных, не выполнявших КФТ, на фоне медикаментозной терапии ТФН также увеличилась, но увеличение было статистически незначимым к 6 мес и осталось на прежнем уровне к 9-му мес (рис. 1).

Заключение

Включение в комплекс реабилитационных мероприятий длительных КФТ умеренной интенсивности у больных ИБС, перенесших ЧКВ и имеющих ДД ишемического генеза, способствует развитию кардиопротективного эффекта. Установлено, что длительные КФТ приводят к положительной динамике показателей трансмитрального кровотока, изменению периодов раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ и повышению скорости релаксации ЛЖ, характеризующих ДФ. Выявлено, что у больных ИБС с полной реваскуляризацией позитивные изменения ДФ отмечались уже после 6 мес КФТ, а больным с неполной реваскуляризацией требуется более длительный период физической реабилитации — 9 мес и более.

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

Литература

- Belardinelli R., Paolini I. Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1891–1900.
- Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116(10):682–92.
- Baratz S.S., Zakroeva A.G. Diastolic dysfunction of the heart on indicators of transmitral blood flow and flow in the pulmonary veins: discussion of the pathogenesis, terminology and classification. *Kardiologiya* 1998; (5): 69–76. Russian (Барац С.С., Закроева А.Г. Диастолическая дисфункция сердца по показателям трансмитрального кровотока и потока в легочных венах: дискуссионные вопросы патогенеза, терминологии и классификации. *Кардиология* 1998; (5): 69–76).
- Choong C.Y. Left ventricle: diastolic function — its principles and evaluation. In: Weiman A., ed. *Principles and practice of echocardiography*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1994: 17–21.
- Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastolic dysfunction as a manifestation of cardiac remodeling. *Serdechnaja Nedostatochnost'* 2002; 4: 190–195. Russian (Ареев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца. *Сердечная Недостаточность* 2002; 4: 190–195).
- Aronov D.M., Lupanov V.P. Function tests in cardiology. Moscow: Meditsina; 2002. Russian (Аронов Д. М., Лупанов В. П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: Медицина; 2002).
- Recommendations of the European Society of Cardiology for the treatment of stable angina. *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–2555.
- Belenkov J.N., Mareev V.Y., Ageev F.T. Epidemiological studies of heart failure: state of the question. *Serdechnaja Nedostatochnost'* 2002; 3(2):57–58. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Ареев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. *Сердечная недостаточность* 2002; 3(2):57–58).
- Shakhova E.B. The dynamics of echocardiographic index of left ventricle postfraction patient before and after coronary stenting. *Diagnosticheskaja i Intervencionnaja Radiologiya* 2007; (2): 25–27. Russian (Шахова Е.Б. Динамика эхокардиографических показателей левого желудочка у постинфарктных больных до и после стентирования коронарных артерий. *Диагностическая и Интервенционная Радиология* 2007; (2):25–27).
- Kastanajan A.A., Nelasov N.Ju. What we know and do not know about diastolic heart failure in the XXI century. *Serdechnaja Nedostatochnost'* 2009; 6(56):310–311. Russian (Кастанаян А.А., Неласов Н.Ю. Что мы знаем и чего не знаем о диастолической сердечной недостаточности в XXI веке. *Сердечная Недостаточность* 2009; 6(56): 310–311).
- Vasan R., Benjamin T., Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1565–1574.
- McKenney P.A., Apstein C.S., Mendes L.A. et al. Increased left ventricular diastolic chamber stiffness immediately after coronary artery bypass surgery. *J. Am Coll Cardiol* 1994; 24:1189–94.
- Gorcsan Jr, Diana P., Lee J. et al. Reversible diastolic dysfunction after successful coronary artery bypass surgery. Assessment by transthoracic Doppler echocardiography. *Chest* 1994; 106: 1364–69.
- Krasnickij V.B., Sechenova E.V., Bubnova M.G., Aronov D.M. et al. The use of a short program of physical training in patients with coronary heart disease after endovascular (coronary) interventions in an integrated program of rehabilitation and secondary prevention in the dispensary-polyclinic stage. *Kardiologiya* 2010; (10):30–32. Russian (Красницкий В.Б., Сеченова Е.В., Бубнова М.Г., Аронов Д.М. и др. Применение короткой программы физических тренировок у больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярных (коронарных) вмешательств в комплексной программе реабилитации и вторичной профилактики на диспансерно-поликлиническом этапе. *Кардиология* 2010; (10):30–32).
- Meerson F.Z., Pshennikova M.G. Adaptation to the stress situations and physical stress. Moscow: Medicina, 1988. Russian (Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988).
- Buziashvili Ju.I., Hananashvili E.M., Burduli N.M. Diastolic left ventricular function in patients with ischemic heart disease without a history of myocardial infarction before and after surgery arterocoronary bypass surgery. *Kardiologiya* 2001; (12):30–35. Russian (Бузиашвили Ю.И., Хананашвили Е.М., Бурдули Н.М. и др. Диастолическая функция левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда в анамнезе до и после операции аортокоронарного шунтирования. *Кардиология* 2001; (12):30–35).
- Kruger M, Linke W.A. Titin-based mechanical signaling in normal and failing myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 46:490–498.
- American College of Sports Medicine Position stand. Exercise for patients with coronary artery disease. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26(3): i-v.
- Cox M.H. Exercise training programs and cardiorespiratory adaption. *Clin Sports Med* 1991; 10(1): 19–32.

Поступила: 08.04.2012
Принята в печать: 18.06.2012

ВЛИЯНИЕ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА НА ОКИСЛИТЕЛЬНУЮ МОДИФИКАЦИЮ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Т.Н. Хайбуллин¹, Е.Ю. Кравцова^{2*}, Г.А. Мартынова²

¹ Государственный медицинский университет города Семей

071400, Восточно-Казахстанская область республики Казахстан, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, д. 103

² Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера

614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на окислительную модификацию белков сыворотки крови у больных ишемическим инсультом

Т.Н. Хайбуллин¹, Е.Ю. Кравцова^{2*}, Г.А. Мартынова²

¹ Государственный медицинский университет города Семей. 071400, Восточно-Казахстанская область республики Казахстан, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, д. 103

² Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера. 614000, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Цель. Изучить влияние этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) на окислительную модификацию белков (ОМБ) сыворотки крови в остром периоде ишемического инсульта (ИИ).

Материал и методы. В исследование включено 80 пациентов с ИИ и 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту (контрольная группа). Пациенты с ИИ разделены на 2 группы: больные 1 группы (n=39) получали, помимо стандартного лечения, ЭМГПС, а пациенты 2 группы (n=41) — только стандартную терапию. ОМБ изучена по показателям оптической плотности динитрофенилгидразонов на длинах волн 356, 370, 430, 530 нм в динамике на 1, 3 и 15 сутки заболевания у пациентов обеих групп и в контроле.

Результаты. По сравнению с контролем выявлены значимые нарушения оксидантной системы при ИИ в диапазоне альдегидо- и кетонпроизводных динитрофенилгидразонов. Наиболее высокая ОМБ была отмечена у больных с атеротромботическим ИИ: показатели оптической плотности нейтральных и основных альдегидо- и кетонпроизводных в белках сыворотки крови у них были максимальными на всех длинах волн. Затем по степени изменений следовали больные с кардиоэмболическим и гемодинамическим ИИ, и, наконец, больные лакунарным ИИ.

На 3 сутки у всех пациентов с ИИ наблюдалась тенденция к росту показателей ОМБ, максимально выраженная у пациентов с атеротромботическим ИИ.

На 15 сутки лечения выявлена положительная динамика ОМБ у всех больных 1 подгруппы (p<0,05), а у пациентов с лакунарным ИИ показатели оптической плотности на длине волны 530 нм были сравнимы с таковыми в контрольной группе (0,18±0,01 и 0,2±0,03, соответственно; p>0,05).

Заключение. Включение ЭМГПС в схему лечения пациентов с ИИ оказывает положительное влияние на динамику показателей ОМБ.

Ключевые слова: инсульт, окислительная модификация белков, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

РФК 2012;8(3):420-423

Effect of the ethylmethylhydroxypyridine succinate on the oxidative modification of serum proteins in patients with ischemic stroke

T.N. Khaybullin¹, E.Yu. Kravtsova^{2*}, G.A. Martynova²

¹ Semey State Medical University. Abai Kunanbaev ul. 103, Semipalatinsk, 071400 Kazakhstan

² Perm State Medical Academy named after academician E.A. Vagner. Petrovskaya ul. 26, Perm, 614000 Russia

Aim. To study the effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) on the protein oxidative modification (POM) in patients with acute ischemic stroke. (IS)

Material and methods. Patients with IS (n=80) and 20 healthy subjects matched for age and sex (control group) were included in the study. IS patients were split into 2 groups: group 1 (n=39) received EMHPS in addition to standard treatment, and group 2 (n=41) - the standard therapy only. POM was studied by optical density of dinitrophenylhydrazones in wave lengths of 356, 370, 430, 530 nm in 1, 3 and 15 days after IS in patients of the both groups and in control.

Results. Significant disorders of the antioxidant system were determined in patients with IS in the range of aldehyde and ketone derivatives of dinitrophenylhydrazones in comparison with patients of control group.

The highest POM level was observed in patients with atherothrombotic IS: optical density indexes of neutral and alkaline aldehyde and ketone derivatives in blood serum proteins were maximal in all wave lengths. Next in order of POM levels decreasing followed patients with cardioembolic and haemodynamic IS and lastly patients with lacunar IS.

POM increasing tendency was observed after 3 days in all patients with IS, especially in patients with atherothrombotic IS. A positive POM trend was found in all patients of the group 1 (p<0.05) in 15 days after disease onset. Patients with lacunar IS demonstrated optical density indexes in 530 nm wave length even comparable to those in the control group (0.18±0.01 and 0.2±0.03, respectively; p>0.05).

Conclusion. EMHPS inclusion in the treatment of IS patients has a positive effect on the POM changes.

Key words: stroke, protein oxidative modification, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(3):420-423

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

В остром периоде ишемического инсульта (ИИ) выявляются признаки «истощения» антиоксидантной системы, в первые трое суток заболевания приводящее к ее напряжению вне зависимости от тяжести состояния

с последующим снижением уровней токоферола, каталазы, супероксиддисмутазы. При этом тяжесть инсульта находится в прямой зависимости от выраженности этих изменений [1,2].

Естественные и синтезированные антиоксиданты подразделяются на жирорастворимые и водорастворимые. Среди первых наиболее известен альфа-токоферол, который взаимодействует с гидроксильным радикалом ОН, оказывая подавляющее влияние на синглетный кислород. Среди водорастворимых антиоксидантов выделяют глутатион, играющий ключевую роль в защите клеток от реакционно-способных интермедиаторов кислорода. Препараты со свойствами антиоксидантов

Сведения об авторах:

Хайбуллин Талгат Нурмуханович — д.м.н., заведующий кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии Государственного медицинского университета города Семей, республика Казахстан

Кравцова Елена Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры неврологии ФПК и ППС с курсом нейрореабилитологии ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера

Мартынова Галина Александровна — клинический ординатор той же кафедры

(аскорбиновая кислота, витамин Е, каротин, убихинон, эмоксипин, олифен, реамберин, цитофлавин) сегодня применяются в клинической, в том числе и неврологической практике. Большинство из указанных соединений применяются давно, но обладают недостаточно выраженным антиоксидантным действием, которое требует дальнейшего изучения применительно к urgentным ситуациям. Исключение составляет отечественный антиоксидант/антигипоксикс — этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), синтезированный в институте биохимической физики РАН, изученный в НИИ фармакологии РАМН и ВНЦ по безопасности биологически активных веществ [3].

Цель исследования — изучить динамику окислительной модификации белков при лечении пациентов в остром периоде разных подтипов ИИ с включением в схему терапии ЭМГПС.

Материал и методы исследования.

В клиническое нерандомизированное исследование с параллельным дизайном включено 80 пациентов (38 женщин, 42 мужчины) с ИИ, составивших основную группу, и 20 здоровых испытуемых, составивших контрольную группу.

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

Критерии включения в исследование: возраст для женщин — от 35 до 55 лет, для мужчин — от 35 до 60 лет; острый период ишемического инсульта; состояние средней тяжести; способность выполнять локомоторные и психологические тесты.

Критерии исключения: возраст старше 55 лет для женщин, 60 лет для мужчин; сопутствующие неврологические заболевания (опухоль, черепно-мозговая травма, эпилепсия); тяжелое состояние пациента; грубые интеллектуально-мнестические и речевые расстройства.

Основную группу составили 80 пациентов с разными подтипами ИИ: 31 — с атеротромботическим инсультом (АТИ), 21 — с кардиоэмболическим инсультом (КЭИ), 14 — с гемодинамическим инсультом (ГДИ) и 14 — с лакунарным инсультом (ЛКИ).

Контрольную группу составили 20 здоровых испытуемых, сопоставимых по полу и возрасту: 10 мужчин и 10 женщин в возрасте 45-60 лет.

Всем пациентам исследована окислительная модификация белков (ОМБ) сыворотки крови по методике Е.Е. Дубининой (1995) [4] в динамике (на первые, третьи и пятнадцатые сутки острого периода заболевания).

Показатели оптической плотности динитрофенилгидразонов выражались в длинах волн 356, 370, 430, 530 нм (I, II, III, IV волны, соответственно). Основное количество образовавшихся динитрофенилгидразонов от-

носится к альдегидам и кетонпроизводным нейтрального характера (I и II волны). Алифатические альдегидо- и кетонпроизводные динитрофенилгидразонов основного характера были преимущественно представлены III, IV волнами.

Разница в показателях между группами зависит от степени окислительного состояния. Определение степени оптической плотности нейтральных и основных альдегидо- и кетонпроизводных в белках сыворотки крови позволяет оценить интенсивность окислительной деструкции в норме и в состоянии окислительного стресса. Для оценки влияния ЭМГПС на ОМБ выделены две подгруппы больных с ишемическим инсультом. Первая включала 39 пациентов (15 — с АТИ, 10 — с КЭИ, 7 — с ГДИ и 7 — с ЛКИ), принимавших наряду с традиционным лечением этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол; Фармасофт, Россия), а вторая — 41 пациента (16 — с АТИ, 11 — с КЭИ, 7 — с ГДИ и 7 — с ЛКИ), получавших только традиционное лечение.

Стационарное лечение проводили в соответствии с медицинским стандартом [5]. Терапия ишемического инсульта включала глицин, винпоцетин, ацетилсалициловую кислоту, пентоксифиллин, варфарин, тиоктовую кислоту, а также — по показаниям — антигипертензивные и антиаритмические средства. Этилметилгидроксипиридина сукцинат назначался в дозе 4 мл 5% раствора (200мг) внутривенно капельно один раз в сутки со 2-го по 14-й день лечения. Оценка антиоксидантных свойств ЭМГПС в комплексном лечении острого периода ишемического инсульта основывалась на изучении объективной динамики показателей ОМБ.

Проведен сравнительный анализ показателей ОМБ в динамике при разных подтипах ИИ по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы и между собой, а также у больных ИИ одного подтипа 1 и 2 подгрупп.

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью программ Microsoft Excel 2000. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения. При сравнении параметров двух различных групп применялся критерий Стьюдента (t) с учетом поправки Бонферрони. Различие считалось достоверным при коэффициенте 5% ($p < 0,05$).

Результаты

Проведенный анализ позволил выявить продукты окислительной деструкции белков в сыворотке крови испытуемых контрольной группы и пациентов с разными подтипами ИИ в динамике, образовавшиеся в результате воздействия на белковые производные 2,4-динитрофенилгидрозиона.

В первые сутки развития ИИ показатели ОМБ плазмы крови пациентов в обеих группах при КЭИ, АТИ, ГДИ находились в диапазоне I, III, IV волн, при ЛКИ — III и

IV волн и достоверно превышали аналогичные показатели ОМБ здоровых испытуемых контрольной группы (табл. 1). У пяти практически здоровых испытуемых контрольной группы кетондинитрофенилпроизводные основного характера не обнаруживались.

Наиболее высокие показатели ОМБ были отмечены у пациентов обеих групп при АТИ в диапазоне всех волн. Показатели у больных с АТИ в диапазоне III и IV ($p<0,05$) и у больных с КЭИ и ГДИ в диапазоне IV волн превышали показатели у больных с ЛКИ ($p<0,05$), у которых они также были изменены. Уровень алифатических альдегидо- и кетонпроизводных динитрофенилгидразонов основного характера был значительно ниже (III, IV волны) и у испытуемых контрольной группы, что при отличии показателей от контрольных позволяет говорить об их возможной диагностической ценности. До начала лечения статистически значимых отличий в ОМБ не было у пациентов 1 и 2 подгрупп.

Показатели ОМБ у больных с разными типами ИИ на третьи сутки лечения представлены в табл. 2. У пациентов обеих подгрупп при всех вариантах ИИ наблюдалась тенденция к росту показателей ОМБ с сохранением отмеченной выше закономерности в виде преобладания показателей у больных АТИ. По-прежнему, самые высокие показатели ОМБ были отмечены у пациентов обеих подгрупп при АТИ в диапазоне всех волн, что превышало аналогичные показатели при ЛКИ. Последние в диапазоне I и II волн значимо не отличались от показателей контрольной группы, в то время как в диапазоне III и IV волн имелись значимые раз-

личия ($p<0,05$). Показали ОМБ у пациентов с КЭИ и ГДИ в диапазоне III и IV волн были выше таковых контрольной группы и ниже, чем у пациентов с АТИ ($p<0,05$). На третьи сутки острого периода инсульта у больных двух подгрупп (все варианты ИИ) значимых изменений между показателями ОМБ во всех диапазонах волн по сравнению с исходными значениями не выявлено.

На 15 сутки острого периода (табл. 3) заболевания выявлена положительная динамика со снижением значений ОМБ у всех больных 1 подгруппы с различными подтипами ишемического инсульта ($p<0,05$), даже при отсутствии полной нормализации показателей в диапазоне III, IV волн (за исключением наблюдений с ЛКИ). Так, в 1 подгруппе больных значения ОМБ отличались ($p<0,05$) от контрольных при АТИ, КЭИ и ГДИ в диапазонах III и IV волн. Вместе с тем у пациентов 1 подгруппы показатели ОМБ были ниже ($p<0,05$) идентичных показателей больных 2 подгруппы при АТИ, КЭИ и ГДИ в диапазоне IV волны. Только у больных с ЛКИ 1 подгруппы в диапазоне всех волн показатели полностью нормализовались. Нормализация показателей ОМБ у больных 2 подгруппы с КЭИ, АТИ, ГДИ в диапазонах всех волн, а при ЛКИ – III и IV волн – не выявлена. Наиболее выраженными оставались изменения у пациентов с АТИ обеих подгрупп. Следует отметить, что, несмотря на положительную динамику ОМБ у больных 1 подгруппы, наиболее стойкие изменения выявлены в диапазонах III и IV волн при КЭИ и АТИ, в диапазоне IV волны при ГДИ ($p<0,05$).

Таблица 1. Показатели оптических плотностей нейтральных и основных альдегидо- и кетонпроизводных в белках сыворотки крови при разных вариантах ишемического инсульта на первые сутки заболевания

Длина волны	Подгруппы КЭИ		Подгруппы АТИ		Подгруппы ГДИ		Подгруппы ЛКИ		Контрольная группа (n=20)
	1 (n=10)	2 (n=11)	1 (n=15)	2 (n=16)	1 (n=7)	2 (n=7)	1 (n=7)	2 (n=7)	
I (356нм)	33,8±5,5*	32,9±2,9*	43,2±5,1**†	42,8±4,9**†	34,7±2,8*	33,8±2,6*	26,3±2,5	26,7±2,5	25,2±2,1
II (370нм)	28,6±5,3	28,3±2,4	36,5±4,2*	34,3±3,3*	30,9±2,3	29,6±2,5	25,6±3,2	25,0±2,1	24,3±3,9
III (430нм)	7,4±2,2*	9,1±3,6*	10,2±3,1**†	8,1±2,5**†	6,8±1,7*	7,9±1,8*	6,7±2,1*	6,6±2,2*	3,2±0,8
IV (530нм)	2,3±0,2*†	2,4±0,3*†	3,1±0,8**†	2,9±0,5**†	2,6±0,5*†	2,3±0,3*†	1,0±0,3*	1,5±0,3*	0,2±0,03

* $p<0,05$; ** $p<0,01$ – по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы; † $p<0,05$ по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с ЛКИ

Таблица 2. Показатели оптических плотностей нейтральных и основных альдегидо- и кетонпроизводных в белках сыворотки крови при разных подтипах ишемического инсульта на третьи сутки терапии

Длина волны	Подгруппы КЭИ		Подгруппы АТИ		Подгруппы ГДИ		Подгруппы ЛКИ		Контрольная группа (n=20)
	1 (n=10)	2 (n=11)	1 (n=15)	2 (n=16)	1 (n=7)	2 (n=7)	1 (n=7)	2 (n=7)	
I (356нм)	36,2±5,49*	38,2±3,8*	47,3±6,7**	45,8±5,9**	37,2±5,4*	36,5±5,4*	28,2±3,4†	28,22,1†	25,2±2,1
II (370нм)	30,1±4,1	29,6±3,4	40,2±4,6**	38,8±4,4*	34,6±3,8	35,2±3,8	26,8±3,6†	27,1±2,8†	24,3±3,9
III (430нм)	8,7±1,2*†	7,6±1,9*†	12,8±1,9**	12,5±1,1*	7,2±1,8*†	8,1±1,2*†	7,1±1,1*†	6,3±1,2*†	3,2±0,8
IV (530нм)	2,3±0,3*†	2,4±0,2*†	4,2±0,8**	4,1±0,0**	2,1±0,3*†	2,1±0,1†	2,5±0,3*†	1,8±0,2*†	0,2±0,03

* $p<0,05$; ** $p<0,01$ – по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы; † $p<0,05$ по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с АТИ

Таблица 3. Показатели оптических плотностей нейтральных и основных альдегидо- и кетонпроизводных в белках сыворотки крови при разных подтипах ишемического инсульта на пятнадцатые сутки терапии

Длина волны	Подгруппы КЭИ		Подгруппы АТИ		Подгруппы ГДИ		Подгруппы ЛКИ		Контрольная группа (n=20)
	1 (n=10)	2 (n=11)	1 (n=15)	2 (n=16)	1 (n=7)	2 (n=7)	1 (n=7)	2 (n=7)	
I (356нм)	24,7±2,3 ‡°	37,2±2,9*	30,5±2,4 ‡°	41,6±5,2*	25,8±2,3 ‡°	37,1±2,5*	26,1±2,3	27,7±2,8	25,2±2,1
II (370нм)	25,9±3,6	27,3±2,8	27,6±2,9°	36,1±3,6*	26,3±2,8°	34,9±3,4*	24,8±2,3	25,6±2,4	24,3±2,9
III (430нм)	6,1±2,1*°	7,3±2,8**	7,1±2,1***°	6,7±2,1*°	4,6±2,4 ‡°	4,7±1,0* ‡°	3,01±1,1 ‡°	5,8±1,3*	3,2±0,4
IV (530нм)	0,8±0,01* ‡°	1,9±0,1***	1,8±0,3***°	2,9±0,3***°	0,5±0,03* ‡°	0,96±0,01***°	0,18±0,01 ‡°	0,5±0,01* ‡°	0,2±0,03

* p<0,05; ** p<0,01 — по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы; ‡ p<0,05 — по сравнению с аналогичным показателем у пациентов II группы; † p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с АТИ; ° p<0,05; °° p<0,01 — по сравнению с аналогичным показателем на третьи сутки (табл. 2).

Обсуждение

Несмотря на широкое изучение перекисного окисления липидов в процессе окислительного стресса и его роли в патогенезе ишемического каскада, нами впервые изучена динамика окислительной модификации белков у пациентов трудоспособного возраста в остром периоде разных патогенетических подтипов ишемического инсульта в процессе комплексного лечения. Большая вариабельность и сохранение изменений в диапазоне III и IV волн при всех вариантах ИИ свидетельствует о высокой ценности данных показателей. Полученные нами результаты свидетельствуют о значительном нарушении оксидантной системы при КЭИ, АТИ, ГДИ в диапазоне альдегидо- и кетонпроизводных динитрофенилгидразонов основного характера и обосновывают продолжение (более 15 дней) и интенсификацию антиоксидантной терапии, а также необходимость разработки новых методов лечения. Этилметилгидроксипиридина сукцинат может быть препаратом выбора для купирования выявленных нами изменений.

Учитывая длительный период циркуляции белков в плазме крови и возможность развития ишемического инсульта на фоне уже существующего дисбаланса анти- и прооксидантной систем организма, наиболее выраженного при АТИ, целесообразно рекомендовать

их определение у всех лиц трудоспособного возраста, имеющих факторы риска развития ИИ, для своевременной адекватной целенаправленной медикаментозной коррекции, в том числе с применением этилметилгидроксипиридина сукцината.

Заключение.

Таким образом, в остром периоде КЭИ, АТИ и ГДИ значимо повышаются показатели ОМБ в диапазоне I, III, IV волн. При ЛКИ сдвиг показателей отмечен только в режиме III и IV волн. Терапия с включением этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол) способствовала нормализации содержания нейтральных альдегидо- и кетонпроизводных динитрофенилгидразонов нейтральных белков плазмы крови уже к 15 дню заболевания при всех подтипах ишемического инсульта, а при ЛКИ — в режиме всех волн. Улучшение показателей окислительной модификации белков наиболее замедленно при АТИ, что объясняется значительным нарушением оксидантной системы и, вероятно, требует более продолжительной терапии.

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

Литература

1. Dyumaev K.M., Voronina T.A., Smirnov L.D. Antioxidants in the prevention and treatment of CNS pathology. Moscow: Institute of Biomedical Chemistry; 1995. Russian (Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС. М.: Институт биомедицинской химии РАН; 1995).
2. Gusev E.I., Skvortsova V.I. Cerebral ischemia. M.: Meditsina; 2001. Russian (Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина; 2001).
3. Voronina T.A. The main effects, mechanisms of action, the use of mexidol. Moscow: Institute of Pharmacology RAMS; 2003. Russian (Воронина Т.А. Основные эффекты, механизмы действия, применение мексидола. М.: НИИ фармакологии РАН; 2003).
4. Dubinina E.E., Burmistrov S.O., Khodov D.A., Porotov G.E. Oxidative modification of proteins of human serum, the method of its determination. Voprosy meditsinskoy khimii 1995;41 (1): 24–26. Russian (Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов Г.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вопросы медицинской химии 1995;41 (1): 24–26).

5. Health Ministry of Russia Order № 513 of August 1, 2007 Approval of the standard of care for patients with stroke (in the provision of specialized care). Available at: http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/orders/78/Pril_513.zip. Date of access: 02/04/2012. Russian (Приказ Минздравсоцразвития России №513 от 1 августа 2007 г. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с инсультом (при оказании специализированной помощи). Доступно на: http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/orders/78/Pril_513.zip. Дата доступа: 02.04.2012).

Поступила: 27.12.2011
Принята в печать: 12.01.2012

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ НИКОТИНОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОКАРДИЕЙ, НУЖДАЮЩИХСЯ В КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

А.В. Рудакова*, М.С. Бережнова

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия.
197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14

Фармакоэкономические аспекты терапии никотиновой зависимости у пациентов со стенокардией, нуждающихся в кардиохирургических вмешательствах

А.В. Рудакова*, М.С. Бережнова

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия. 197022 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14

Курение – важнейший фактор риска у пациентов со стенокардией. В связи с этим, вмешательства, облегчающие отказ от него – важная часть применяемой комплексной терапии.

Цель. Изучить эффективность затрат на парциальный агонист никотиновых рецепторов варениклин у пациентов со стенокардией, нуждающихся в кардиохирургических вмешательствах.

Материал и методы. Оценка проводилась с помощью марковского моделирования на основе результатов проведенных клинических испытаний и эпидемиологических исследований. Затраты на терапию осложнений рассчитывались на основе тарифов обязательного медицинского страхования по Санкт-Петербургу на 2011 г.

Результаты. Терапия варениклином 70-летних пациентов перед кардиохирургическим вмешательством обеспечивает снижение госпитальной летальности при крайне высокой эффективности затрат (затраты на предотвращение 1 летального исхода - 148,8 тыс. руб.). Коэффициент «затраты/эффективность» при анализе на период дожития пациентов в данной ситуации – 31,3 тыс. руб. на 1 дополнительный год жизни. Продолжительность жизни при этом увеличивается в среднем на 0,147 года.

Анализ на период дожития 50-летних пациентов показал, что и после кардиохирургического вмешательства эффективность затрат на варениклин крайне высока (при анализе с позиции системы здравоохранения коэффициент «затраты/эффективность» – 36,0 тыс. руб. на 1 дополнительный год жизни, при анализе с учетом социальной перспективы – 17,9 тыс. руб. на 1 дополнительный год жизни). Увеличение продолжительности жизни 50-летних пациентов составит в среднем 0,291 года.

Заключение. Терапия варениклином пациентов со стенокардией является фармакоэкономически высокоэффективной как перед кардиохирургическими вмешательствами, так и после их проведения, причем это касается не только молодых, но и пожилых пациентов. Это позволяет говорить о целесообразности включения варениклина в федеральные и региональные программы по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: курение, стенокардия, реваскуляризация миокарда, варениклин, эффективность затрат.

РФК 2012;8(3):424-427

Pharmacoeconomic aspects of nicotine addiction treatment in patients with angina requiring cardiac surgery

A.V. Rudakova*, M.S. Berezhnova

Saint-Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy. Professor Popov ul. 14, St. Petersburg, 197022, Russia

Smoking is a major risk factor in patients with angina pectoris. Interventions that facilitate the rejection of it are an important part of the treatment.

Aim. To analyze the cost effectiveness of the partial agonist of nicotinic receptors, varenicline, in patients with angina who require cardiac interventions.

Material and methods. The estimation was conducted using a Markov model based on the results of clinical trials and epidemiological studies. The cost of treatment of complications were calculated on the basis of compulsory medical insurance rates for St. Petersburg in 2011

Results. The varenicline therapy in 70-year-old patients before cardiac surgery reduces hospital mortality at an extremely high cost-effectiveness (the cost of preventing one death - 148.8 thousand rubles). The cost/effectiveness ratio in the analysis for the period of survival of patients in this situation was 31.3 thousand rubles for 1 additional year of life. Life expectancy will be increased by an average of 0.147 years.

Analysis for the period of survival of 50-year-old patients has shown that in patients after cardiac surgery cost-effectiveness of varenicline is extremely high (in the analysis from the perspective of the health care system the cost/effectiveness ratio was 36.0 thousand rubles for 1 additional year of life, in the analysis, taking into account the social perspective – 17.9 thousand rubles for 1 additional year of life). Increase in the life expectancy of 50-year-old patients will be 0.291 year in average.

Conclusion. Varenicline therapy of patients with angina pectoris is the economy before cardiac surgery, and after their execution, and this applies not only young, but older patients. The desirability of varenicline including to federal and regional programs to reduce cardiovascular morbidity and mortality is shown.

Key words: smoking, coronary artery disease, coronary revascularization, varenicline, cost-effectiveness.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(3):424-427

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

Курение – один из основных факторов, влияющих на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии указывают на необходимость отказа от курения и использования медикаментозных и немедикаментозных мер для коррекции данного фактора риска [1].

Крайне велико влияние курения на прогноз пациентов, нуждающихся в кардиохирургических вмешательствах. Анализ реальной практики в США показал, что 30-дневная летальность после хирургических вмешательств у курящих пациентов на 38% выше по

сравнению с некурящими [2]. Мета-анализ результатов шести рандомизированных клинических исследований показал, что отказ от курения перед оперативным вмешательством приводит к снижению общей частоты осложнений на 41% [3]. При этом отказ от курения как минимум за 4 недели до вмешательства значительно эффективнее, чем за более короткий период.

К числу препаратов, облегчающих пациентам отказ от курения, относится парциальный агонист никотиновых рецепторов варениклин. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, включавшем 714 курящих пациентов после инфаркта миокарда, инсульта, транзиторной ишемической атаки, а также со стабильной стенокардией и заболеваниями периферических артерий, показано, что варениклин увеличивает долю пациентов, отказавшихся от курения, по сравнению с плацебо (19,2 по сравнению с 7,2%; $p < 0,0001$) [4].

Сведения об авторах:

Рудакова Алла Всеволодовна – д. фарм. н., профессор кафедры управления и экономики фармации СПбХФА

Бережнова Мария Сергеевна – соискатель той же кафедры

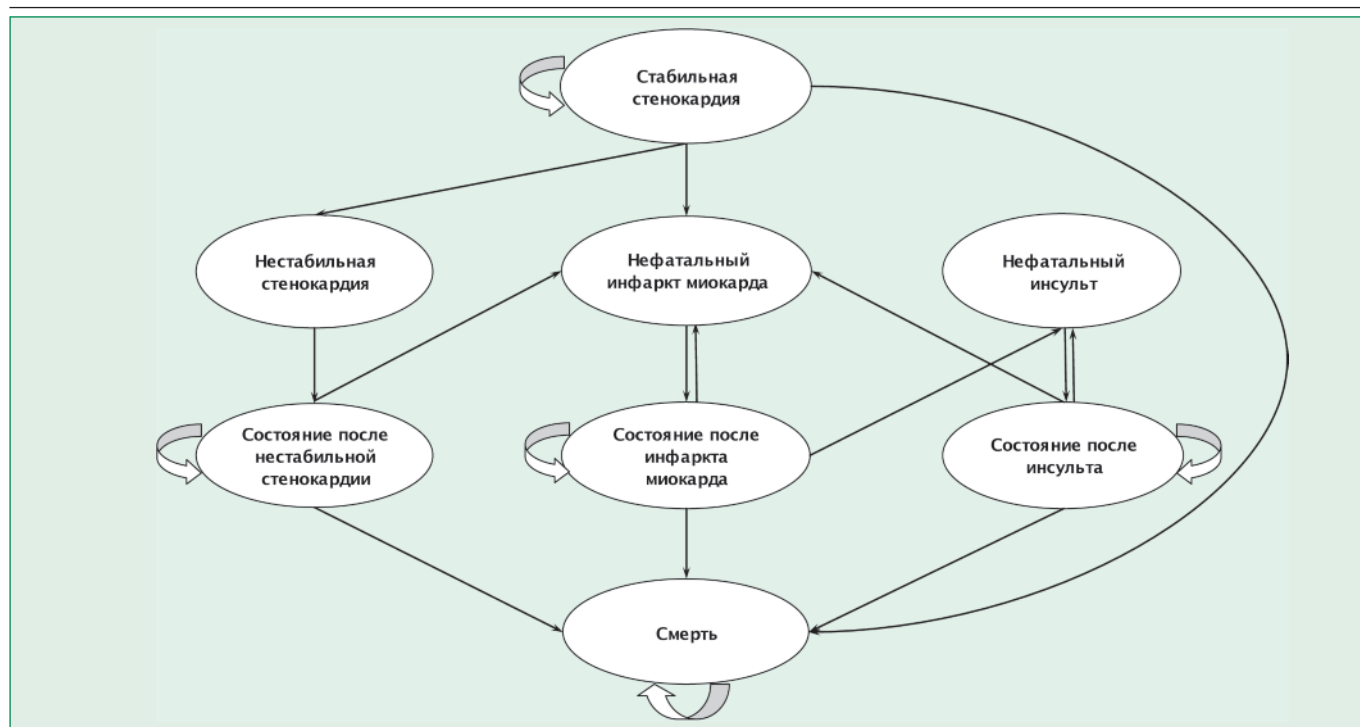


Рис. 1. Марковская модель прогрессирования стабильной стенокардии

Целью работы являлась фармакоэкономическая оценка целесообразности включения варениклина в федеральные и региональные программы по профилактике осложнений у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, нуждающихся в кардиохирургических вмешательствах.

Материал и методы

При моделировании учитывали, что у курящих 70-летних пациентов после кардиохирургии госпитальная летальность в 7 раз выше по сравнению с некурящими (14,4% и 2,1%), инфекции возникают в 2 раза чаще, чем у некурящих (44,4% и 23,8%), легочные осложнения – в 3 раза чаще (24,7% и 8,2%), повторная госпитализация в блок интенсивной терапии (БИТ) необходима 19,8% курящим пациентам, тогда как некурящим – лишь 5,2%. Длительность пребывания пациентов в БИТ при этом у курящих пациентов в 2 раза больше (6,2 сут по сравнению с 2,8 сут) [5].

Анализ эффективности затрат на варениклин, назначаемый перед плановым кардиохирургическим вмешательством, проводили в краткосрочном (учитывались только затраты и вероятность развития осложнений в период госпитализации) и долгосрочном вариантах (на период дожития 70-летних пациентов).

При осуществлении долгосрочного анализа учитывали, что у пациентов, отказавшихся от курения перед кардиохирургическим вмешательством, смертность на 34% [относительный риск (ОР) 1,14–1,57] выше, чем у некурящих, тогда как ОР смерти у курящих па-

циентов по отношению к некурящим – 1,76 (1,37–2,26) [6]. Относительный риск инфаркта миокарда при моделировании по отношению к некурящим был принят равным 1,28 у пациентов, отказавшихся от курения перед вмешательством, и 2,08 – у курящих пациентов [6].

Вероятность сердечно-сосудистых осложнений у некурящих пациентов соответствовала ранее описанной модели (рис. 1) [7]. Смертность в общей популяции соответствовала опубликованным данным по РФ (www.who.int/countries/rus). Поскольку анализ проведен для 70-летних пациентов, учитывались только прямые медицинские затраты.

При анализе эффективности затрат на варениклин у пациентов после кардиохирургических вмешательств учитывали, что общая смертность в группе курящих пациентов после аорто-коронарного шунтирования на 68% выше по сравнению с пациентами, отказавшимися от курения (ОР 1,33–2,13) [8]. Моделирование осуществлено на период дожития 50-летних пациентов, поскольку средний возраст пациентов в исследовании, положенном в основу при моделировании, составлял 50,8–51,7 лет [8]. В связи с тем, что анализ проводился для пациентов трудоспособного возраста, моделирование осуществлено в двух вариантах – с позиции системы здравоохранения и с учетом социальной перспективы. В первом случае оценивались только прямые медицинские затраты, во втором – не только прямые, но и не прямые затраты, включающие выплаты по больничным листкам и потери вследствие преждевременной смерти пациентов трудоспособного возраста.

Таблица 1. Эффективность затрат на терапию варениклином 70-летних пациентов перед кардиохирургическим вмешательством (краткосрочный анализ)

Показатель	Значение
Затраты на варениклин, тыс. руб.	5,53
Предотвращенные затраты на госпитализацию в БИТ, тыс. руб	3,15
Общая величина дополнительных затрат при терапии варениклином, тыс. руб.	2,38
Количество предотвращенных летальных исходов в период госпитализации/100 пациентов	1,6
Затраты/эффективность, тыс. руб на 1 предотвращенный летальный исход в период госпитализации	148,8

При этом средняя величина заработной платы была принята равной 22,33 тыс. рублей в месяц, занятость – 69,7% (по данным www.gks.ru).

Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год.

Затраты на варениклин соответствовали средневзвешенной оптовой стоимости препарата на рынке Санкт-Петербурга на 27.08.2011 г. (стоимость 12-недельного курса – 5530,48 руб.).

Вероятность отказа от курения при терапии варениклином соответствовала результатам исследования [4].

При учете прямых медицинских затрат стоимость госпитализации в БИТ соответствовала единому тарифу на медицинскую помощь, оказываемую в медицинских учреждениях стационарного типа для взрослого населения, в объеме территориальной программы обязательного медицинского страхования по городу Санкт-Петербург на 2011 г. [9].

Результаты

Результаты оценки влияния терапии варениклином пациентов перед плановым кардиохирургическим вмешательством на затраты стационара и клинические исходы представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, терапия курящих пациентов варениклином в течение 12 недель перед кардиохирур-

Таблица 2. Эффективность затрат на терапию варениклином 70-летних пациентов перед кардиохирургическим вмешательством (долгосрочный анализ)

Показатель	Плацебо	Варениклин
Затраты, тыс. руб	123,6	128,2
Продолжительность жизни, лет	7,181	7,328
Затраты/эффективность, тыс. руб на 1 дополнительный год жизни	31,3	

гическим вмешательством оказывает незначительное влияние на бюджет здравоохранения, поскольку при этом существенно снижаются средние затраты на терапию осложнений после кардиохирургии. При этом затраты на снижение госпитальной летальности минимальны (148,8 тыс. руб. на 1 предотвращенный летальный исход).

Результаты долгосрочного анализа эффективности затрат на варениклин перед кардиохирургическим вмешательством представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что терапия варениклином обеспечивает увеличение продолжительности жизни 70-летних пациентов в среднем на 0,147 года при крайне высокой эффективности затрат (31,3 тыс. руб. на 1 дополнительный год жизни).

Результаты оценки эффективности затрат на варениклин, назначаемый после кардиохирургического вмешательства, представлены в табл. 3.

Анализ показал, что терапия варениклином 50-летних пациентов после кардиохирургического вмешательства обеспечивает увеличение продолжительности жизни в среднем на 0,291 года. При этом, как при анализе с позиции системы здравоохранения, так и при анализе с учетом социальной перспективы, она характеризуется крайне высокой эффективностью затрат (36,0 тыс. руб. и 17,9 тыс. руб. на 1 дополнительный год жизни, соответственно).

Обсуждение

В ряде развитых стран (Великобритания, Канада, Австралия, США) расходы на медикаментозную помощь при отказе от курения полностью или частично

Таблица 3. Эффективность затрат на терапию варениклином 50-летних пациентов после кардиохирургического вмешательства

Показатель	Анализ с позиции системы здравоохранения (учет только прямых медицинских затрат)		Анализ с учетом социальной перспективы (учет прямых медицинских и не прямых затрат)	
	Плацебо	Варениклин	Плацебо	Варениклин
Затраты, тыс. руб	201,1	211,6	322,9	328,1
Продолжительность жизни, лет	12,185	12,476	12,185	12,476
Затраты/эффективность, тыс. руб на 1 дополнительный год жизни	36,0		17,9	

возмещаются пациентам [10–13]. Однако необходимо учитывать, что результаты фармакоэкономической оценки (а вследствие этого, и решение о возмещении затрат) невозможно перенести из одной страны в другую, поскольку различаются и цены лекарственных средств, и стоимость медицинских услуг, и реальная практика по ведению пациентов в различных клинических ситуациях. В связи с этим, для принятия обоснованного решения необходимы отечественные фармакоэкономические данные.

Существенно влияют на результаты оценки эффективности затрат особенности российской популяции. С одной стороны, в РФ у 70-летних граждан более короткий период дожития по сравнению с США и Великобританией (в США ожидаемая продолжительность жизни 70-летних мужчин – 14,3 года, в Великобритании – 14,2 года, в РФ – 9,4 года; по данным www.who.int). Естественно, это влечет за собой снижение эффективности затрат на любые медицинские вмешательства. С другой стороны, поскольку при моделировании за основу были взяты данные по относительно снижению смертности при отказе от курения, абсолютные различия в продолжительности жизни при терапии варениклином в РФ увеличиваются по сравнению со странами с более низкой смертностью.

Результаты анализа свидетельствуют о том, что варениклин, назначаемый пациентам как перед проведением кардиохирургических вмешательств, так и после них, характеризуется крайне высокой эффективностью затрат в условиях РФ. В то же время необходимо отметить, что проведенное исследование имеет ряд ограничений, прежде всего, обусловленных использованием зарубежных данных по летальности курящих и отказавшихся от курения пациентов, а вследствие этого, его результаты имеют предварительный характер.

Заключение

Терапия никотиновой зависимости варениклином в РФ у пациентов различного возраста, нуждающихся в кардиохирургических вмешательствах, а также после их проведения, экономически высокоэффективна и может быть использована в рамках бюджетного здравоохранения при разработке соответствующих федеральных и региональных программ. Данная мера могла бы явиться реальным шагом по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в нашей стране.

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

Литература

1. National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2008; 7(6) suppl 4: 1–36. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2008; 7(6) Приложение 4: 1–36).
2. Turan A., Mascha E.J., Roberman D., et al. Smoking and perioperative outcomes. Anesthesiology 2011; 114(4): 837–46.
3. Mills E., Eyawo O., Lockhart I., et al. Smoking cessation reduces postoperative complications: A systematic review and meta-analysis. Am J Med 2011; 124 (2): 144–154.
4. Rigotti N., Pipe A., Benowitz N., et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. Circulation 2010; 121: 221–229.
5. Jones R., Nyawo B., Jamieson S., Clark S. Current smoking predicts increased operative mortality and morbidity after cardiac surgery in the elderly. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 2011; 12 (3): 449–53.
6. Hasdai D., Garratt K., Grill D. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 1997; 336: 755–61.
7. Rudakova A.V. Statins in the treatment of coronary heart disease: pharmacoeconomic considerations. Serdtse 2008; 7(3): 85–90. Russian (Рудакова А.В. Статины в терапии ишемической болезни сердца: фармакоэкономические аспекты. Сердце 2008; 7(3): 85–90).
8. van Domburg R., Meeter K., van Berkel D., et al. Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: a 20-year follow-up study. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 878–883.
9. The General Agreement on Tariffs tariffs for health care (medical services) and the conditions of payment for medical assistance under the existing territorial program of compulsory medical insurance of citizens of the Russian Federation in St. Petersburg at 2011 Available at: http://www.spboms.ru/kiop/getdoc?doc_id=4778. Date of access: 06/03/2012. Russian (Генеральное тарифное соглашение по тарифам на медицинскую помощь (медицинские услуги) и условиям оплаты медицинской помощи, оказываемой в рамках действующей Территориальной программы обязательного медицинского страхования граждан Российской Федерации в Санкт-Петербурге на 2011 г. Доступно на: http://www.spboms.ru/kiop/getdoc?doc_id=4778. Дата доступа: 06.03.2012).
10. State Medicaid Coverage for Tobacco-Dependence Treatments United States, 2006. JAMA 2008; 299 (15):1766–1768.
11. Bertram M., Lim S., Wallace A., Vos T. Costs and benefits of smoking cessation aids: making a case for public reimbursement of nicotine replacement therapy in Australia. Tob Control 2007; 16: 255–260.
12. West R., DiMarino M., Gitchell J., McNeill A. Impact of UK policy initiatives on use of medicines to aid smoking cessation. Tob Control 2005; 14: 166–171.
13. Penz E., Manns B., Hebert P., Stanbrook M. Governments, pay for smoking cessation. CMAJ 2010;182(18):E810

Поступила: 18.01.2012
Принята в печать: 02.02.2012

ВЛИЯНИЕ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА (результаты обсервационного исследования)

В.Е. Куликов^{1*}, М.Э. Хапман¹, П.А. Баров², М.А. Тонеева², В.А. Сергиевская²

¹ Ульяновский государственный университет. 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

² Ульяновская областная клиническая больница. 432017, Ульяновск, ул. III Интернационала, 7

Влияние систолической дисфункции левого желудочка на показатели церебральной гемодинамики у больных с острым инфарктом миокарда (результаты обсервационного исследования)

В.Е. Куликов^{1*}, М.Э. Хапман¹, П.А. Баров², М.А. Тонеева², В.А. Сергиевская²

¹Ульяновский государственный университет. 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

²Ульяновская областная клиническая больница. 432017, Ульяновск, ул. III Интернационала, 7

Цель. Изучить влияние систолической дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) на показатели церебральной гемодинамики у пациентов в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМПСТ).

Материалы и методы. У 118 больных ИМПСТ в остром периоде проведено исследование церебральной гемодинамики в экстра- и интракраниальном отделах ультразвуковым методом.

Результаты. Статистически значимые изменения церебральной гемодинамики отмечали при систолической дисфункции ЛЖ с фракцией выброса (ФВ) $\leq 40\%$ за счет гемисферной асимметрии кровотока в средней мозговой артерии (СМА) до $45,1 \pm 6,7\%$ при коэффициенте корреляции $r = -0,87$. Компенсация церебрального кровотока проявлялась в виде вазоконстрикции или вазодилатации (индекс резистентности $0,63-0,76$ и $0,49-0,43$ у.е., соответственно).

Заключение. У пациентов в остром периоде ИМПСТ отмечается сильная взаимосвязь между систолической дисфункцией ЛЖ и параметрами церебральной гемодинамики, проявляясь, прежде всего, статистически значимой контралатеральной гемисферной асимметрией кровотока по СМА при ФВ $\leq 40\%$. При снижении скоростных параметров мозгового кровотока «включался» механизм его ауторегуляции в виде вазоконстрикции или вазодилатации.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, мозговой кровоток, ауторегуляция.

РФК 2012;8(3):428-432

Effect of left ventricular systolic dysfunction on cerebral hemodynamics in patients with acute myocardial infarction (the results of observational studies).

V.E. Kulikov^{1*}, M.E. Hapman¹, P.A. Barov², M.A. Toneeva², V.A. Sergievskaja²

¹Ulyanovsk State University. Lva Tolstogo ul. 42, Ulyanovsk, 432017, Russia

²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital. III Internationala ul. 7, Ulyanovsk, 432017, Russia

Aim. To study the effect of left ventricular (LV) systolic dysfunction on cerebral hemodynamic in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) during acute period.

Material and methods. Cerebral hemodynamics ultrasound assessment was performed in the extra- and intracranial vessels in 118 patients with STEMI.

Results. Significant changes in cerebral hemodynamics were found in LV systolic dysfunction with ejection fraction (LVEF) $\leq 40\%$ due to hemispheric blood flow asymmetry in the middle cerebral artery (MCA) as large as $45,1 \pm 6,7\%$ with correlation coefficient $r = -0,87$. Compensation of cerebral blood flow was manifested in vasoconstriction or vasodilation (resistive index $0,63-0,76$ and $0,49-0,43$ c.u., respectively).

Conclusion. A strong relationship between LV systolic dysfunction and cerebral hemodynamic was found in patients with STEMI. It was manifested in significant contralateral hemispheric blood flow asymmetry in MCA in patients with LVEF $\leq 40\%$. Reduction in cerebral blood flow velocity activated autoregulation mechanism in the form of vasoconstriction or vasodilation.

Key words: acute coronary syndrome, cerebral blood flow, autoregulation.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(3):428-432

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): kulikov69@bk.ru

В литературе имеются многочисленные работы, посвященные изучению механизма ауторегуляции мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией, ишемическим инсультом, системной красной волчанкой, а также у лиц, подвергшихся облучению (профессиональное, аварийное или терапевтическое) в больших дозах [1-3]. К сожалению, в доступной нам

литературе, исследования, посвященные изучению параметров мозговой гемодинамики и механизмов ее ауторегуляции у больных в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ), представлены недостаточно. Имеются публикации о лабильности сосудистого тонуса как коронарных, так висцеральных и периферических артерий у больных с разными формами ишемической болезни сердца (ИБС) [4-7]. В данных работах показано, что вазоконстрикция стенозированных коронарных артерий при ИМ была значительно более выражена в сравнении с пациентами со стабильной и нестабильной стенокардией, а у пациентов с типичной клиникой вазоспастической стенокардии вазоконстрикция или вазодилатация возникали в ответ на увеличение коронарного кровотока. Дилатация периферических и висцеральных артерий может быть максимальной у больных ИБС в сравнении со здоровыми лицами, но в тоже время, у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, в сравнении со здоровыми лицами может наблюдаться и повышение сосудистого сопротивления.

Сведения об авторах:

Куликов Владимир Евгеньевич — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии института медицины и экологии УлГУ

Хапман Марат Эрикович — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии института медицины и экологии УлГУ

Баров Павел Алексеевич — врач-кардиолог, заведующий отделением острого коронарного синдрома Регионального сосудистого центра Ульяновской областной клинической больницы

Тонеева Марина Александровна — врач центра лучевой диагностики Ульяновской областной клинической больницы

Вероника Александровна Сергиевская — врач-кардиолог отделения кардиологии Ульяновской областной клинической больницы

В последние годы для диагностики нарушений мозгового кровотока при кардиocereбральных расстройствах все шире используется такой неинвазивный ультразвуковой метод, как транскраниальное дуплексное сканирование. Данный метод отличается информативностью и открывает широкие перспективы в диагностике и мониторинге сосудистых заболеваний мозга [8-11].

Целью исследования было изучить влияние систолической дисфункции миокарда левого желудочка на показатели церебральной гемодинамики у больных в остром периоде ИМ с подъемом сегмента ST (ИМПСТ).

Материалы и методы

В исследование включено 118 пациентов в остром периоде ИМПСТ, поступавших для проведения тромболитической терапии в отделение острого коронарного синдрома Регионального сосудистого центра.

В исследование не включались больные с заболеваниями щитовидной железы (тиреотоксикоз, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит), с цереброваскулярной формой инфаркта миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, некоррегированной артериальной гипертензией, гемодинамически значимыми стенозами (извитостями) сонных и позвоночных артерий и различными нарушениями сердечного ритма. При поступлении в стационар все больные подписывали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и внесение персональной информации в «Регистр больных с острым коронарным синдромом».

Контрольную группу составили 50 относительно здоровых добровольцев.

Всем участникам было проведено исследование церебральной гемодинамики в экстра- и интракраниальных отделах ультразвуковым методом.

Ультразвуковое исследование морфо-функциональных характеристик сердца и церебральной гемодинамики проводилось аппаратом Toshiba NEMIO XG с мультисигментными датчиками 2,5 и 12,5 МГц в режимах энергетического и цветового картирования кровотока с возможностью применения тканевой гармоник при стандартном режиме прибора по клиническим рекомендациям [12] и на основании Приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ №599н от 19 августа 2009 «Об утверждении порядка оказания плановой и неотложной медицинской помощи населению РФ при болезнях системы кровообращения кардиологического профиля».

Во внутренних сонных и позвоночных артериях измерялись: внутренний диаметр, комплекс интима-медиа (КИМ), минимальная скорость кровотока, максимальная скорость кровотока (МСК) с ее контралатеральной гемисферной асимметрией, объемная скорость кровотока и индексы резистентности. Параметры ге-

модинамики в интракраниальном отделе изучались в средних мозговых артериях (СМА) первого порядка. Определялись максимальная и минимальная скорости кровотока, контралатеральная гемисферная асимметрия максимальной скорости кровотока, индексы резистентности, а также функциональный резерв соединительных артерий Виллизиева круга. Ауторегуляция мозгового кровотока исследовалась с помощью компрессионной пробы по методу Гиллера в модификации Свистова [13]. Диагноз заболевания ставился на основании рекомендаций, разработанных Комитетом экспертов Всероссийского Научного Общества Кардиологов [14].

В зависимости от степени систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), определенной методом доплер-эхокардиографии, больные были разделены на 3 группы [15]. Первую группу составили больные с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ >50% («очевидно сохранена»), вторую группу — с ФВ ЛЖ в пределах 40–50% («сумеречная зона»), а третью — с ФВ ЛЖ <40% («очевидно снижена»).

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением статистического пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc.). Для оценки количественных показателей определялись стандартные статистические характеристики: среднее значение $M \pm$ стандартная ошибка m ($M \pm m$). Расчет показателя достоверности (p) проводился с помощью критерия Стьюдента при проверке гипотезы нормальности распределения данных (по критерию Колмогорова-Смирнова). Критический уровень достоверности (p) нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05. Выявление корреляционной связи (коэффициент r) между параметрами осуществлялось на основе линейного корреляционного анализа Пирсона.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп представлена в табл. 1.

Изучаемые группы были сравнимы по полу, возрасту, уровню артериального давления, толщине комплекса интима-медиа и выраженности стеноза магистральных артерий головы. При исследовании морфологических изменений сонных и позвоночных артерий ультра-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика изучаемых групп

Показатель	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=24)	Контрольная группа (n=50)
Возраст, лет	56,6±6,8	57,1±7,4	57,6±9,9	55,2±5,1
Мужчины, n (%)	38 (67,9)	25 (65,8)	15 (62,5)	31 (62,0)
ФВ ЛЖ, %	53,2±3,1	45,4±3,7	37,2±4,3	57,8±4,1

Таблица 2. Параметры церебральной гемодинамики

Показатель	Группа 1 (n=56)	Группа 2 (n=38)	Группа 3 (n=24)	Контрольная группа (n=50)
Внутренние сонные артерии				
Внутренний диаметр, мм	5,1±0,8	5,1±0,9	4,9±0,9	5,0±0,7
Толщина КИМ, мм	0,8±0,3	0,9±0,4	0,9±0,7	0,6±0,1
Максимальная скорость кровотока, см/с	76,2±16,6	61,8±17,8	54,9±18,7	88,3±12,4
Минимальная скорость кровотока, см/с	29,9±8,6	25,1±9,1	24,9±9,8	31,3±6,6
Объемная скорость кровотока, мл/мин	357,3±27,6	341,1±28,1	297,7±30,8	363,5±23,9
Контралатеральная гемисферная асимметрия максимальной скорости кровотока, %	29,8±9,59	30,8±11,6	39,9±15,7	25,5±5,3
Индекс резистентности, у.е.	0,62±0,09	0,61±0,11	0,58±0,13	0,66±0,08
Позвоночные артерии				
Внутренний диаметр, мм	4,0±0,8	3,9±0,9	4,0±0,9	4,1±0,8
Максимальная скорость кровотока, см/с	44,9±10,8	33,8±11,1	29,6±13,1	49,7±9,1
Минимальная скорость кровотока, см/с	23,6±6,9	22,1±8,7	19,2±9,7	24,8±4,8
Объемная скорость кровотока, мл/мин	153,7±20,9	148,5±21,6	132,2±22,5	169,2±19,8
Контралатеральная гемисферная асимметрия максимальной скорости кровотока, %	33,6±9,84	38,9±10,1	40,9±3,1	24,3±7,8
Индекс резистентности, у.е.	0,65±0,09	0,62±0,11	0,58±0,21	0,69±0,08
Средние мозговые артерии				
Максимальная скорость кровотока, см/с	109,8±14,1	108,9±14,9	89,9±15,1	120,7±13,1
Минимальная скорость кровотока, см/с	46,7±11,94	45,3±12,1	31,1±13,1	47,6±10,8
Контралатеральная гемисферная асимметрия максимальной скорости кровотока, %	31,2±4,6	35,1±5,7	45,1±6,7*	24,4±2,3
Индекс резистентности, у.е.	0,58±0,05	0,60±0,04	0,66±0,09	0,59±0,03

*p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе. Данные представлены в виде M±m

звуковым методом (табл. 2) у 99,2% больных отмечались извитости (89,2%) сонных и/или извитости (78,8%) с экстравазальной компрессией (74,9%) позвоночных артерий. Наблюдались следующие формы извитости артерий: С-образная (70,1%), S-образная (12,5%) и петлеобразная (6,6%). Врожденные пороки развития кровеносных сосудов были выявлены у 7,9% больных. Наиболее частым (5,2%) их проявлением были гипоплазии позвоночных артерий. Нарушения эластичности артерий проявлялись утолщением КИМ до 1,6 мм с образованием атеросклеротических бляшек, различных по высоте, структуре и протяженности, до развития при этом стенозов. Наиболее грубые морфологические изменения экстракраниальных артерий наблюдались у больных третьей группы. В сонных и позвоночных артериях статистически значимых различий между параметрами мозговой гемодинамики у всех больных в зависимости от ФВ ЛЖ и лицами контрольной группы отсутствовали. В то же время, уже на уровне экстракраниального русла наблюдалась тенденция к изменению параметров мозгового кровотока. В первую очередь, это касается скоростных параметров кровотока у больных третьей группы: у 38,7%

больных в сонных артериях были отмечены снижения максимальной и минимальной скоростей кровотока до 35,1 см/с и 12,1 см/с, соответственно. Во второй группе снижение вышеописанных параметров кровотока до 39,9 см/с и 15,6 см/с отмечалось у 27,7% больных. У 43,8% больных третьей группы была констатирована контралатеральная гемисферная асимметрия (39,9±15,7% и 40,9±13,1%) максимальной скорости кровотока в сонных и позвоночных артериях, соответственно. Полученные нами данные об изменении структурно-функциональных параметров экстракраниальных артерий были сопоставимы с результатами исследования многих других как отечественных, так и зарубежных авторов, посвященные процессу атеросклероза брахиоцефальных сосудов у больных с ИБС [16, 17]. Нарушения церебральной гемодинамики статистически значимо изменялись на уровне интракраниального отдела. На фоне лабильности величин сосудистого сопротивления изменялись и параметры максимальной скорости кровотока в СМА, и ее контралатеральная гемисферная асимметрия. Вышеописанные изменения параметров кровотока наблюдались у всех больных, но статистически значимые изменения

отмечались при систолической дисфункции ЛЖ у больных третьей группы за счет гемисферной асимметрии кровотока в СМА. Кроме того, нарушения сосудистого сопротивления отмечались у 87,7% больных, из них — у 16,4%, 25,1%, 46,2% больных первой, второй, третьей групп, соответственно, и проявлялись в виде вазоконстрикции или вазодилатации. Так, вазодилатация выявлялась в группах больных в 25,8% случаев при индексах резистентности в пределах 0,49–0,43 у.е. Вазоконстрикция у 61,9% сопровождалась повышением индексов резистентности от 0,63 до 0,76 у.е., у 28,6% больных — повышением до 0,81 у.е.

Обсуждение

Полученные нами данные о развитии механизма эндотелийзависимости подтверждены в работах, посвященных изучению взаимосвязи сосудодвигательной функции эндотелия с различными факторами риска развития атеросклероза у больных с ИБС [18–20]. При изучении функционального резерва Виллизиева круга было выявлено, что сниженная эффективность отмечалась у 86,2%, а у 13,8% больных — достаточная. У 74,6% больных выявлялось нарушение механизма ауторегуляции мозгового кровотока. При анализе скоростных характеристик кровотока в СМА отмечалась статистически значимая ($p < 0,05$) контралатеральная гемисферная асимметрия в пределах $45,1 \pm 6,7\%$ у больных третьей группы в сравнении с контрольной группой. При проведении линейной корреляции Спирмена между структурно-функциональными параметрами сердца и сосудов головного мозга было выявлено, что наибольшая корреляция ($r = -0,87$) отмечалась между ФВ ЛЖ и гемисферной асимметрии кровотока по СМА у больных третьей группы. В тоже время, статистически значимых снижений параметров максимальной и минимальной скоростей кровотока между группами больных и здоровыми лицами не отмечалось ($p > 0,05$), что указывало на компенсацию кровотока за счет механизма ауторегуляции. В данном случае гемодинамика головного мозга на постоянном уровне была возможна благодаря нормальному функционированию механизма ауторегуляции, который обеспечивал неизменный уровень объемного мозгового кровообращения в виде расширения или сужения сосудов. Но при запредельной вазодилатации может возникнуть феномен «sausage-string» с сегментарной дилатацией артериол, на фоне чего возникает опасность прорыва крови в ткань мозга и развития острых нарушений мозгового кровообращения. Так, в проспективном наблюдении подтверждением данного феномена служили исследования при аутопсии у 18,6% больных, у которых отмечались морфологиче-

ские изменения — от минимальных до необратимых. При морфологическом исследовании наиболее значение уделялось мелким интрацеребральным артериям и венам, структурно-функциональным уровням (белому веществу лобной доли, наружной капсуле, зоне внутренней капсулы и хвостатому ядру). Со стороны артериального русла отмечались изменения деструктивного характера, которые проявлялись в утолщении внутренней оболочки и набухании эндотелиальных клеток. В связи с этим выявлялись плазморрагии, разрыхления и отек эндотелиального слоя, истончение средней мышечной оболочки вплоть до ее полного исчезновения, деструкция мышечных клеток, наличие периваскулярного отека и макрофагальной инфильтрации. Картина изменения сосудов венозного русла носила пестрый характер и проявлялась полнокровием, сужением и склерозированием. В расширенных венах-венулах отмечались признаки полнокровия и стаза. Здесь же наблюдались лакунарные малые глубинные инфаркты, а также каскадные и пучковые артериоло-венулярные ангиостомозы. В нервной ткани, вокруг и вблизи сосудов отмечались: выраженный отек и признаки, характерные для гипоксии (лизис клеток с образованием «теней», разрыхление волокон и выпадение нервных клеток). Таким образом, у больных с инфарктом миокарда наблюдались изменения церебрального кровотока с развитием морфологических изменений, характер и глубина которых соответствовали величине ФВ и длительности систолической дисфункции ЛЖ. Кроме того, при экстренном поступлении пациентов в стационар патология мозгового кровотока у 21,2% протекала бессимптомно, у 66,1% и 12,7% больных отмечались клинические проявления дисциркуляторной энцефалопатии и развитие острого нарушения мозгового кровообращения, соответственно, подтвержденные диагностическими и функциональными исследованиями.

Заключение

У пациентов с ИМ в остром периоде отмечается сильная взаимосвязь между систолической дисфункцией левого желудочка и параметрами церебральной гемодинамики, что проявляется, прежде всего, статистически значимой контралатеральной гемисферной асимметрией кровотока по средним мозговым артериям при фракции выброса менее 40%. При снижении скоростных параметров церебрального кровотока «включается» его механизм ауторегуляции в виде вазоконстрикции или вазодилатации.

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

Литература

- Domashenko M.A., Chechetkin A.O., Suslina Z.A. Ultrasound assessment of endothelial dysfunction in patients with acute ischemic stroke. *Ul'trazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika* 2007;(2):73–80. Russian (Домашенко М.А., Четчин А.О., Суслина З.А. Ультразвуковая оценка дисфункции эндотелия у пациентов в остром периоде ишемического инсульта. *Ультразвуковая и Функциональная Диагностика* 2007;(2):73–80).
- Khamasuridze I.S., Lelyuk S.E., Karpachev M.V. et al. Ultrasound and other cerebrovascular reactivity to optimize the treatment of hypertension. *Ul'trazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika* 2003;(1):103–110. Russian (Хамасуридзе И.С., Лелюк С.Э., Карпачев М.В. и др. Ультразвуковое исследование цереброваскулярной реактивности в оптимизации терапии артериальной гипертензии. *Ультразвуковая и Функциональная Диагностика* 2003;(1):103–110).
- Tajanovskaja V.Ju., Leljuk V.G., Kutuzova A.B., et al. Ultrasound assessment of vasomotor endothelial function in subjects exposed to different doses. *Ul'trazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika* 2003;(1):84–97. Russian (Таяновская В.Ю., Лелюк В.Г., Кутузова А.Б., и др. Ультразвуковая оценка сосудодвигательной функции эндотелия у лиц, обученных в различных дозах. *Ультразвуковая и Функциональная Диагностика* 2003;(1):84–97).
- Okumura K., Hirofumi H., Matsuyama K. et al. Effect of acetyl-choline on highly stenotic artery difference between the constrictor response of the infarct-related coronary and that of the noninfarct-related artery. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 752–758.
- Kugiyama K., Ohgushi M., et al. Nitric oxide-mediated flow-dependent dilation is impaired in coronary arteries in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 920–926.
- Motoyama T., Kawano H. et al. Flow-mediated endothelium-dependent dilatation of the brachial arteries is impaired in patients with coronary spastic angina. *Am Heart J* 1997; 133: 263–267.
- Heras M., Sanz G., et al. Endothelial dysfunction of the non-infarct related angiographically normal coronary artery in patients with an acute myocardial infarction. *Eur heart J* 1996; 1: 715–720.
- Skvortsova V.I., Krylov V.V. Hemorrhagic stroke. Moscow: GEOTAR-Media; 2005. Russian (Скворцова В.И., Крылов В.В. Геморрагический инсульт. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005).
- Kuncevich G.I. Ultrasonic methods of studying the branches of the aortic arch. Minsk: Aversev; 2006. Russian (Кунцевич Г.И. Ультразвуковые методы исследования ветвей дуги аорты. Минск: Аверсев; 2006).
- Kulikov V.P., Doronina N.L. Transcranial Doppler stress in the evaluation of cerebral circulation. *Jehografija* 2000;(1):93–98. Russian (Куликов В.П., Доронина Н.Л. Транскраниальная стресс-доплерография в оценке состояния мозгового кровообращения. *Эхография* 2000; (1):93–98).
- Doronina N.L. The method of evaluating autoregulation of cerebral blood flow using transcranial Doppler stress. Novosibirsk: Intermedika; 2001. Russian (Доронина Н.Л. Способ оценки ауторегуляции мозгового кровообращения с помощью транскраниальной стресс-доплерографии. Новосибирск: Интермедика; 2001).
- Leljuk V.G., Leljuk S.Je. Ultrasonic Angiology. Moscow: Real'noe vremja; 2003. Russian (Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время; 2003).
- Svistov D.V. Doppler assessment of autoregulatory reserve of cerebral vessels in normal and neurosurgical pathology. Otradnoe: Medsfera; 1998. Russian (Свистов Д.В. Допплерографическая оценка ауторегуляторного резерва сосудов головного мозга в норме и при нейрохирургической патологии. Отрадное: Медсфера; 1998).
- National guidelines for diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation of ECG. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika* 2007;6 (8), suppl 1; 1–45. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6 (8) Приложение 1; 1–45).
- National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure (third revision). *Serdcechnaja Nedostatochnost'* 2010; 11(1): 1–47. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр). *Сердечная Недостаточность* 2010; 11(1): 1–47).
- Karpov R.S., Dudko V.A. Atherosclerosis: pathogenesis, clinical and functional diagnosis and treatment. Tomsk: STT; 1998. Russian (Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика и лечение. Томск: СТТ; 1998).
- Zwiebel W.J., Pellerito J.S., eds. Introduction to Vascular. Ultrasonography. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
- Chernikova I.V., Kulikov V.P., Kostjuchenko G.I. Vasomotor endothelial function in patients with coronary heart disease with different concentrations of homocysteine in the blood. *Ul'trazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika* 2006; (3): 52–57. Russian (Черникова И.В., Куликов В.П., Костюченко Г.И. Сосудодвигательная функция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с различной концентрацией гомоцистеина в крови. *Ультразвуковая и Функциональная Диагностика* 2006; (3): 52–57).
- Balakhonova TV, Pogorelova OA, Alidzhanova KhG et al. Noninvasive investigation of endothelial function in patients with hypertension and hypercholesterolemia (HCE). *Ter Arkh* 1998;70(4):15–9. Russian (Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании гиперхолестеринемией. *Терапевтический архив* 1998;70(4):15–19).
- Gerhard M., Roddy M.A., Creager S.J. et al. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension* 1996; 27(4):849–853.

Поступила: 07.02.2012

Принята в печать: 05.03.2012

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ С ДОСТИЖЕНИЕМ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ДОППЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВНУТРИПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

О.А. Кошельская*, О.А. Журавлёва

Научно-исследовательский институт кардиологии, Сибирское отделение Российской академии медицинских наук. 634012, Томск, ул. Киевская, 111-А

Влияние комбинированной антигипертензивной терапии с достижением целевых значений артериального давления на доплерографические показатели внутрипочечного кровотока у больных сахарным диабетом типа 2

О.А. Кошельская*, О.А. Журавлёва

Научно-исследовательский институт кардиологии, Сибирское отделение Российской академии медицинских наук. 634012, Томск, ул. Киевская, 111-А

Цель. Сравнить динамику внутрипочечного сосудистого сопротивления (ВПС), суточного профиля артериального давления (АД) и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) типа 2 при достижении целевого АД ($<130/80$ мм рт.ст.) в результате длительной комбинированной терапии, включающей или не включающей блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Материал и методы. В открытое рандомизированное исследование включен 61 пациент с АГ и СД без клинически выраженной нефроангиопатии. Исследование завершили 59 пациентов. Больные группы 1 ($n=41$) получали валсартан ($n=20$) или периндоприл ($n=21$) в комбинации с индапамидом ретард и амлодипином, а больные группы 2 ($n=18$) — амлодипин в комбинации с индапамидом ретард и метопрололом суцинатом. Исходно и через 30–32 нед терапии проводили ультразвуковое исследование магистральных почечных (ПА) и внутрипочечных артерий (ВПА), суточное мониторирование АД (СМАД), расчет СКФ по формуле Кокрофта-Гаулта.

Результаты. У всех больных было достигнуто целевое АД. Исходные значения офисного АД и СМАД, СКФ, резистивного индекса (РИ) в магистральной ПА и ВПА и степень снижения офисных значений АД в результате лечения в обеих группах не различались. Однако средние значения систолического АД (САД) и индекса времени САД в ночные часы у пациентов в группе 2 в ходе лечения оставались более высокими, чем в группе 1.

У больных группы 2 средние значения РИ в ПА и дуговых ВПА на фоне терапии увеличились от $0,67 \pm 0,06$ до $0,69 \pm 0,06$ ($p=0,02$) и от $0,62 \pm 0,07$ до $0,64 \pm 0,06$ ($p=0,02$), соответственно. Степень повышения резистивности ВПА у больных группы 2 была ассоциирована с достигнутым САД в ночные часы ($r=0,60$; $p=0,01$). В группе 1 в целом статистически значимых изменений показателей резистивности ВПА не наблюдалось. В то же время у 61% больных исходно повышенные значения ВПС снижались.

В группе 2 было выявлено возрастание средних значений СКФ ($p=0,01$), тогда как у больных в группе 1 изменения СКФ обнаружены не были.

Заключение. Таким образом, в отсутствие блокаторов РААС при достижении целевых значений АД у большинства пациентов имеет место возрастание ВПС, которое ассоциируется с недостаточным снижением САД в ночные часы.

Ключевые слова: внутрипочечное сосудистое сопротивление, сахарный диабет, артериальная гипертензия, целевое артериальное давление, комбинированная антигипертензивная терапия, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, скорость клубочковой фильтрации.

РФК 2012;8(3):433–440

Effect of the combined antihypertensive therapy with target blood pressure achievement on intrarenal blood flow in patients with type 2 diabetes

O.A. Koshel'skaya*, O.A. Zhuravleva

Research Institute of Cardiology of the Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. Kievskaya ul. 111-A, Tomsk, 634012, Russia

Aim. To compare the dynamics of intrarenal vascular resistance (IRVR), circadian blood pressure (BP) profile and glomerular filtration rate (GFR) in patients with arterial hypertension (HT) and type 2 diabetes mellitus (DM) who achieved the target BP levels ($<130/80$ mmHg) due to long-term combined antihypertensive therapy with or without renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors.

Material and methods. Patients ($n=61$) with HT and DM without clinical symptoms of nephroangiopathy were included into the open randomized study, 59 of these patients completed study. Patients of Group 1 ($n=41$) received therapy with valsartan ($n=20$), 80–160 mg/day, or perindopril ($n=21$), 5–10 mg/day, in combination with indapamide retard, 1.5 mg/day, and amlodipine, 5–10 mg/day. Patients of Group 2 ($n=18$) received amlodipine (5–10 mg/day) in combination with indapamide retard (1.5 mg/day) and metoprolol succinate (50–100 mg/day). Initially and after 30–32 weeks of therapy the following examinations were performed: duplex ultrasound scanning of the main renal (MRA) and intrarenal arteries (IRA) with resistive index (RI) calculation, ambulatory BP monitoring (ABPM), GFR calculation (by Cockcroft-Gault formula).

Results. The target BP levels were achieved in all patients of both groups. Patient's baseline characteristics including age, sex, duration of disease, office BP, GFR, RI in MRA and IRA did not differ in the groups as well as decrease in office BP due to treatment. However patients of Group 2 had higher levels of systolic BP and systolic BP load at night time than these in patients of Group 1 during all period of the treatment.

In patients of Group 2 RI in MRA and arcuate IRA were increased from 0.67 ± 0.06 to 0.69 ± 0.06 ($p=0.02$) and from 0.62 ± 0.07 to 0.64 ± 0.06 ($p=0.02$), respectively. The increase in IRA was positively associated with systolic BP at night time in these patients ($r=0.6$; $p=0.01$). There were no significant changes of IRA in Group 1 totally. At the same time, initially high IRVR decreased in 61% of patients.

GFR increased in patients of Group 2 ($p=0.01$), while dynamics of GFR was not found in patients of Group 1.

Conclusion. Achievement of target BP levels due to antihypertensive therapy not including RAAS inhibitors resulted in increase in IRVR that associated with the lack of systolic BP reduction at night time.

Key words: intrarenal vascular resistance, diabetes mellitus, arterial hypertension, target blood pressure, combined antihypertensive treatment, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, glomerular filtration rate.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(3):433–440

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): koshel@cardio.tsu.ru

Частота артериальной гипертензии (АГ) при сахарном диабете (СД) типа 2 составляет, в зависимости от возраста, от 40–60% до 90% [1]. Этой сочетанной патологии сопутствует раннее развитие атеросклероза,

ишемической болезни сердца, высокая частота сосудистых катастроф и нарушений функции почек, которые развиваются у 30–60% больных [2]. Согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2010) и Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2007), целевой уровень артериального давления (АД) у больных СД был определен как $АД < 130/80$ мм рт.ст. [3,4]. Препаратами первого выбора у пациентов с СД являются блокаторы ренин-

Сведения об авторах:

Кошельская Ольга Анатольевна — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела атеросклероза и хронической ИБС НИИ

кардиологии СО РАМН

Журавлёва Ольга Александровна — н.с. того же отдела

ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в силу их ренопротективного эффекта и положительного влияния на показатели метаболизма. Тем не менее, имеются данные, что нефропротективный эффект в большей степени зависит от достижения целевого уровня АД, чем от особых свойств блокаторов РААС [4]. Вместе с тем повышенное внутрипочечное сосудистое сопротивление (ВПСС) является маркером поражения органов-мишеней и ассоциировано как с развитием атеросклероза, так и нефроангиопатии у данных пациентов [5–7]. До настоящего времени характер влияния различных классов антигипертензивных препаратов и их комбинаций на показатели ренальной гемодинамики у больных с сочетанием АГ и СД типа 2 детально не изучался; отсутствуют также данные о динамике ВПСС при достижении целевых уровней АД у этой категории пациентов.

Целью работы было провести сравнительную оценку динамики резистивности внутрипочечных артерий (ВПА), показателей суточного профиля АД и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных с сочетанием АГ и СД типа 2 при достижении целевого АД (<130/80 мм рт.ст.) на фоне длительной комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) с применением блокаторов РААС или без них.

Материалы и методы

В открытое рандомизированное исследование включались больные с АГ 1–3 степени в сочетании с СД 2 типа легкой или средней степени тяжести [2, 8].

Исключались больные с симптоматическими АГ; кризовым или злокачественным течением АГ; острыми сосудистыми осложнениями менее чем за 1 год до включения в исследование; нестабильной стенокардией; нарушениями ритма сердца, требующими специального лечения; хронической сердечной недостаточностью выше 2 ФК (NYHA); выраженным периферическим атеросклерозом; СД типа 1; тяжелым течением СД типа 2; клинически выраженной диабетической нефропатией; тяжелыми сопутствующими заболеваниями; имеющие абсолютные противопоказания к применению исследуемых препаратов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

После подписания информированного согласия на участие в исследовании больным отменялась предшествующая АГТ, кроме препаратов «скорой помощи» на период 2–3 недели, после чего проводилось клинико-инструментальное обследование. Далее пациенты методом «конвертов» были рандомизированы в 3 группы, в которых АГТ была начата с валсартана, периндоприла или амлодипина, соответственно. При проведении анализа полученных данных мы объединили пациентов, получавших терапию, основанную на периндоприле или валсартане в общую группу, в которой осуществ-

лялась блокада РААС, в отличие от группы, где терапия базировалась на амлодипине, а эффекты РААС не тормозились. Таким образом, были сформированы 2 группы больных. Антигипертензивная терапия усиливалась ступенчато: всем пациентам в начале лечения назначалась фиксированная доза препарата — 5 мг периндоприла (Престариум А, Servier; n=22), 80 мг валсартана (Диован, Novartis Pharma; n=20) или 5 мг амлодипина (Норваск, Pfizer; n=19) однократно в сутки. Через 3 нед регулярного приема препарата, при сохранении офисных значений АД выше 130/80 мм рт.ст., к терапии добавлялся индапамид SR (Арифон ретард) 1,5 мг 1 раз в сутки утром однократно. Через каждые последующие 3 нед при недостижении целевых значений АД терапия усиливалась: увеличение суточной дозы периндоприла до 10 мг, валсартана до 160 мг, амлодипина до 10 мг; добавление к терапии блокаторами РААС амлодипина 5 мг в сутки и далее — увеличение его дозы до 10 мг; присоединение метопролола сукцината (Беталок ЗОК) в дозе 50 мг/сут к приему амлодипина и, при необходимости, увеличение его дозы до 100 мг.

До назначения терапии и через 30–32 недели лечения всем пациентам проводилось:

- ультразвуковое сканирование магистральных почечных артерий (ПА) и ВПА с цветным доплеровским картированием кровотока с измерением максимальной систолической скорости и конечно-диастолической скорости потока и расчетом пульсационного (ПИ) и резистивного индексов (РИ) по общепринятой методике [9];
- суточное мониторирование АД (СМАД);
- расчет СКФ по формуле Кокрофта-Гаулта [10];
- исследование скорости суточной экскреции альбумина (ССЭА) с определением микроальбуминурии (МАУ);
- определение индекса массы тела;
- определение сывороточного уровня липидов и глюкозы.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica, версия 6.0 ("StatSoft." Inc, США). Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — ошибка среднего, или $Me (Q25–Q75)$, где Me — медиана, $Q25$ — 25-й квартиль, $Q75$ — 75-й квартиль, n — объем выборки. Для выявления возможных взаимосвязей проводили корреляционный анализ с использованием непараметрического рангового критерия Спирмена. Достоверность различий в динамике лечения определяли с помощью критерия Манна-Уитни (U-test). Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование больных

Показатель	Группа 1 (n=41)	Группа 2 (n=18)
Пол (мужчины/женщины)	13/28	3/15
Средний возраст, лет	57,9±6,9	55,7±7,3
Продолжительность АГ, годы	12 (6–22)	9 (6–13)
Продолжительность СД, годы	7 (3–10)	3,5 (2–10)
Базальная гликемия, ммоль/л	7,52±2,1	7,96±2,1
HbA1c, %	7,8±1,9	8,0±2,0
Индекс массы тела, кг/м ²	32,7±3,8	33,5±5
Офисное систолическое АД, мм рт.ст.	148,4±10,8	149,3±12,2
Офисное диастолическое АД, мм рт.ст.	89,5±8,2	88,9±9
Офисное пульсовое АД, мм рт.ст.	58,9±11,2	60,4±11,7
По всем показателям p>0,05; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; АД – артериальное давление		

Результаты

В исследование был включен 61 пациент (16 мужчин, 45 женщин; средний возраст 57,1±6,4 лет). Полный курс терапии закончили 59 больных – их исходная клинико-демографическая характеристика представлена в табл. 1. У одной пациентки АГТ была отменена по причине развития на фоне монотерапии периндоприлом сильного сухого кашля в ночные часы, а у другой пациентки – из-за развития выраженных отеков голеней на фоне монотерапии амлодипином. Сформированные группы не имели значимых различий по половозрастному составу, длительности заболеваний (АГ и СД), СКФ, исходным показателям офисного АД, СМАД и ренального кровотока.

В группе 1 монотерапию получали 3 (7,3%) пациента, комбинацию из двух препаратов – 21 (51,2%) пациент, комбинацию из трех препаратов – 17 (41,5%) больных.

В группе 2 монотерапию получали 2 (11,1%) пациента, комбинацию из двух препаратов – 4 (22,2%), комбинацию из трех препаратов – 12 (67,7%) больных.

У всех больных обеих групп были достигнуты целевые значения АД, при этом степень снижения офисных значений АД на фоне лечения между группами не различалась. Офисное АД в группе 1 снизилось с 148,4±10,8/89,5±8,2 до 124,4±6,9/76,4±4,9 мм рт.ст. (p<0,01), в группе 2 – с 149,3±12,2/88,9±9,0 до 126,3±6,7/75,9±6,1 мм рт.ст. (p<0,01).

Динамика показателей СМАД в сравниваемых группах на фоне терапии представлена в табл. 2.

Как видно, в группе 1 отмечено достоверное равномерное снижение АД на протяжении суток с сохранением его циркадного ритма, тогда как в группе 2 наблюдалось недостаточное снижение систолического АД (САД) за сутки и, особенно, в ночные часы. У пациентов группы 2 по сравнению с группой 1 после лечения имели место более высокие значения среднего САД (122,1±8,6 против 112,8±12,2 мм рт.ст., соответственно; p<0,01), индекса времени САД [43,8% (26,7–78,6) против 18,8% (5,9–50), соответственно; p=0,02] и пульсового АД (ПАД) в ночное время (56,4±8,9 против 50,6±7,2 мм рт.ст., соответственно; p=0,04).

У пациентов группы 2 степень снижения диастолического АД (ДАД) была более значительна в дневные часы, тогда как ночные значения ДАД проявляли лишь

Таблица 2. Динамика показателей СМАД на фоне комбинированной антигипертензивной терапии

Показатель	Группа 1 (n=41)		Группа 2 (n=18)	
	Исход	На терапии	Исход	На терапии
САД 24 ч мм рт. ст.	134,1±10,8	119,7±10,9*	138,2±14,5	125,8±7,2*†
ДАД 24 ч мм рт. ст.	80,1±7,4	71,3±7,1*	81±12,5	74,2±7,6*
ПАД 24 ч мм рт. ст.	54,4±9,4	48,6±7,3*	58,2±10,4	52,4±8,1*
ИБ САД день, %	35,7 (21,5–61)	8,1 (2,2–27,3)*	50,4 (21,7–75)	16,6 (5,9–25)*
ИБ ДАД день, %	32 (7,5–52,5)	6,5 (1,1–18,6)*	17,3 (3,3–57,4)	8,5 (6,3–13,5)*
САД день, мм рт. ст.	137,4±10,6	122,7±11,4*	141,2±14,9	127,6±8,3*
ДАД день, мм рт. ст.	83,4±7,4	74±7,6*	84,1±13,4	76,9±8*
ПАД день, мм рт. ст.	54,6±9,5	49±7,5*	57,9±9,8	51,8±8*
ИБ САД ночь, %	68,8 (37,5–93,8)	18,8 (5,9–50)*	87,5 (62,5–100)	43,8 (26,7–8,6)*†
ИБ ДАД ночь, %	62,5 (25–81,3)	25 (13,3–50)*	56,3 (31,3–2,5)	37,5 (18,8–6,3)
САД ночь, мм рт. ст.	127,2±13,6	112,8±12,3*	132,4±15,4	122,1±8,7*†
ДАД ночь, мм рт. ст.	72,9±9,1	65,2±7,7*	73,9±12,6	68,6±7,9*
ПАД ночь, мм рт. ст.	56,2±9,5	50,6±7,2*	60,5±11,4	56,4±8,9*†
*p<0,05 по сравнению с исходными показателями; †p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИБ – индекс времени нагрузки давлением; ПАД – пульсовое артериальное давление. Данные представлены в виде M±m или Me (Q25–Q75)				

Таблица 3. Динамика показателей почечного кровотока в магистральных ПА и ВПА на фоне комбинированной антигипертензивной терапии

Показатель	Группа 1 (n=41)		Группа 2 (n=18)	
	Исход	На терапии	Исход	На терапии
МСС магистральная ПА левая, см/с	69,6±15,9	72,7±22,1	76,0±22,4	72,5±18,6
КДС магистральная ПА левая, см/с	22,0±5,4	23,5±8,0	25,7±9,3	23,2±5,5
ПИ магистральная ПА левая, у.е.	1,35±0,25	1,41±0,27*	1,22±0,2	1,38±0,22*
РИ магистральная ПА левая, у.е.	0,69±0,06	0,7±0,06	0,67±0,06	0,69±0,06*
МСС сегментарная ВПА левая, см/с	42,9±11,8	43,7±13,1	44,9±12,7	40,5±9,6
КДС сегментарная ВПА левая, см/с	14,7±4,0	15,7±4,9	16,6±4,4	14,9±3,9
ПИ сегментарная ВПА левая, у.е.	1,23±0,21	1,24±0,21	1,16±0,22	1,21±0,22
РИ сегментарная ВПА левая, у.е.	0,67±0,06	0,66±0,05	0,65±0,07	0,66±0,07
МСС дуговая ВПА левая, см/с	24,9±8,5	22,6±7,2	27,9±8,2	24,2±11,1
КДС дуговая ВПА левая, см/с	9,4±3,1	9,1±2,8	10,9±3,3	8,9±2,4*
ПИ дуговая ВПА левая, у.е.	1,13±0,18	1,13±0,2	1,1±0,21	1,16±0,2*
РИ дуговая ВПА левая, у.е.	0,63±0,06	0,63±0,06	0,62±0,07	0,64±0,06*

*p<0,05 по сравнению с исходными показателями; МСС – максимальная систолическая скорость; КДС – конечно-диастолическая скорость; ПИ – пульсационный индекс; РИ – резистивный индекс; ПА – почечная артерия; ВПА – внутрипочечная артерия

тенденцию к снижению. Вместе с тем, пациентам группы 2 для достижения целевого АД несколько чаще требовалось назначение комбинации трех антигипертензивных препаратов в сравнении с больными группы 1 (67,7% и 41,5%, соответственно; $p=0,07$).

Под влиянием лечения динамика показателей ВПСС в двух группах была разнонаправленной (табл. 3).

В сравнении с пациентами группы 1 у большинства больных группы 2 наблюдался рост ВПСС – увеличение РИ в магистральных ПА, сегментарных и дуговых ВПА. У пациентов группы 1 отмечено увеличение ПИ на уровне ПА, при этом динамики РИ выявлено не было, а средние по группе значения РИ на уровне сегментарных ВПА проявляли тенденцию к снижению. Существенных изменений ВПСС на уровне дуговых ВПА в среднем по группе не происходило.

В зависимости от характера изменений ВПСС пациенты обеих групп были разделены на две подгруппы. Отрицательную динамику ВПСС имели 16 (39%) пациентов группы 1 и 12 (67%) пациентов группы 2. Отсутствие отрицательной динамики ВПСС отмечено у 25 (61%) пациентов группы 1 и у 6 (33%) пациентов группы 2. В ходе индивидуального анализа изменений показателей ВПСС и уровней АД выявлено, что у пациентов группы 1 негативных изменений ВПСС не происходило только в случае полной коррекции АГ в процессе лечения по данным СМАД. Так, в подгруппе с отрицательной динамикой по сравнению с пациентами без таковой, на фоне терапии имели место более высокие значения среднего дневного ДАД ($79,7\pm 8,6$ против $71,5\pm 2,7$ мм рт.ст.; $p=0,02$), индекса времени ночного ДАД [50% ($26,7-68,8$) против $18,8\%$ ($6,3-33,3$); $p=0,01$], а также среднего ночного САД ($125,0\pm 6,7$ против $116,7\pm 9,8$ мм рт.ст.; $p=0,08$) и ДАД

в ночное время ($71,2\pm 8,2$ против $63,8\pm 4,7$ мм рт.ст.; $p=0,02$). В отсутствие терапии блокаторами РААС отмечено снижение систолической и диастолической скоростей кровотока в сосудах почек. Отрицательные изменения ВПСС возникали преимущественно при падении диастолической скорости кровотока – у пациентов данной подгруппы дельта снижения систолической и диастолической скоростей составили на уровне магистральных ПА –7% и –13%, соответственно, а на уровне дуговых ВПА эти показатели были –8% и –18%, соответственно.

Среди пациентов, получавших блокаторы РААС, отрицательная динамика ВПСС отсутствовала у больных с наиболее высоким исходным уровнем офисного ДАД (разницы между показателями СМАД не было). При этом достигнутые уровни ВПСС в обеих подгруппах не отличались, следовательно, дельта снижения ДАД на фоне терапии в данной подгруппе была больше. У больных с негативной динамикой показателей ВПСС, по сравнению с пациентами без таковой, были выявлены более низкие значения САД ($108,6\pm 10,8$ против $115,5\pm 12,6$ мм рт.ст.; $p>0,05$), ДАД ($63,3\pm 8,4$ против $66,4\pm 7,2$ мм рт.ст.; $p>0,05$) и среднегемодинамического АД в ночные часы ($79,9\pm 7,0$ против $85,0\pm 8,6$ мм рт.ст., соответственно; $p=0,06$). Отрицательная динамика ВПСС сопровождалась преимущественным ростом систолической скорости кровотока на всех уровнях, тогда как диастолическая скорость кровотока в большей степени возрастала на уровне магистральных ПА и сегментарных ВПА, а систолическая скорость кровотока диспропорционально снижалась на уровне дуговых ВПА.

В ходе линейного корреляционного анализа было установлено, что степень увеличения ВПСС в ходе терапии у больных группы 2 была ассоциирована с бо-

более высокими значениями достигнутого САД в ночные часы ($r=0,60$; $p=0,01$). Действительно, значения САД в ночное время снизились до $112,8 \pm 12,2$ мм рт.ст. и до $122,1 \pm 8,6$ мм рт.ст. ($p<0,01$), в двух подгруппах, соответственно.

Динамика СКФ в процессе лечения имела межгрупповые различия: если у пациентов группы 2 ее средние значения возрастали от $114,8 \pm 18,9$ мл/мин до $125 \pm 22,9$ мл/мин ($p=0,01$), то у больных группы 1 существенных изменений СКФ в среднем по группе обнаружено не было. В обеих группах исходно доля пациентов с МАУ была низкой: 2,4% и 5,6% в группах 1 и 2, соответственно. При этом на фоне обеих схем терапии ССЭА достоверно не изменялась: с 3,31 (0,89–6,43) до 6,02 (3,53–9,38) мг/сут в группе 1 и с 5,72 (2,83–10,4) до 5,88 (1,29–9,2) мг/сут в группе 2; $p>0,05$). Каких-либо существенных изменений индекса массы тела, гликемии и показателей липидного обмена на фоне терапии в обеих группах больных АГ и СД отмечено не было.

Обсуждение

Согласно рекомендациям по диагностике и лечению АГ и лечению СД типа 2, целевой уровень АД у больных СД определен как АД $<130/80$ мм рт.ст., а в качестве препаратов первого выбора рекомендованы блокаторы РААС — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРАII) в силу их ренопротективного эффекта и положительного влияния на показатели метаболизма [2–4]. Патогенетически обоснованными комбинациями антигипертензивных препаратов для пациентов с СД являются сочетание блокатора РААС с диуретиком (тиазиды в малых дозах или индапамид замедленного высвобождения) или дигидропиридиновым антагонистом кальция (АК), а также тройная комбинация данных препаратов. По данным ряда крупных исследований последних лет продемонстрирован наиболее высокий органопротективный потенциал комбинации блокатора РААС и АК [2–4]. В силу необходимости угнетения имеющейся у пациентов с СД гиперактивации симпатической нервной системы, применение у них бета-адреноблокаторов (БАБ) является обоснованным, однако может сопровождаться неблагоприятными сдвигами показателей углеводного и липидного обмена. С этой точки зрения, сочетанный прием БАБ и дигидропиридиновых АК представляется более рациональным. До настоящего времени литературные данные об антигипертензивной и органопротективной эффективности комбинации БАБ и дигидропиридиновых АК, в сравнении с таковой при использовании блокаторов РААС, у пациентов с СД отсутствуют. Следует отметить, что исследований, детально оценивавших изменение внутрисердечного кровотока под

влиянием медикаментозных воздействий, до настоящего времени не проводилось; не изучен характер динамики ВПСС в зависимости от факта достижения целевых уровней АД у больных СД. Немногочисленны также литературные данные о характере динамики СКФ на фоне различных схем комбинированной АГТ.

Нами была проведена оценка клинической эффективности АГТ длительностью 30–32 недели с включением блокаторов РААС ($n=41$) и без них ($n=18$) у больных с сочетанием АГ и СД типа 2. У всех пациентов были достигнуты целевые значения офисного АД. Несмотря на одинаковый уровень достигнутого офисного АД, на фоне терапии, не включавшей блокаторы РААС, значения САД, ПАД и времени нагрузки САД в ночные часы после терапии существенно превышали таковые в случае наличия в схеме лечения блокаторов РААС. Проведение комбинированной АГТ, не включающей блокаторы РААС, несмотря на достижение целевых значений АД, в среднем по группе сопровождалась достоверным ростом периферического сопротивления кровотоку на уровне магистральных ПА и дуговых ВПА, причем степень этого роста была взаимосвязана с достигнутым на фоне лечения САД в ночные часы ($r=0,60$; $p=0,01$). У пациентов, получавших блокаторы РААС, показатели ВПСС на уровне сегментарных ВПА проявляли тенденцию к снижению, тогда как на уровне дуговых ВПА изменений интраваскулярной резистивности не происходило.

Повышенная активность плазменной и тканевой РААС играет важнейшую роль в формировании АГ и развитии нарушений ренальной гемодинамики у больных СД. По данным N.K.Hollenberg с соавт. активность интраваскулярной РААС повышена у 80% пациентов с СД [11], и хроническая гипергликемия является одной из главных причин стойкого повышения содержания АТ II в ткани почки. Прежде мы показали, что у пациентов с СД рост ВПСС имеет место еще до развития АГ и формирования самых ранних нарушений структуры и функции артерий крупного калибра, а чувствительность к антигипертензивному эффекту блокаторов РААС и характер их влияния на ВПСС при СД тесно связаны с исходным состоянием внутрисердечной гемодинамики [12]. Хотя в случае отсутствия прямой блокады РААС при комбинированном использовании АК и БАБ эффективного подавления активности локальной внутрисердечной РААС не происходит, у части больных, по-видимому, можно ожидать умеренного снижения регионарного ВПСС за счет устранения ренальной вазоконстрикции при реализации выраженного антигипертензивного эффекта. Литературные данные относительно влияния амлодипина на плазменную РААС неоднозначны: в исследовании Sasaguri M. и соавт., терапия амлодипином в течение 1 нед не сопровождалась изменением активности плазменной РААС у пациентов с АГ, однако период лече-

ния был очень коротким [13]. В публикации Sanjuliani A.F. и соавт. сообщается о росте активности ренина плазмы на фоне приема амлодипина в течение 24 недель у пациентов с АГ и ожирением [14], в качестве одного из механизмов которого обсуждается выраженная артериолярная дилатация и значительное снижение системного АД, следствием чего может быть задержка натрия и воды в организме с последующей дополнительной активацией РААС.

Данные литературы в отношении сравнительной оценки гипотензивного эффекта блокаторов РААС и АК противоречивы. По результатам исследования MOSES, блокаторы РААС и АК обладают равным гипотензивным эффектом [15]; по данным Segura J. с соавт. блокаторы РААС оказывают более выраженный гипотензивный эффект [16], а в исследованиях VALUE и FACET, напротив, степень снижения АД была более значительной на фоне лечения амлодипином [17–18]. Полученные нами данные предполагают, что у пациентов с СД терапия, основанная на блокаторах РААС, обладает более выраженным антигипертензивным эффектом, и в большей мере способствует сохранению или нормализации циркадного ритма АД, чем терапия, основанная на комбинации дигидропиридинового АК и БАБ. Более того, нами впервые было показано, что при проведении терапии АК и БАБ в отсутствие блокаторов РААС имело место достоверное возрастание ВПСС, выраженность которого была тем больше, чем выше оставался после терапии уровень ночной систолической АГ. Этот факт заслуживает особого внимания, поскольку, по-видимому, является отражением активации тканевой внутрипочечной РААС на фоне комбинированного применения АК и БАБ, что требует дальнейшего изучения.

Наши результаты были частично подтверждены данными литературы. В ряде исследований установлено, что терапия блокаторами РААС [19–21] и дигидропиридиновыми АК (исрадипином, амлодипином) [19,22–23] и их комбинацией [24], не влияя на нормальный ритм АД, у больных с нарушенным циркадным ритмом АД может восстанавливать нормальный суточный ритм АД. У пациентов с сочетанием АГ и СД типа 2 показано, что цилазаприл оказывает более выраженное и равномерное влияние на суточный профиль ДАД на протяжении суток в сравнении с исрадипином SR [25]. Кроме того, мы полагаем, что еще одной из причин более высоких значений САД и ПАД в ночные часы на фоне сочетанного приема амлодипина и БАБ, наряду с возможным возрастанием активности внутрипочечной РААС, может быть сравнительно меньшее гипотензивное действие БАБ в ночные часы [26–29]. Объяснить этот факт можно с позиций естественного ослабления адренергического влияния во сне. Еще одним из вероятных механизмов неполной коррекции ночной АГ

в случае комбинации АК и БАБ может быть негативное влияние БАБ на эластические свойства сосудистой стенки и скорость распространения пульсовой волны. Как известно, БАБ без дополнительных вазодилатирующих свойств могут способствовать возрастанию периферического сосудистого сопротивления, и в силу отрицательного хронотропного эффекта — увеличению отраженной пульсовой волны в систолу и центрального АД, что ослабляет эффективность действия амлодипина в отношении ригидности сосудистой стенки и повышенного ПАД [26–29]. В исследованиях показано превосходство амлодипина по снижению ПАД по сравнению с карведилолом [27], а также превосходство карведилола над метопрололом в отношении снижения ПАД [26].

Несмотря на то, что повышенные значения резистивного индекса (по данным разных авторов $RI > 0,7$ у.е. или $RI > 0,8$ у.е.) рассматриваются как один из ранних критериев поражения органов-мишеней при АГ, СД, атеросклерозе и как важный прогностический фактор ухудшения функции почек [6,30], до настоящего времени патофизиологическое и клиническое значение повышения ВПСС нуждается в изучении. По данным пошаговой логистической регрессии показано, что только артериолосклероз, выявленный при проведении гистологического исследования почечной ткани, был ассоциирован с повышенными значениями ВПСС, тогда как для интерстициального фиброза, тубулярной атрофии, гломерулярного склероза и интерстициальной инфильтрации такой связи выявлено не было. Известно, при развитии диабетической нефропатии патологический процесс в почке нарушает строение всех ее структурных компонентов — клубочков, канальцев и артериол. Кунцевич Г.И. с соавт. показали, что повышенные значения RI имеют место у 64% пациентов с СД без клинически выраженной диабетической нефропатии [31], а по данным Platt J. доля больных с повышенными RI увеличивается до 96% при наличии протеинурии [30]. Показано, что значения RI имеют прямые корреляции с уровнем креатинина, скоростью экскреции альбумина, с возрастом, индексом массы тела, толщиной комплекса «интима-медиа» общих сонных артерий, САД, ПАД и обратные — с ДАД и клиренсом креатинина [30,32]. Osura с соавт. показал, что повышение RI выше 0,7 у.е. является единственным независимым фактором, предсказывающим достоверный рост уровня цистатина С в течение последующих 12 мес у пациентов с АГ [33]. На практике определение индексов ВПСС может быть использовано для стратификации риска и выделения когорты больных СД с прогрессирующим поражением почек, склонных к быстрому ухудшению почечной функции с выраженным снижением СКФ, которым необходима более агрессивная превентивная терапия.

Влияние антигипертензивной терапии на ВПСС оценивалось в весьма ограниченном количестве исследований. В доступной литературе нам не удалось найти работ, посвященных оценке влияния АК, либо их комбинаций на ВПСС, включающих анализ результатов в зависимости от уровня достигнутого АД или степени его снижения на фоне терапии. По данным Leoncini G., у пациентов с эссенциальной АГ лечение нифедипином GITS не приводило к улучшению показателей ВПСС, в отличие от терапии лизиноприлом, при сопоставимом снижении АД [34]. Терапия ИАПФ и АРА II сопровождается существенным уменьшением ВПСС на фоне 2–24 месяцев лечения [5, 12, 34–37]. Снижение индексов периферического сопротивления кровотоку на уровне ПА и ВПА при лечении цилазаприлом имело связь с исходным состоянием сосудистого тонуса [35] и сопровождалось достоверным возрастанием скоростных показателей на всех уровнях ренального кровотока при терапии нолипрелом [36].

В нашей работе на фоне достижения целевого уровня АД с помощью терапии, основанной на комбинации АК, индапамида и БАБ, уменьшение исходно повышенного ВПСС либо отсутствие его дальнейшего возрастания имело место только у тех пациентов, у которых в процессе лечения достигалась наиболее полная коррекция АГ по данным СМАД.

При терапии, основанной на блокаторах РААС, в подгруппе пациентов с отсутствием негативной динамики индексов ВПСС был выявлен преимущественный рост диастолической скорости кровотока на уровне магистральной ПА и сегментарных ВПА, и более выраженное снижение систолической скорости кровотока на уровне дуговых ВПА. Это приводило к уменьшению разницы между скоростями и лежало в основе улучшения показателей ВПСС. Эти данные частично согласуются с результатами другого исследования ИАПФ, в котором показано, что при лечении больных АГ нолипрелом снижение индексов периферического сопротивления кровотоку в магистральных ПА и ВПА происходило за счет прироста его диастолической скорости [36]. Вместе с тем, наблюдавшееся нами повышение ВПСС у меньшей части больных, получавших комбинированную терапию блокаторами РААС и амлодипином (39%), имело место на фоне диспропорционального роста систолической скорости почечного кровотока и, по-видимому, может отражать дополнительную активацию локальных почечных компенсаторных механизмов в ответ на избыточное снижение АД у данных пациентов, что требует дальнейшего изучения.

Нами показано, что в отличие от терапии, основанной на блокаторах РААС, гипотензивный эффект комбинации АК и БАБ сопровождается достоверным ростом СКФ, что, вероятно, связано с дилатацией почеч-

ных артерий. По данным литературы, возрастание СКФ обычно наблюдается в течение первых недель-месяцев лечения амлодипином [38–39], тогда на начальном этапе терапии блокаторами РААС имеет место ее снижение за счет их влияния на эфферентную артериолу, однако, при более длительном лечении данные различия сглаживаются. Аналогичные результаты были получены в крупном исследовании AASK — терапия амлодипином первоначально сопровождалась увеличением СКФ, но в дальнейшем ее уменьшение происходило с более крутым наклоном, чем в случае рамиприла, что приводило к нивелированию абсолютных различий в скорости снижения СКФ между препаратами [40].

Ограничения исследования

Настоящее исследование представляет собой субанализ, проведенный в рамках рандомизированного исследования. Группы пациентов, получавших и не получавших терапию блокаторами РААС, отличались по количеству пациентов, что, однако, не повлияло на реализацию сформулированной нами цели исследования и получение статистически достоверных результатов.

Заключение

Таким образом, наши данные свидетельствуют о том, что длительная комбинированная антигипертензивная терапия с достижением целевых значений АД оказывает различное влияние на резистивность внутрипочечных артерий и СКФ у больных АГ и СД в зависимости от того, применяются ли в схеме лечения блокаторы РААС, или нет. Согласно полученным нами результатам, при одинаковом достигнутом уровне офисного АД присутствие в схеме терапии блокаторов РААС более постоянно, чем комбинация дигидропиридиновых АК и БАБ, способствует снижению исходно высокого уровня ВПСС. В отсутствие блокаторов РААС дальнейшего роста ВПСС не происходит только при условии полной коррекции ночной систолической АГ в процессе лечения. Добавление амлодипина к комбинированной антигипертензивной терапии, не включающей блокаторы РААС, сопровождается приростом СКФ, тогда как существенных изменений этого показателя на фоне лечения, основанного на комбинации блокаторов РААС и амлодипина, не происходит. Возрастание ВПСС у большинства пациентов на фоне комбинированного приема АК, тиазидоподобного диуретика и БАБ может свидетельствовать об активации внутрипочечной РААС и требует дальнейших исследований.

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

Литература

- Chair H., Sowers J.R. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994; 23: 145–158.
- Dedov I.I., Shetakov M.V., editors. Algorithms for specialized medical care to patients with diabetes mellitus. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2006. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., редакторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Москва: Медицинское информационное агентство; 2006).
- National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension (fourth revision). *Sistemnye Gipertenzii* 2010; (3): 5–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные Гипертензии 2010; (3): 5–26).
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–1187.
- Okura T., Watanabe S., Miyoshi K., et al. Intrarenal and carotid hemodynamics in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 240–244.
- Rademacher J.J. Echo–Doppler to predict the outcome for renal artery stenosis. *Nephrologie* 2002; 15 Suppl 6: 69–76.
- Ueda H., Ishimura E., Shoji T. et al. Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1530–1534.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25 suppl 1: s5–s20.
- Reid M.H., Maskay R.S., Lantz B.M. Noninvasive blood flow measurements by Doppler ultrasound with application to renal artery flow determination. *Invest Radiol* 1980; 15 (4): 323–331.
- Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31–41.
- Hollenberg N.K., Price D.A., Fisher N.D., et al. Glomerular hemodynamics and the renin-angiotensin-system in patients with type 1 diabetes mellitus. *Kidn Inter* 2003; 63: 172–178.
- Koshel'skaya O.A., Zhuravleva O.A., Karpov R.S. Features of intrarenal Doppler indices of blood flow in diabetes mellitus type 2 and its association with hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya* 2009; 15(6): 652–659. Russian (Кошельская О.А., Журавлёва О.А., Карпов Р.С. Особенности доплерографических показателей внутрипочечного кровотока при сахарном диабете типа 2 и его ассоциации с артериальной гипертензией. Артериальная Гипертензия 2009; 15(6): 652–659).
- Sasaguri M., Matsumoto N., Noda K., et al. Amlodipine lowers blood pressure without increasing the renin-angiotensin system in patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53: 197–201.
- Sanjuliani A.F., de Abreu V.G., Francischetti E.A. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. *Int J Clin Pract* 2006; 60(5): 621–629.
- Schrader J., Lunders S., Kulschewski A. et al. for MOSES study group. Morbidity and mortality after stroke. Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–1226.
- Segura J., Praga M., Campo C. et al. Combination is better than monotherapy with ACE inhibitor or angiotensin receptor antagonist at recommended doses. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003; 4 (1): 43–47.
- Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M., et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–2031.
- Tatti P., Paahron M., Byington R.P., et al. Outcome results of fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603.
- Kulikov A.N., Bobrov L.L. The action of certain antihypertensive agents on circadian blood pressure profile in patients with essential hypertension. *TERRA Medica Nova* 2003; (4): 5–10. Russian (Куликов А.Н., Бобров Л.Л. Действие некоторых антигипертензивных средств на суточный профиль артериального давления у больных с гипертонической болезнью. TERRA Medica Nova 2003; (4): 5–10).
- Sidorenko B.A., Preobrazhenskiy D.V., Batyraliev T.A. ACE inhibitors and AT1 – blockers in clinical practice. Part Three. Moscow: ZAO Prezid-Al'ians; 2004. Russian (Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Батыралиев Т.А. Ингибиторы АПФ и AT1 – блокаторы в клинической практике. Часть третья. Москва: ЗАО Презид-Альянс; 2004).
- Neutel J., Weber M., Pool J. et al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist: antihypertensive effects over 24 hours. *Clin Ther* 1997; 19: 447–457.
- Belousov Yu.B., Gratsianskaya A.N. Clinical pharmacology of amlodipine (Norvasc). Moscow: Universum Publishing; 1998. Russian (Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н. Клиническая фармакология аmlодипина (Норваск). Москва: Универсум Публишинг; 1998).
- Ol'binskaia I.I., Vartanova O.A., Khapaev B.A. The antihypertensive and antianginal activity of Dilren, long-acting calcium antagonist. *Ter Arkh* 1994; 66(12): 13–6. Russian (Ольбинская Л.И., Вартанова О.А., Хапаев Б.А. Антигипертензивная и антиангинальная активность дилрена – антагониста кальция пролонгированного действия. Терапевтический Архив 1994; (12): 13–16).
- Yakimenko E.A., Severgina I.A., Polivoda S.N. The experience of prolonged use of a fixed combination of lisinopril and amlodipine in the treatment of hypertensive patients in conjunction with coronary artery disease. *Arterial'naya Gipertenziya* 2009; 5(7): 34–40. Russian (Якименко Е.А., Севергина И.А., Поливода С.Н. Опыт длительного применения фиксированной комбинации лизиноприла и аmlодипина в лечении больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца. Артериальная Гипертензия 2009; 5(7): 34–40).
- Lizogub I. V. Long-term use of amlodipine in patients with essential hypertension. *Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal* 2002; 5: 45–50. Russian (Лизогуб И. В. Длительное применение аmlодипина в лечении пациентов с гипертонической болезнью. Украинский Кардиологический Журнал 2002; 5: 45–50).
- Ovdienko T.N. Features of the influence of beta-blockers on the circadian blood pressure profile and its response to exercise testing in patients with essential hypertension. *Kardiologiya Ukrainy* 2008; 12: 21–27. Russian (Овдиенко Т.Н. Особенности влияния бета-адреноблокаторов на суточный профиль артериального давления и его реакцию на нагрузочные тесты у больных с гипертонической болезнью. Кардиология Украины 2008; 12: 21–27).
- Dzizinskiy A.A., Protasov K.V., Fedorishina O.V. Dynamics of pulse pressure during treatment with amlodipine and carvedilol in hypertensive patients. *Lechashchii Vrach* 2008; 6: 43–48. Russian (Дзизинский А.А., Протасов К.В., Федоришина О.В. Динамика пульсового давления на фоне лечения аmlодипином и карведилолом у больных артериальной гипертензией. Лечащий Врач 2008; 6: 43–48).
- Bangalore S., Sawhney S., Messerli F.H. Relation of beta-blocker-induced heart rate lowering and cardioprotection in hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1982–1989.
- Avezedo E.R., Kubo T., Mak S., et al. Nonselective versus selective β -adrenergic receptor blockade on congestive heart failure: differential effects on sympathetic activity. *Circulation* 2001; 104: 1213–1225.
- Platt J., Rubin J., Ellis J. Diabetic nephropathy: evaluation with renal duplex Doppler US. *Radiology* 1994; 190: 343–346.
- Kuntsevich G.I., Barabashkina A.V., Anosov O.L. Features of duplex scanning with color Doppler mapping in the diagnosis of microangiopathy in diabetic patients. *Vizualizatsiya v Klinike* 1995; 7: 17–21. Russian (Кунцевич Г.И., Барабашкина А.В., Аносов О.Л. Возможности дуплексного сканирования с цветным доплеровским картированием в диагностике микроангиопатии у больных сахарным диабетом. Визуализация в Клинике 1995; 7: 17–21).
- Pontremoli R., Viazzi F., Martinoli C., et al. Increased renal resistive index in patients with essential hypertension: a marker of target organ damage. *Nephrology, dialysis, transplantaton* 1999; 14(2): 360–365.
- Okura T., Totoku M., Irita J., et al. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension. *Clinical and experimental nephrology* 2010; 14: 584–588.
- Leoncini G., Martinoli C., Viazzi F., et al. Changes in renal resistive index and urinary albumin excretion in hypertensive patients under long-term treatment with lisinopril or nifedipine GITS. *Nephron* 2002; 90: 169–173.
- Karpov R.S., Vrublevskiy A.V., Efimova E.V., Koshel'skaya O.A. Doppler evaluation of renal blood flow dynamics under the influence of cilazapril in combination with arterial hypertension and type II diabetes at an early stage of nephropathy. *Kardiologiya* 1999; 4: 16–20. Russian (Карпов Р.С., Врублевский А.В., Ефимова Е.В., Кошельская О.А. Допплерографическая оценка динамики почечного кровотока под влиянием цилазаприла при сочетании артериальной гипертензии и сахарного диабета II типа на ранней стадии нефропатии. Кардиология 1999; 4: 16–20).
- Logacheva I.V., Ivanova I.V., Tsyplashova I.V., et al. Dynamics of the morphofunctional indices of heart and kidney disease in hypertensive patients in connection with the use of nifedipine. *Arterial'naya Gipertenziya* 2004; 10(4): 57–62. Russian (Логачева И.В., Иванова И.В., Цыпляшова И.В., и соавт. Динамика морфофункциональных показателей сердца и почек у больных артериальной гипертензией в связи с использованием нифедипина. Артериальная Гипертензия 2004; 10(4): 57–62).
- Caruso D., D'Avino M., Acampora C., et al. Effects of losartan and chlorthalidone on blood pressure and renal vascular resistance index in non-diabetic patients with essential hypertension and normal renal function. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: 520–524.
- Bakris G., Hester A., Weber M. et al. The diabetes subgroup baseline characteristics of the Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension (ACCOMPLISH) trial. *J Cardimetab Syndr* 2008; 3(4): 229–33.
- Weidmann P., et al. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl 9): 39–45.
- Lea J., Green T., Hebert L. et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005; 165 (8): 947–953.

Поступила: 20.03.2012

Принята в печать: 11.05.2012

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ НЕЙРОЛЕПТИКОВ: МОРФО-ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

В. П. Волков*

Областная клиническая психиатрическая больница № 1 им. М. П. Литвинова.
171346, Тверская область, Калининский р-н, село Бурашево

Кардиотоксичность нейролептиков: морфо-электрокардиографические параллели

В. П. Волков*

Областная клиническая психиатрическая больница № 1 им. М. П. Литвинова. 171346, Тверская область, Калининский р-н, село Бурашево

Цель. Изучить морфофункциональные изменения сердца при различных сроках лечения нейролептическими препаратами.

Материал и методы. Изучена медицинская документация 78 умерших больных шизофренией, получавших лечение нейролептиками. Пациенты разделены на 4 группы в зависимости от длительности нейролептической терапии: 1 группа — <10 лет; 2-я группа — от 11 до 20 лет; 3-я группа — от 21 до 30 лет; 4-я группа — >30 лет. Изучены ЭКГ-нарушения и морфометрические показатели миокарда левого желудочка, проведен корреляционный анализ морфологических изменений миокарда и электрофизиологических нарушений.

Результаты. Выявлена зависимость морфометрических изменений миокарда от сроков лечения: увеличение стромально-паренхиматозного отношения (с $9,9 \pm 4,1\%$ до $80,0 \pm 10,1\%$ в 1 и 4 группах, соответственно), удельного объема атрофированных кардиомиоцитов (с $8,0 \pm 3,8\%$ до $45,1 \pm 12,6\%$ в 1 и 4 группах, соответственно), удельного объема дегенеративных кардиомиоцитов (с $5,2 \pm 3,1\%$ до $35,2 \pm 12,1\%$ в 1 и 4 группах, соответственно). Отмечено повышение частоты выявления экстрасистолии (с $2,2\%$ до $11,2\%$ в 1 и 2 группах, соответственно), блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса (с $1,1\%$ до $25,9\%$ в 1 и 2 группах, соответственно) и гипертрофии левого желудочка (с $2,2\%$ до $18,5\%$ в 1 и 4 группах, соответственно). Выявлена очень сильная положительная корреляция ($r=0,88-0,99$) между сроком приема нейролептиков и ЭКГ-нарушениями. Отмечена тесная связь морфологического состояния миокарда с ЭКГ-нарушениями.

Заключение. Знание изменений ЭКГ, возникающих вследствие воздействия нейролептиков, необходимо для ранней диагностики, вторичной профилактики и коррекции нарушений со стороны сердца, обусловленных побочным кардиотоксическим эффектом нейролептических препаратов.

Ключевые слова: нейролептики, кардиотоксичность, морфометрия миокарда, электрокардиографические изменения, морфофункциональные корреляции.

РФК 2012;8(3):441-446

Cardiotoxicity antipsychotics: morpho-electrocardiographic associations

V. P. Volkov*

Regional Clinical Psychiatric Hospital № 1 named after M. P. Litvinov, selo Burashevo, Kalinin District, Tver Region, 171346, Russia

Aim. To study the morphological and functional heart disorders in patients with different duration of antipsychotic treatment.

Material and methods. Medical documents of 78 deceased schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs were studied. The patients were split into 4 groups depending on duration of neuroleptic treatment: group 1 — <10 years, group 2 — 11-20 years; group 3 — 21-30 years, group 4 — >30 years. ECG-disorders and left ventricular morphometric data were analyzed. Correlation analysis of myocardium morphological changes and electrophysiological disorders was performed.

Results. The dependence of morphometric myocardium changes on the treatment duration was found: increase in stromal-parenchymal ratio (from $9.9 \pm 4.1\%$ to $80.0 \pm 10.1\%$ in groups 1 and 4, respectively), in specific volume of atrophied cardiomyocytes (from $8.0 \pm 3.8\%$ to $45.1 \pm 12.6\%$ in groups 1 and 4, respectively), in specific volume of degenerative cardiomyocytes (from $5.2 \pm 3.1\%$ to $35.2 \pm 12.1\%$ in groups 1 and 4, respectively). Increased incidence of extrasystole detection (from 2.2% to 11.2% in groups 1 and 2, respectively), as well as left anterior fascicular block (from 1.1% to 25.9% in groups 1 and 2, respectively) and left ventricle hypertrophy (from 2.2% to 18.5% in groups 1 and 4, respectively) were found. A strong positive correlation ($r=0.88-0.99$) was revealed between antipsychotic treatment duration and ECG disorders, as well as between morphological myocardium state and ECG disorders.

Conclusion. Awareness about the neuroleptic-dependent ECG changes is necessary for early diagnosis, secondary prevention and correction of existing heart disorders due to cardiotoxic side effects of antipsychotic drugs.

Key words: antipsychotics, cardiotoxic effect, cardiac morphometry, electrocardiographic changes, morphological and functional correlations.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(3):441-446

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

Практически все без исключения антипсихотические препараты обладают в той или иной степени негативным влиянием на сердце (кардиотоксичностью) [1–5]. Клинические аспекты кардиотоксического действия нейролептиков изучены достаточно полно [1], однако морфологической стороне этих изменений пока ещё не уделено должного внимания [6].

Представляет также интерес сопоставление патоморфологических изменений миокарда и нарушений функциональной деятельности сердца, отражением которых служат патологические сдвиги на электрокардиограмме (ЭКГ) [7–10]. Это имеет большое значение для клинической практики, поскольку именно электрокардиографические исследования играют существенную роль при выявлении ранних признаков развивающейся ятрогенной сердечной патологии [6, 10,

11], наиболее серьёзным проявлением которой является нейролептическая кардиомиопатия [5, 12, 13].

Цель настоящей работы — изучить морфофункциональные изменения сердца при различных сроках лечения нейролептическими препаратами и провести между ними возможные параллели.

Материал и методы

Изучены истории болезни и протоколы вскрытий 78 умерших больных шизофренией (мужчин — 53, женщин — 25), которые получали нейролептические препараты в течение различного времени по поводу психического расстройства.

В исследование не включались пациенты, имевшие значимые сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертония — АГ, ишемическая болезнь сердца — ИБС, врожденные или приобретённые пороки сердца и др.), а также хронические заболевания лёгких с лёгочной гипертензией, тромбоэмболию лёгочной артерии, сахарный диабет.

Сведения об авторе:

Волков Владимир Петрович — к. м. н., заведующий патологоанатомическим отделением Областной клинической психиатрической больницы № 1 им. М. П. Литвинова

Собранный материал разделен на 4 группы в зависимости от сроков лечения нейролептиками: 1-я группа — до 10 лет; 2-я группа — от 11 до 20 лет; 3-я группа — от 21 до 30 лет; 4-я группа — свыше 30 лет.

В первой части работы в каждой из групп ранжировались 7 наиболее частых и существенных патологических феноменов, выявленных при обработке информации, содержащейся в описаниях ЭКГ-исследований, выполненных разными врачами-функционалистами больницы в различные периоды времени. Один из них — скорректированный интервал QT (QTc) — дополнительно рассчитывался по формуле Базетт, приведённой в литературе [10]. Его значение свыше 42 мс расценивалось как нарушение [10]. Всего проанализировано 339 ЭКГ, распределяющихся по группам следующим образом: 93, 125, 94 и 27, соответственно.

Нейролептическое лечение всех пациентов проводилось в рамках терапевтического стандарта сходными препаратами. ЭКГ снимались эпизодически, чаще у больных старше 40 лет. Судя по дневниковым записям, не исключено, что в этот момент времени у части пациентов наблюдались какие-то кардиальные эпизоды. В среднем на одного больного пришлось по 4–5 ЭКГ-исследований.

Распространённость (частота) изменений ЭКГ в десятилетней динамике рассчитывалась в данном периоде наблюдения у всех больных, то есть в 1-м десятилетии у пациентов всех четырёх групп, во 2-м — у больных 2, 3 и 4 групп и т.д. При этом определялись интегральные показатели частоты того или иного признака в каждой группе наблюдений.

Во второй части исследования автором лично изучены морфометрические показатели миокарда левого желудочка: 1 группа — 20 случаев; 2 — 25; 3 — 19; 4 — 6. В качестве контроля исследованы сердца 10 лиц сопоставимого возраста, умерших от некардиальных причин и не получавших нейролептических средств. В каждом наблюдении исследовалось 3–5 гистологических препаратов (частично — архивных) из различных отделов левого желудочка сердца. Соответствующие объекты изучались в 10 различных полях зрения микроскопа при необходимых увеличениях. Алгоритм морфометрического исследования во всех случаях был одинаков.

Для определения удельного объёма (УО) различных структур миокарда (паренхимы, стромы, сосудов) применялся метод точечного счёта. Степень кардиосклероза оценивалась путём расчёта стромально-паренхиматозного отношения (СПО), выраженного в процентах. Определялась также частота выявления интерстициального отёка (ЧИО).

Для количественной характеристики взаимосвязи паренхимы миокарда и обменного звена микроцирку-

ляторного русла вычислялась величина зоны перикапиллярной диффузии (ЗПД) — отношения диаметра капилляров к их УО, показывающая площадь ткани, которую питает один капилляр. Оценка состояния микрососудов и их пропускной способности осуществлялась с помощью определения индекса Керногана (ИК) — отношения толщины стенки артериол к радиусу их просвета. Проведена также гистометрия кардиомиоцитов (КМЦ) и определен удельный объём атрофированных КМЦ (УОАК). Критерием отнесения КМЦ к фракции атрофированных служил их диаметр менее 10 мкм [11]. Методом поляризационной микроскопии изучена выраженность дистрофически-дегенеративных изменений паренхимы — удельный объём дистрофичных КМЦ (УОДК). Описания методик выполненного исследования можно найти в соответствующей литературе [14–16].

В третьей части работы проведено сравнение морфологических изменений миокарда и электрофизиологических нарушений с использованием метода корреляционного анализа. При этом рассчитывался также коэффициент определения (R), показывающий какой процент изменений явления Y вызван изменениями явления X [17].

Полученные количественные результаты обработки при помощи статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США), включающего проведение определения средних величин, среднеквадратичного отклонения, ошибки средней арифметической, методов корреляционного и дисперсионного анализов и т.д. Различие показателей считалось статистически достоверным при уровне значимости 95% и более ($p \leq 0,05$). Результаты корреляционного анализа оценивались следующим образом [17]: коэффициент корреляции (r) более 0,9 ($r > 0,9$) — имеется очень сильная связь между изучаемыми показателями; $0,7 < r < 0,9$ — связь сильная; $0,5 < r < 0,7$ — связь значительная.

Результаты

Характеристика исследованного материала представлена в табл. 1. Сравниваемые группы на момент начала психотропной терапии были близки по возрастному-половому составу.

Результаты проведённого морфометрического исследования миокарда представлены в табл. 2.

Изменения ЭКГ-признаков, развивающиеся по ходу антипсихотической терапии и обусловленные кардиотоксическим действием нейролептиков, отражены в табл. 3.

Связь морфологического состояния миокарда на разных этапах антипсихотического лечения с отражёнными на ЭКГ функциональными нарушениями сердечной деятельности демонстрирует табл. 4, показывающая результаты проведённого корреляционного анализа.

Таблица 1. Общая характеристика исследованного материала

Параметр	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=19)	Группа 4 (n=9)
Длительность лечения, лет	8,6±1,4	16,6±2,1	27,1±2,2	33,4±2,8
Возраст на начало лечения / смерти, лет	17,7±1,7 / 32,3±1,8	19,9±1,5 / 44,2±1,9	18,9±2,1 / 48,2±2,2	18,1±2,5 / 57,3±2,2
Морфометрические исследования, n	20	25	19	6
ЭКГ исследования, n	93	125	94	27

Таблица 2. Морфометрические показатели миокарда в исследуемых группах

Параметр	Контроль (n=10)	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=19)	Группа 4 (n=9)
1 Стромально-паренхиматозное отношение, %	7,3±5,1	9,9±4,1	41,8±6,1*†	64,4±6,8*†	80,0±10,1*†‡
2 Частота отека стромы, %	0	9,0±4,0*	38,1±6,0*†	72,6±6,3*†‡	83,4±9,4*†‡
3 Зона перикапиллярной диффузии, мкм	95,6±17,8	126,1±23,8*	180,4±53,1*†	264,7±86,2*†	316,4±83,7*†‡
4 Индекс Керногана	1,13±0,07	1,31±0,13*	1,51±0,19*†	1,64±0,16*†	1,72±0,21*†
5 УОАК, %	1,2±2,1	8,0±3,8*	24,1±5,3*	39,8±7,0*†	45,1±12,6*†‡
6 УОДК, %	0	5,2±3,1*	13,7±4,3*	28,8±6,4*†	35,2±12,1*†‡

*p<0,05 по сравнению с контрольной группой; †p<0,05 по сравнению с группой 1; ‡p<0,05 по сравнению с группой 2.
УОАК – удельный объем атрофированных кардиомиоцитов; УОДК – удельный объем дистрофичных кардиомиоцитов

Таблица 3. Частота патологических изменений ЭКГ в изучаемых группах

ЭКГ-признак	Группа 1 (n=20)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=19)	Группа 4 (n=9)
1 Нарушения ритма, %	77,4	75,2	62,8*†	59,3
2 Удлинение интервала QTc, %	27,6	51,9*	50,0*	70,4*‡
3 Нарушения проводимости, %	17,2	36,8*	23,4†	25,9
4 Диффузные изменения миокарда	15,1	24,0*	42,6*†	40,7*
5 Признаки перегрузки правых отделов сердца, %	7,5	12,0	21,3*	40,7*†
6 Признаки гипертрофии левого желудочка, %	2,2	5,6	12,8*	18,5*
7 Отклонение ЭОС влево, %	5,4	22,4*	19,1*	29,6*

* p<0,05 по сравнению с группой 1; † p<0,05 по сравнению с группой 2; ‡ p<0,05 по сравнению с группой 3. ЭОС – электрическая ось сердца

Таблица 4. Коэффициенты корреляции морфометрических показателей и параметров ЭКГ при кардиотоксическом действии нейролептиков

А \ Б	1	2	3	4	5	6	7
1	-0,94	0,93	0,82	0,95	0,90	0,96	0,90
2	-0,97	0,89	0,80	0,98	0,89	0,97	0,85
3	-0,98	0,89	0,88	0,95	0,94	1,0	0,84
4	-0,93	0,93	0,80	0,95	0,88	0,95	0,91
5	-0,95	0,90	0,79	0,97	0,88	0,96	0,86
6	-0,99	0,87	0,85	0,97	0,92	0,99	0,82
Средняя	-0,96	0,90	0,82	0,96	0,90	0,97	0,86

А – морфометрические показатели; Б – параметры ЭКГ (нумерация признаков А и Б соответствует таблицам 2 и 3)

Обсуждение

Анализ полученных морфометрических данных (табл. 2) выявляет ряд закономерностей в изменениях сердечной мышцы, развивающихся на фоне нейролептической терапии. Морфологические проявления кардиотоксичности антипсихотических препаратов выражены в различной степени в зависимости от сроков лечения. С увеличением длительности психотропной те-

рапии существенно меняется соотношение тканевых компонентов миокарда.

По нашим данным, степень выраженности фиброза миокарда в процессе реализации кардиотоксического эффекта нейролептиков неуклонно и существенно нарастает, что служит отражением уменьшения массы функционально активной составляющей миокарда – КМЦ. Подтверждением этого факта служит выражен-

ное и достоверное увеличение СПО. При этом значительно и достоверно увеличиваются ЗПД и ИК, что свидетельствует о глубоких нарушениях микроциркуляции в миокарде, нарастающих вследствие продолжающегося побочного кардиотоксического действия нейролептиков.

Дисциркуляторные нарушения вызывают нарастание межжелудочного отёка миокарда (ЧИО), который, наряду с миофиброзом, ведет к разобщению контакта кровеносных капилляров и КМЦ, существенно ухудшая трофику последних [11].

Патологические изменения во внеклеточном матриксе и в микроциркуляторном русле сердечной мышцы ведут к серьёзным повреждениям её паренхимы — КМЦ [11, 15, 18]. Так, по мере удлинения сроков лечения нейролептиками неуклонно нарастает число атрофированных КМЦ (УОАК). Параллельно увеличивается частота и степень выраженности их дистрофически-дегенеративных изменений (УОДК).

Функциональным отражением прогрессирующей сердечной патологии, развивающейся вследствие кардиотоксического действия антипсихотических препаратов, являются изменения ЭКГ (табл. 3).

На нашем материале у больных, принимавших антипсихотические препараты, регистрируются, прежде всего, стойкие нарушения ритма. В большинстве случаев — это синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 100–160 в мин. Сравнительно редко на её фоне появляются различного вида экстрасистолы (2,2%, 11,2%, 9,8% и 7,4% по группам соответственно), чаще — желудочковые, реже — предсердные и предсердно-желудочковые. В ходе реализации кардиотоксического эффекта нейролептиков прослеживается тенденция к снижению частоты встречаемости тахикардии. Так, в группе 2 этот показатель заметно, но пока достоверно меньше, чем в группе 1; в группах 3–4 различия по указанному признаку уже существенные. Частота встречаемости тахикардии статистически не различается в упомянутых трёх группах (2–4).

Патогенетическая роль указанного нарушения сердечного ритма сводится к усилению ишемии миокарда, которая является одним из основных проявлений кардиотоксичности нейролептиков [1] и обуславливает дистрофически-дегенеративные и атрофические изменения КМЦ [11].

Частота экстрасистол заметно повышается в период от 11 до 30 лет антипсихотической терапии, а затем различия с 1 группой исчезают (табл. 3).

По мере удлинения сроков лечения нейролептиками значительно увеличивается продолжительность электрической систолы желудочков (интервал QTc). Так, в 4 группе величина увеличенного интервала QTc в 2,5 раза больше, чем в 1, и в 1,4 раза больше, чем в 3 группе.

Нарушения проводимости выявляются примерно у $\frac{1}{5}$ – $\frac{1}{3}$ части больных, однако структура указанной патологии по мере удлинения сроков нейролептической терапии существенно меняется. Так, частота блокады правой ножки пучка Гиса (БПН) снижается в 3,5 раза, а блокада левой ножки (БЛН) наиболее часто (16,0%) отмечается во 2 группе наблюдений, а затем не регистрируется. Именно с этим колебанием выявляемости БЛН связан скачок суммарной частоты нарушений ритма во 2 группе (36,8%), достоверно отличающейся от указанного показателя в других группах.

Напротив, частота блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса (БЛПВ) очень тесно и однонаправленно связана со сроками лечения антипсихотиками (табл. 3). Например, после 30 лет психотропной терапии (4 группа) этот показатель в 23,5 (!) раза выше, чем при сравнительно непродолжительном лечении (1 группа), что, может быть связано с кардиотоксическим действием нейролептиков.

Вообще, если сравнивать частоту изученных ЭКГ-признаков в этих двух группах (1 и 4), с высокой статистической достоверностью нарастают, кроме упомянутых, удлинения интервала QTc и БЛПВ, перегрузка правых отделов, отклонение электрической оси сердца влево, диффузные изменения миокарда, гипертрофия левого желудочка, а также снижается, как уже отмечалось, выраженность синусовой тахикардии.

Корреляционный анализ показал, что частота различных изменений ЭКГ зависит, хотя и в разной степени, от длительности психотропной терапии. Выявлена очень высокая положительная корреляция ($r=0,88$ – $0,99$) между сроком приёма нейролептиков и такими показателями ЭКГ, как: 1) гипертрофия левого желудочка; 2) перегрузка правых отделов сердца; 3) диффузные изменения миокарда; 4) удлинение интервала QTc. Напротив, очень высокая отрицательная корреляция ($r=-0,96$) присуща различного рода аритмиям, в том числе синусовой тахикардии ($r=-0,98$), а также БПН и БЛН ($r=-0,91$). При этом расчёт коэффициента определения R показал, что его значения находятся в пределах 60–98%. Это однозначно подтверждает факт приоритетного влияния именно длительности приёма антипсихотических препаратов на частоту ЭКГ-феноменов. Складывается впечатление, что больные с теми изменениями ЭКГ, которые демонстрируют отрицательную корреляцию с длительностью нейролептической терапии, просто не доживают до поздних этапов лечения. Другими словами, такие изменения ЭКГ, скорее всего, являются неблагоприятными прогностическими признаками, обусловленными кардиотоксичностью нейролептиков.

В целом, наиболее характерные изменения ЭКГ, связанные, на наш взгляд, с побочным кардиотоксическим действием антипсихотических препаратов, следующие:

щие: 1) различного рода аритмии — 68,7%, в том числе, синусовая тахикардия (31,9%) как один из наиболее ранних симптомов, а также экстрасистолы (7,7%); 2) удлинение электрической систолы желудочков (интервал QTc более 42 мс по Базетт) — 46,1%; 3) диффузные изменения миокарда — 30,6%; 4) нарушения проводимости — 25,8%, включая БПН, БЛН и БЛПВ (10,0%, 4,3% и 9,4%, соответственно).

Здесь целесообразно обсудить вопрос, не связаны ли выявленные изменения ЭКГ, кроме лечения, с другими факторами, такими как возраст пациентов, масса тела, сопутствующие сердечно-сосудистые и обменные заболевания. По этому поводу можно высказать следующие соображения: во-первых, как уже отмечалось, коэффициент определения R свидетельствует именно в пользу высказанной версии о зависимости выявленных нарушений ЭКГ от побочного кардиотоксического эффекта нейролептиков; во-вторых, заболевания, развивающиеся по мере увеличения возраста пациентов (ИБС, АГ, сахарный диабет) были исключены на секции; в-третьих, по данным протоколов вскрытий из 78 умерших 24 были с признаками выраженной кахексии, у 27 питание зафиксировано как пониженное, у 19 — удовлетворительное, и лишь у 8 — как умеренно повышенное. Таким образом, связывать изменения, выявленные на ЭКГ, с наличием сопутствующей патологии и увеличением массы тела нет оснований.

Что касается возраста отобранных для исследования лиц, то он у подавляющего большинства умерших был не столь уж велик (табл. 1). Кроме того, согласно данным литературы, возрастной фактор, хотя и накладывает, без сомнения, определённый отпечаток на картину ЭКГ и частоту тех или иных её показателей, но направленность и, главное, выраженность этих изменений заметно отличаются от полученных нами данных. Так, особенностями ЭКГ практически здоровых лиц пожилого возраста являются: правильный синусовый ритм, синусовая брадикардия, отклонение электрической оси сердца (ЭОС) влево, расширение и уплощение зубца Р, удлинение интервала PQ, уширение и снижение вольтажа комплекса QRS, уменьшение амплитуды зубца Т, удлинение интервала QT, экстрасистолия, блокады ножек пучка Гиса [19–21].

Интересны и такие сведения, также заметно отличающиеся от результатов нашего исследования. Так, частота БЛПВ у мужчин в возрасте от 30 до 64 лет составляет 3,1–6,4%, отклонение ЭОС влево у женщин 35–54 лет варьируется от 1,6% до 3,9% [22]. Частота гипертрофии левого желудочка у мужчин, согласно работе W. B. Kannel с соавт. [23], увеличивается от 0,65% в 40-летнем возрасте до 5,5% в 70-летнем.

Приведённые данные убеждают в том, что возрастные сдвиги ЭКГ далеки от тех изменений, которые

выявлены в нашем исследовании. Подобные примеры можно было бы продолжить, однако уже ясно, что определяющим моментом изменений ЭКГ на нашем материале является не возраст пациентов, а кардиотоксичность нейролептиков.

На нашем материале прослеживается тесная связь морфологического состояния миокарда на разных этапах антипсихотического лечения с отражёнными на ЭКГ функциональными нарушениями сердечной деятельности (табл. 4).

Более чем в половине изученных сочетаний морфофункциональных признаков (54,8%) коэффициенты корреляции (r) отражают очень сильную связь между изучаемыми показателями; в 45,2% связь сильная. При этом нарушения ритма, выявляемые на ЭКГ, показывают стойкую и сильно выраженную отрицательную корреляцию со всеми морфометрическими параметрами миокарда, изменяющимися под воздействием нейролептиков. Средний r нарушений ритма со всеми суммарно морфологическими изменениями составляет $-0,96$.

Большинство остальных изученных параметров ЭКГ положительно, но в различной степени коррелирует с миокардиальными изменениями. Средний r колеблется в пределах $0,82-0,97$.

Наиболее информативными признаками на ЭКГ выступают гипертрофия левого желудочка и диффузные изменения миокарда. Несколько уступают им перегрузка правых отделов и удлинение интервала QTc. Тем не менее, последний параметр (интервал QTc) является одним из наиболее значимых и демонстративных в анализе динамики ЭКГ при описываемой сердечной патологии. Кроме того, интервал QTc — это количественный, а значит, более объективный показатель, использование которого отвечает требованиям современной доказательной медицины [24].

Ограничения исследования

С учетом дизайна исследования существенное влияние на интерпретацию результатов исследования оказывают отсутствие анализа заболеваний, приведших к смерти пациентов, и сопутствующей патологии; электрокардиографические данные могут существенно отличаться у разных возрастных групп, вне зависимости от характера лечения, что, с учетом малой выборки, оказывает существенное влияние на определение корреляционных связей между некоторыми группами; некоторые данные морфометрических исследований (отек интерстиция, индекс Керногана, дистрофические изменения кардиомиоцитов, удельный объем соединительной ткани) могут быть отражением предсмертных изменений в миокарде, характеризующих острую сердечную недостаточность, или отражением сопутствующих заболеваний.

Заключение

Таким образом, морфометрическое исследование миокарда выявило его глубокие тканевые изменения дистрофически-дегенеративного, атрофического и склеротического характера, прослеженные по ходу психотропной терапии шизофрении.

Функциональным отражением прогрессирующей сердечной патологии, развивающейся вследствие кардиотоксического действия антипсихотических препаратов, являются такие изменения ЭКГ, как: нарушения ритма, удлинение интервала QTc, диффузные мышечные изменения, нарушения проводимости. При этом прослеживается тесная связь морфологического состояния миокарда на разных этапах антипсихотической

терапии с отраженными на ЭКГ функциональными нарушениями сердечной деятельности.

Знание особенностей и динамики изменений ЭКГ, возникающих вследствие кардиотоксичности нейролептиков, несомненно, должно способствовать ранней диагностике, проведению вторичной профилактики и своевременному корригирующему лечению развивающейся патологии сердца, обусловленной побочным кардиотоксическим эффектом нейролептических препаратов.

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

Литература

1. Volkov VP. Cardiotoxicity phenothiazine neuroleptics (review). *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya* 2010; 12(2): 41–5. Russian (Волков В.П. Кардиотоксичность фенотиазиновых нейролептиков (обзор литературы). *Психиатрия и Психофармакотерапия* 2010; 12(2): 41–5).
2. Drobizhev MYu. Cardiac problems of tolerability and safety of antipsychotic. *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya* 2004; 6(2): 13–7. Russian (Дробижев М.Ю. Кардиологические проблемы переносимости и безопасности нейролептика. *Психиатрия и Психофармакотерапия* 2004; 6(2): 13–7).
3. Limankina IN. Electrocardiographic phenomena in psychiatric practice. St. Petersburg: Inkart; 2009. Russian (Лиманкина И.Н. Электрокардиографические феномены в психиатрической практике. СПб.: Инкарт; 2009).
4. Buckley NA, Sanders P. Cardiovascular adverse effects of antipsychotic drugs. *Drug Saf.*
5. Coulter DM, Bate A, Meyboom RHB et al. Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *Br Med J* 2001; 32:1207–9.
6. Volkov VP. Phenothiazine-induced dilatation cardiomyopathy: selected aspects of clinical course and morphology. *Klin Med (Mosk)* 2009; 87(8): 13–6. Russian (Волков В.П. Фенотиазиновая дилатационная кардиомиопатия: некоторые аспекты клиники и морфологии. *Клиническая Медицина* 2009; 87(8): 13–6).
7. Volkov VP. Peculiarities of ECG in patients with phenothiazine-induced cardiomyopathy. *Klin Med (Mosk)* 2011; 89(4): 27–30. Russian (Волков В.П. Особенности электрокардиограммы при фенотиазиновой кардиомиопатии. *Клиническая медицина* 2011; 89(4): 27–30).
8. Gurevich MA. Noncoronary myocardial diseases in the practice of cardiology. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha* 2005; 4(4): 30–35. Russian (Гуревич М.А. Некоронарогенные заболевания миокарда в практической кардиологии. *Справочник Поликлинического Врача* 2005; 4(4): 30–35).
9. de Luna AB. Clinical Electrocardiography: A Textbook. 4th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012.
10. Orlov VN. Guidelines for electrocardiography. Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo; 1997. Russian (Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. М.: МИА; 1997).
11. Shumakov VI, Khubutiya MSh, Il'inskiy IM. Dilated cardiomyopathy. Tver: Triada; 2003. Russian (Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Ильинский И.М. Дилатационная кардиомиопатия. Тверь: Триада; 2003).
12. Volkov VP. The role of neuroleptics fenotiazinovyh in the development of the syndrome of dilated cardiomyopathy. *Verkhnevolzhskiy Meditsinskiy Zhurnal* 2008; 7(4): 13–7. Russian (Волков В.П. К вопросу о роли фенотиазиновых нейролептиков в развитии синдрома дилатационной кардиомиопатии. *Верхневолжский Медицинский Журнал* 2008; 7(4): 13–7).
13. Volkov VP, Ryabova MN. Dilated cardiomyopathy as a complication of drug therapy. *Verkhnevolzhskiy Meditsinskiy Zhurnal* 2007; 5(3–4): 13–7. Russian (Волков В.П., Рябова М.Н. Дилатационная кардиомиопатия как осложнение лекарственной терапии. *Верхневолжский медицинский журнал* 2007; 5(3–4): 13–7).
14. Avtandilov GG. Medical morphometry. Moscow: Meditsina; 1990. Russian (Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина; 1990).
15. Gutsol AA, Kondrat'ev BYu. Practical morphometry of organs and tissues. Tomsk: Tomskiy Universitet; 1988. Russian (Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск: Томский Университет; 1988).
16. Kazakov VA., Gutor S.S., Sukhodolo I.V. et al. The correlation relationship of myocardial histomorphometric indices of various parts of the heart in health and chronic heart failure. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny* 2009; (3): 43–48. Russian (Казаков В.А., Гутор С.С., Суходоло И.В. и др. Корреляционные взаимосвязи гистоморфометрических показателей миокарда различных отделов сердца в норме и при хронической сердечной недостаточности. *Бюллетень Сибирской Медицины* 2009; (3): 43–48).
17. Sepetiev DA. Statistical methods in scientific and medical research. Moscow: Meditsina; 1968. Russian (Сепетиев Д.А. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. М.: Медицина; 1968).
18. Nepomnyashchikh LM. Morphogenesis of the most important pathological processes in the heart. Novosibirsk: Nauka; 1991. Russian (Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. Новосибирск: Наука; 1991).
19. Prokop'eva SN, Movchan LA, Iskhakova GG, Rozentsveyg AK. Features of electrocardiographic diagnosis in patients of older age groups. *Prakticheskaya Meditsina* 2008; 28: 21–29. Russian (Прокопьева С.Н., Мовчан Л.А., Исакова Г.Г., Розенцвейг А.К. Особенности электрокардиографической диагностики у лиц старших возрастных групп. *Практическая Медицина* 2008; 28: 21–29).
20. Jones J, Sroduiski ZM, Romisher S. The aging electrocardiogram. *Am J Emerg Med* 1990; 8(3): 240–51.
21. Khane RS, Surdi AD, Bhatkar RS. Changes in ECG pattern with advancing age. *J Bas Clin Physiol Pharmacol* 2011; 22(4): 97–101.
22. De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M. Prevalence of ECG findings in large population based samples of men and women. *Heart* 2000; 84: 625–33.
23. Kannel WB, Gordon T, Offutt D. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram: prevalence, incidence, and mortality in the Framingham study. *Ann Intern Med* 1969; 71: 89–105.
24. Klyushin DA, Petunin Yul. Evidence-based medicine. Application of statistical methods. Moscow: Diaklektika; 2008. Russian (Клюшин Д.А., Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. М.: Диалектика; 2008).

Поступила: 19.01.2012

Принята в печать: 11.05.2012

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПИПОФЕЗИНА, ТИАНЕПТИНА И ХЛОПРОТИКСЕНА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО НЕРАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.В. Глущенко^{1,2*}

¹ Институт медицинского образования, Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого. 173020, Великий Новгород, ул. Державина, 6

² Новгородский областной психоневрологический диспансер. 173020, Великий Новгород, ул. Парковая, 13

Сравнительная эффективность пипофезина, тianeптина и хлорпротиксена у пациентов с синдромом дефицита внимания и артериальной гипертензией: результаты открытого нерандомизированного исследования

В.В. Глущенко^{1,2*}

¹ Институт медицинского образования, Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого. 173020, Великий Новгород, ул. Державина, 6

² Новгородский областной психоневрологический диспансер. 173020, Великий Новгород, ул. Парковая, 13

Цель. Оценить влияние пипофезина, тianeптина и хлорпротиксена на уровень АД и нейрофизиологические показатели у пациентов с синдромом дефицита внимания с гипер-активностью (СДВГ) и артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование включено 58 юношей с СДВГ и АГ. Пациенты были распределены в 3 группы лечения: группа 1 (n=19) получала пипофезин 50 мг/сут., группа 2 (n=20) — тianeптин 25 мг/сут., группа 3 (n=19) — хлорпротиксен 50 мг/сут.

Оценку клинко-психопатологических и нейрофизиологических показателей проводили исходно и через 4 нед лечения. Проводили самоконтроль АД, анализ тяжести расстройства по шкале краткой психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale), электроэнцефалографию (ЭЭГ).

Результаты. Отмечена положительная динамика дисрегуляторно-моторной гиперактивности, субъективно-когнитивного и эмоционально-вегетативного компонентов СДВГ. Выявлена положительная динамика нейрофизиологических показателей (увеличение индекса частот ЭЭГ) в группах 1 и 2 ($0,37 \pm 0,05$ до $0,54 \pm 0,07$ и $0,38 \pm 0,06$ до $0,50 \pm 0,05$, соответственно; в обоих случаях $p < 0,05$). Изучаемые препараты не оказали значимого влияния на уровень АД во всех группах ($p > 0,05$).

Заключение. Применение исследуемых препаратов в течение 4 нед у подростков с СДВГ и АГ не оказало значимого влияния на уровень АД, при этом отмечен более выраженный эффект пипофезина и тianeптина по сравнению с хлорпротиксеном на клинко-психопатологическую динамику и нейрофизиологические показатели СДВГ.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания с гиперактивностью, артериальная гипертензия, электроэнцефалография.

РФК 2012;8(3):447–452

Comparative effectiveness pipofezine, tianeptine and chlorprothixene in patients with attention deficit disorder, and hypertension: an open non-randomized study

V.V. Glushchenko^{1,2*}

¹Institute of Medical Education, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University. Derzhavina ul. 6, Veliky Novgorod, 173020, Russia

²Novgorod Regional psychoneurologic dispensary. Parkovaya ul. 13, Veliky Novgorod, 173020, Russia

Aim. To evaluate the influence of pipofezine, tianeptine and chlorprothixene on blood pressure (BP) level and neuropsychological performance in patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and arterial hypertension (HT).

Material and methods. Young males with ADHD and HT (n=58) were included into the study. Patients were split into three treatment groups: group 1 (n=19) received pipofezine 50 mg/day, group 2 (n=20) — tianeptine 25 mg/day, group 3 (n=19) — chlorprothixene 50 mg/day. Clinicopsychopathologic and neurophysiological findings were evaluated at baseline and after 4 weeks of treatment. BP self-monitoring, analysis of psychiatric disorders severity with Brief Psychiatric Rating Scale, electroencephalography (EEG) were performed.

Results. The positive dynamics of disregulatory-motor hyperactivity, subjective-cognitive and emotional-vegetative components of ADHD was observed. The positive dynamics of neurophysiological parameters (increase in EEG frequencies index) in groups 1 and 2 (from $0,37 \pm 0,05$ to $0,54 \pm 0,07$ and $0,38 \pm 0,06$ to $0,50 \pm 0,05$, respectively, $p < 0,05$ for both) was also found. There were no significant effects of the study drugs on BP levels in patients of all groups ($p > 0,05$).

Conclusion. Four-week usage of the study drugs in adolescents with ADHD and HT had no significant effect on BP levels. Pipofezine and tianeptine showed more pronounced improvement of clinicopsychiatric and neuropsychological performance in comparison with chlorprothixene in patients with ADHD.

Key words: attention deficit hyperactivity disorder, arterial hypertension, electroencephalography.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(3):447–452

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

Диапазон исследований, доказывающих патофизиологическую связь между психическими расстройствами и сердечно-сосудистыми заболеваниями охватывает разные аспекты методологии диагностического и лечебного процесса. Так, на XX Европейском конгрессе по нейропсихофармакологии (ЕСNP) доложено, что когнитивный профиль, выявленный и измеренный на ранних этапах артериальной гипертензии (АГ), яв-

ляется важным прогностическим маркером долгосрочного прогноза [1]. В другом сообщении отмечено, что ген ангиотензинпревращающего фермента, связанный с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ассоциирован с аффективными расстройствами, а также, что предиктором низкой вероятности купирования острого коронарного синдрома является депрессия, развивающаяся задолго до его возникновения [1].

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) — это полиморфный психопатологический клинический синдром, который классифицируется в разделе эмоциональных и поведенческих расстройств, обычно начинающийся в детском и подростковом воз-

Сведения об авторах:

Глущенко Вита Валентиновна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, неврологии и психиатрии ИМО НовГУ; врач-психиатр Новгородского областного психоневрологического диспансера

расте, но сохраняющийся на протяжении жизни. Главным проявлением СДВГ является нарушение способности контролировать и регулировать свое поведение. Современные исследования по этиологии синдрома указывают на комбинированный характер и воздействие нескольких факторов, влияющих друг на друга, среди которых: генетически обусловленная дисфункция нейротрансмиттерных систем дофамина и норадреналина; генома рецепторов D4, D2 с дефицитом подкрепления и/или увеличение тормозного влияния ГАМК [2]; энцефалопатическая дисфункция при уменьшении объема и активности лобных долей; уменьшение кровотока по типу «обкрадывания» [3]; дизонтогенетическая нейромедиаторная дисфункция «ингибирования поведения» (контроля и «гашения») в системе лимбико-гипокампального комплекса лобных долей; норадреналина в ретикулярной формации, серотонина в лимбической системе; дисфункция катехоламинергических систем [4]. Патофизиология СДВГ является неясной на фоне существования соперничающих теорий, однако, научно доказана значимость нарушения интегративной функции мозговых систем, сопровождающих поведение. При этом, мишенью сдерживающих влияний лобной коры считают медиаторную симпатoadреналовую систему, при активации которой развивается СДВГ и/или АГ [3]. Многофакторный подход к патогенезу как синдрома гиперактивности, так и АГ, предполагает, что на фоне генетической предрасположенности спонтанно или вследствие воздействия экзогенных, в том числе, соматогенных факторов, формируются нейромедиаторные нарушения. Когнитивная составляющая СДВГ предполагает эмоционально-вегетативное обеспечение субъективных переживаний и психической активности, а общее звено в патофизиологии синдрома дефицита внимания и АГ ассоциировано с медиаторной симпатoadреналовой системой. Терапевтические достижения последних лет внесли определенные изменения в перечень показаний для применения антидепрессантов, которые начали использоваться при психосоматических нарушениях; разнообразных болевых синдромах (мигреди, кардиалгии, радикулитные боли); вегетодизэнцефальных кризах; гиперкинетических нарушениях (синдром дефицита внимания), что связано с поливалентностью их биологического действия [5]. Длительность и непрерывность терапии с учетом полиморфизма триггерных факторов (нозогенных, соматогенных, социальных) предлагается не менее 3 мес.

По данным Российских популяционных исследований АГ у подростков наблюдается с частотой до 18%. При начале АГ в подростковом возрасте в 17–26% случаев она приобретает прогрессирующее течение с формированием гипертонической болезни. На ранних этапах подобную АГ терапевты рассматривают в рам-

ках нейроциркуляторной астении по гипертоническому типу; невропатологи расценивают ее как признак минимальной мозговой дисфункции [6]. По данным для населения США, среди особенностей личности пациентов с артериальной гипертензией синдром дефицита внимания встречается у четверти пациентов. Кроме того, при обнаружении АГ у лиц моложе 20 лет отмечают рефрактерность к проводимой терапии, особенно при сочетании АГ с невропатической конституцией, т.е. у лиц с соматовегетативной неполноценностью или психосоматической реакцией на фоне характерологической девиации с дефицитом внимания и самоконтроля [7]. В психосоматической медицине изучение проблемы коморбидности психопатологических и кардиологических заболеваний, прежде всего, направлено на разработку адекватных методов терапии [8]. Так, для лечения СДВГ используются препараты всех основных классов психотропных соединений, но в основном — психостимуляторы и нейролептики. Сочетание СДВГ с АГ требует эффективных средств по оптимальному балансу клинко-психопатологической динамики и по элективности воздействия.

Цель исследования: оценить влияние пипофезина, тианептина и хлорпротексена на уровень АД и нейрофизиологические показатели у пациентов с синдромом дефицита внимания и АГ.

Материал и методы

В исследование включались юноши, которые обратились к психиатру Новгородского областного психоневрологического диспансера по направлению терапевта поликлиники, где наблюдались по поводу первичной артериальной гипертензии 1 степени более 1 года, лечение АГ у которых не проводилось.

Критерии включения: информированное согласие на участие в исследовании; первичная артериальная гипертензия 1 степени с длительностью не менее одного года по данным амбулаторной карты поликлиники. Информированное согласие на обследование получено письменно в соответствии со ст. 4 Закона о психиатрической помощи РФ [9]. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

Анамнестически-биографический анализ отражал тактику терапевтических мероприятий в направлении расширения диагностического этапа до проведения антигипертензивного лечения. В клинической картине в этот период выявлялась фаза нестабильного (изменчивого день ото дня) повышения АД, что служило критерием включения в группу испытуемых. Пациенты, получающие антигипертензивную терапию, исключались из эксперимента. Диагноз СДВГ устанавливался по критериям международной классификации болезней (МКБ-10) и соответствовал F90.1 раздела «Эмоциональные расстройства и расстройства пове-

дения» класса V (психические и поведенческие расстройства) [9].

Пациенты были распределены в 3 группы: группа 1 (n=19) получала пипофезин 50 мг в 2 приема в сутки (Азафен; Макиз-Фарма, Россия), группа 2 (n=20) — тианептин 25 мг в 2 приема в сутки (Коаксил; Сервье, Франция), группа 3 (n=19) — хлорпротиксен 50 мг в сутки (Хлорпротиксен; Лечива, Чехия).

Клинико-психопатологические и нейрофизиологические показатели пациентов с СДВГ и АГ изучались при первом и повторном визите через 1 мес лечения средними терапевтическими дозами психотропных препаратов, рекомендуемыми для амбулаторных пациентов, в виде монотерапии [9]. Поиск фармакологических композиций со сбалансированным действием на разные компоненты СДВГ остановился на группе препаратов, которые, оказывая влияние на медиаторные процессы организма, упорядочивали систему психического регулирования. Выбор препаратов диктовался известным фактом благоприятного влияния на синдром дефицита внимания с гиперактивностью седативных нейролептиков (в нашем исследовании — хлорпротиксена) и активирующих антидепрессантов (пипофезин и тианептин) для организации поведения у пациентов с АГ [9]. Психотерапевтическая назначалась в соответствии с ведомственным приказом МЗ РФ «Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств» №311 — в виде монотерапии [9].

Контроль уровня артериального давления (АД) осуществлялся в домашних условиях самостоятельно, путем ежедневного утреннего измерения с регистрацией результатов в дневнике и двукратного офисного измерения на момент первого и повторного визита.

Клинико-психопатологическое обследование включало анализ тяжести расстройства по шкале краткой психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale — BPRS) с ранжированием симптомов по степени выраженности от 0 (отсутствие) до 5 (тяжелые проявления) баллов, аналогично оценивалось клиническое впечатление (улучшение) от приема препарата [10].

Дополнительно проводилась электроэнцефалография (ЭЭГ) с помощью аппарата «MBN-Нейрокартограф» с записью по 20 каналам с выделенным ЭКГ каналом (эпоха анализа 40 мин) до и после фармакотерапии. Запись ЭЭГ обрабатывалась компьютерной программой, разработанной фирмой «МБН» (Россия) методом спектрального анализа с подсчетом индексов основных ритмов электроэнцефалограммы [11]. Обследование пациентов проводилось исходно и через 4 нед приема изучаемых препаратов.

Для обработки результатов использовалась статистический расчет средней арифметической величины с подсчетом достоверности показателей и разности показателей. Достоверности показателей и разности по-

казателей оценивалась по таблице Стьюдента для малой выборки с указанием риска ошибки [12].

Результаты

Всего пролечено 58 юношей 17-19 лет, из них учащихся колледжа — 26, студентов университета — 23, школьников — 9. По характеру жалоб проблемы социализации в учебных заведениях из-за конфликтного взаимодействия со сверстниками и педагогами были у всех обследуемых подростков, так же, как и когнитивные трудности, включающие ограничение в сосредоточении и удержании внимания. Дополнительно пациенты отмечали у себя эмоционально-вегетативную лабильность. АГ выставлялась на основании повышения систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и диастолического (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст.; колебания АД фиксировались как кратковременные, связанные с уровнем активности в повседневной деятельности, сопряженные с психоэмоциональным напряжением в учебной деятельности, в том числе — с избыточной информационной перегрузкой. В результате АГ подростков расценивалась как гипермобилизационное состояние, сочетающееся с высокой степенью активности симпатической нервной системы, что определило тактику терапевтических мероприятий в направлении расширения диагностического этапа до проведения лечения. В клинической картине в этот период выявлялась фаза нестабильного (изменчивого день ото дня) повышения АД. Традиционный психопатологический анализ тяжести психического расстройства по шкале общего клинического впечатления у пациентов с СДВГ и данным типом АГ выявил преобладание нарушений в регуляции поведения ($3,23 \pm 0,06$) по сравнению с субъективно-когнитивным ($2,94 \pm 0,06$; $p < 0,05$) и эмоционально-вегетативным ($1,94 \pm 0,08$; $p < 0,05$) компонентами. Нарушения в регуляции поведения (наблюдаемая моторная гиперактивность) расценивались как умеренно выраженные, к ним были отнесены такие признаки, как: суетливые движения руками, ногами; непоседливость; многоречивость; постоянная подвижность; нарушение последовательности движений (дискоординация равновесия и мимики); дисфункция зрительно-пространственной координации движений. Субъективно-когнитивный синдром оценен как умеренный, к нему были отнесены жалобы на трудности сосредоточения; снижение работоспособности; «ощущение усталости». Объективно фиксировались внешние проявления несосредоточенности на обращенную речь; склонность отвечать не задумываясь, не выслушав вопроса до конца; нетерпеливость; легкая отвлекаемость на посторонние стимулы. Эмоционально-вегетативные нарушения расценивались как легкие. Эмоциональная нестабильность проявлялась в анамнезе эпизодами обиды и негодования; кратко-

временными психогенными реакциями в виде эмоциональной неустойчивости после сложных, эмоционально тяжелых случаев. Объективно к эмоциональной нестабильности было отнесено накопление эмоционального напряжения с дисфорическими элементами к 10–20 мин обследования; неустойчивый фон настроения; жалобы на ухудшение самочувствия при смене погоды (58,3%); на плохую переносимость холода, духоты (32,5%); ощущение нехватки воздуха (5,4%), жалобы на редкие эпизоды пульсирующей головной боли (3,8%). Через 1 мес терапии все пациенты отметили улучшение самочувствия с разной характеристикой состояния. Так, при монотерапии тianeптинa пациенты отмечали улучшение работоспособности, улучшение настроения, улучшение коммуникативной функции. Клинически сохранялась мотивационная неустойчивость, произвольность волевых усилий, отмечалось некоторая непоследовательность мышления. На фоне приема пипофезина пациенты отмечали уменьшение эмоционального напряжения и беспокойства. При приеме хлорпротиксена пациенты фиксировали уменьшение беспокойства и импульсивности, но с явным замедлением мышления и снижением побуждений к действиям, сохранялись жалобы на трудности сосредоточения. В подгруппах пациентов, принимавших антидепрессанты, получена положительная динамика по шкале общего клинического впечатления на момент повторного визита по шкале тяжести состояния по отношению к показателям до лечения (табл. 1).

Значимой разницы по динамике тяжести компонентов СДВГ между группами на фоне лечения не получено. Динамический контроль за показателями АД (табл. 2) на фоне психофармакотерапии показал стабильность АД в диапазоне 120–130/80–70 мм рт.ст. во всех группах без значимой разницы между ними (по данным ежедневного домашнего самоконтроля).

Как видно из табл. 2, достоверного изменения показателей артериального давления не получено, но тенденция к снижению показателей АД отмечается во всех подгруппах.

При электроэнцефалографическом обследовании на момент первого визита в спектрограмме пациентов зафиксирован низкий индекс мощности высокочастотной активности, что расценивалось как акцентуация активности филогенетически древних лимбических структур на фоне снижения функционального состояния корковых структур лобных долей головного мозга [13]. По данным спектрального анализа показателей ЭЭГ до лечения в группе пациентов отмечался двухмодальный альфа-ритм частотой 10–11 Гц с усилением мощности спектра альфа-ритма в лобно-центральных отведениях (до $20,02 \pm 1,93$) относительно среднего фонового показателя альфа-ритма других областей (до $14,77 \pm 1,92$; $p < 0,05$). При исследовании специфических особенностей реактивности альфа-ритма при фотостимуляции выявлено снижение показателя результирующей мощности ритмов, т.е. привлечение внимания к фотостимулам привело к парадоксальной активации, что расценивалось как снижение функциональ-

Таблица 1. Динамика изменения тяжести компонентов СДВГ в баллах

Компоненты СДВГ	Пипофезин (n=19)		Тианептин (n=20)		Хлорпротиксен (n=19)	
	Исходно	Через 4 нед	Исходно	Через 4 нед	Исходно	Через 4 нед
Поведенческий	3,56±0,09	2,43±0,09*	3,61±0,12	2,98±0,12*	3,58±0,12	2,95±0,12*
Субъективно-когнитивный	2,89±0,15	0,77±0,15*	2,97±0,18	0,73±0,18*	2,93±0,18	3,64±0,12*
Эмоциональный	1,98±0,18	1,23±0,18*	1,97±0,24	1,08±0,24*	1,93±0,24	1,82±0,18

* $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями

Таблица 2. Динамика уровня АД за время исследования

Компоненты СДВГ	Пипофезин (n=19)		Тианептин (n=20)		Хлорпротиксен (n=19)	
	Исходно	Через 4 нед	Исходно	Через 4 нед	Исходно	Через 4 нед
САД, мм рт.ст.	137,89±0,93	129,21±1,24	138,25±0,89	132,5±0,89	138,68±0,93	132,36±0,93
ДАД, мм рт.ст.	87,89±0,93	80,78±1,24	88,25±0,89	81,25±1,19	88,16±0,93	79,73±1,24

$p > 0,05$ для всех показателей по сравнению с исходным значением

Таблица 3. Динамика показателя индекса частот ЭЭГ за время исследования: бета+альфа; тета+ дельта

Компоненты СДВГ	Пипофезин (n=19)		Тианептин (n=20)		Хлорпротиксен (n=19)	
	Исходно	Через 4 нед	Исходно	Через 4 нед	Исходно	Через 4 нед
Индекс частот ЭЭГ	0,37±0,05	0,54±0,07*	0,38±0,06	0,50±0,05*	0,41±0,07	0,36±0,13

* $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением

ной подвижности корковых структур и регуляторных систем мозга. Кроме того, усвоение ритма проходило в диапазоне меньшем, чем мощность собственного ритма, а именно, с мощностью $6,87 \pm 0,02$ Гц против $9,78 \pm 0,04$ Гц фоновой записи ($p < 0,05$). При гипервентиляции на момент первого обследования фиксировались сенестопатические жалобы на 3 мин, исчезающие с отменой нагрузки. Через 4 нед на фоне терапии антидепрессантами отмечена синхронизация альфа-ритма с увеличением высокочастотного спектра в фоновой ЭЭГ, что имеет связь с тормозной нейромедиаторной системой [13]. Следует отметить, что синхронизация альфа-активности у пациентов, принимавших антидепрессанты, во временном интервале до 10 с записи проходила вспышками (на фоне и после гипервентиляции до 5 мин) с одновременной тахикардией по ЭКГ-каналу. На фоне лечения антидепрессантами изменение частотного индекса происходило в сторону высокочастотной бета-активности нормы. Спектральный анализ по представленности ритмов на ЭЭГ объективизировал картину повышения частоты и снижения амплитуды ритма в бета-диапазон на фоне приема антидепрессантов без достоверной разницы по препаратам. Так, усредненный индекс бета-ритма по фоновой записи составлял $0,53 \pm 0,02$, а на фоне приема антидепрессантов усредненный показатель бета-ритма возрос до $1,83 \pm 0,06$ со слабой степенью положительной корреляции между показателями ($r = 0,01$). Следует отметить нерегулярность бета-ритма по частоте в разных отведениях, что является следствием автономности и степени свободы отдельных нейронов. Автономность в работе позволяет повысить объем воспринимаемой и перерабатываемой информации благодаря гибкости и мобильности мозговых систем [13]. Улучшение нейрофизиологических показателей в группах, получавших терапию антидепрессантами, отражено в нормализации показателя индекса частот (табл. 3).

При гипервентиляции сенестопатические жалобы сохранялись при повторном визите только у пациентов подгруппы, принимавшей хлорпротиксен, при этом на ЭЭГ не фиксировалось синхронизации альфа-активности, что расценивалось как интактность механизмов восходящих активирующих влияний неспецифических стволовых структур на фоне гипервентиляционного синдрома при нейролептической терапии.

При исследовании специфических особенностей реактивности альфа-ритма при фотостимуляции снижение показателя результирующей мощности ритмов и сужение диапазона усвоения ритма сохранялось только в подгруппе пациентов, которые принимали хлорпротиксен. На фоне приема антидепрессантов реактивность на афферентные стимулы и частота усвоения ритма проходили в диапазоне мощности собственного фонового ритма.

Обсуждение

Анализ клинических и анамнестических данных у пациентов с СДВГ и АГ в рамках психосоматической концепции о физиологических коррелятах с поведенческими и эмоциональными нарушениями позволил оценить проблему социализации пациентов в учебных заведениях вследствие конфликтного взаимодействия со сверстниками и педагогами как значимую для формирования АГ. Так, Alexander отмечает, что изменения гипоталамо-адrenalовой оси с нарушениями симпатической вегетативной нервной системы являются механизмом, связывающим хронический стресс при социальной дезадаптации и АГ, которая формируется у предрасположенной личности, подавляющей и репрессирующей гнев [7]. Психосоматические аспекты формирования АГ включают чередование синдромов гиперактивности, сверхкомпенсации, соматизации на фоне эмоционального напряжения [7]. В нашем исследовании поведение, характеризующееся как «моторная гиперактивность», формировалось на фоне изменения нейрофизиологических показателей у пациентов с СДВГ и АГ за счет дисфункции системы лобно-лимбико-ретикулярного комплекса. В ряде исследований указывается, что гнев и враждебность можно отнести к тем компонентам, в которых заключено четкое различие между лицами, имеющими и не имеющими сердечно-сосудистые заболевания [7,8]. В нашем исследовании у подростков с АГ эмоциональные нарушения квалифицировались в критериях эмоционально-поведенческого психического расстройства — СДВГ (F90.1) и расценивались как эмоциональная возбудимость при академической дезадаптации (Z55.4). Данный факт дополняет исследования, указывающие на взаимосвязь между симпатическим типом регуляции сердечной деятельности и эмоциональными нарушениями [7]. Лечебная тактика психотропными средствами формировалась с учетом рекомендаций для соматических пациентов по элективному и щадящему воздействию [5,8]. Отмечена положительная клиническая и нейрофизиологическая динамика СДВГ через 4 нед фармакотерапии антидепрессантами с активирующим эффектом в спектре действия на примере применения пипофезина и тианептина без значимого влияния на АД, но с тенденцией к снижению как систолического, так и диастолического АД. Нормализация нейрофизиологических показателей уже через 4 нед терапии (по данным увеличения индекса частот за счет представленности бета-ритма) расценивалось как оптимизация баланса восходящих активирующих влияний неспецифических стволовых структур и корковых механизмов регуляции [11]. Активация лимбико-ретикулярного комплекса на фоне терапии антидепрессантами отражалась в синхронизации активности при гипервентиляции [11], активация лобно-гиппокам-

пальной системы регуляции отражалась в реактивности на афферентные стимулы [13]. Увеличение частоты усвоения ритмов на фоне терапии антидепрессантами отражало активацию функционального состояния неспецифических систем таламуса и ретикулярной формации, действие которых усиливает или ослабляет реакцию навязывания ритма [13]. Нейролептическая терапия привела к угнетению системы коркового торможения (по особенностям реакции усвоения фотостимулов) при низкой кортикальной возбудимости (замедление фоновой частоты на сенсорную нагрузку), что оценивается как поведение, несообразное подкреплению [14]. Полученные данные согласуются с исследованиями С.Н. Мосолова, который указывает, что на начальном этапе психотропное действие антидепрессантов не зависит от структуры психического расстройства, поэтому особенности клинического действия могут быть учтены только в индивидуальных спектрах [5]. При этом полиморфизм состояний, по данным автора, снижает терапевтический эффект антидепрессантов. Итак, верификация клинической динамики методом электроэнцефалографии с компьютерной поддержкой способствует дифференцированности и обоснованности заключения в оценке эффектов психофармакотерапии, что минимизирует ошибки интерпретации результатов объективных измерений. Выявленный факт изменения нейрофизиологических показателей дополняет исследования, доказывающие, что синдром гиперактивности при АГ — это «фактор ди-

стресса» [14], что приводит к предрасположенности СДВГ и АГ с интеракцией на фоне нейромедиаторных нарушений и нейрорецепторной дезинтеграции [7].

Расширение исследования предполагается в направлении анализа всего многообразия показателей диагностики на биологическом (дополнительно к нейрофизиологическому), психологическом и социальном уровнях.

Ограничения исследования

Результаты нашей работы необходимо интерпретировать с осторожностью и с учетом следующих ограничений: 1) исследование было нерандомизированным, 2) не проводился предварительный расчет необходимого объема выборки, 3) контроль уровня АД проводился пациентами самостоятельно, а не при помощи точного мониторирования АД.

Заключение

Применение исследуемых препаратов в течение 1 мес у подростков с СДВГ и АГ не оказало значимого влияния на уровень АД, при этом отмечено более эффективное влияние пипофезина и тианептина по сравнению с хлорпротиксеном на клинко-психопатологическую динамику и нейрофизиологические показатели СДВГ.

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

Литература

1. Dorozhenok I.Yu. XX European Congress of Neuropsychopharmacology. Psikhicheskie Rasstroystva v Obshchey Meditsine 2007; (4): 75–77. Russian (Дороженко И.Ю. XX Европейский конгресс по нейропсихиатрии. Психические Расстройства в Общей Медицине 2007; (4): 75–77).
2. Gillis JJ, Gilger JW, Pennington BF, DeFries JC. Attention deficit disorder in reading-disabled twins: evidence for a genetic etiology. J Abnorm Child Psychol 1992; 20(3): 303–15.
3. Cormier E. Attention deficit/hyperactivity disorder: a review and update. J Pediatr Nurs 2008; 23 (5): 345–357.
4. Barkley R. A. Attention deficit hyperactive disorder: A handbook for diagnosis and treatment. New York: Guilford Press; 1990.
5. Mosolov S.N. Clinical use of modern antidepressants. St. Petersburg: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 1995. Russian (Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.: Медицинское информационное агентство; 1995).
6. Muta'yan O.A. Hypertension and hypotension in children and adolescents. How. St. Petersburg: Nevskiy dialekt; 2002. Russian (Мутафьян О.А. Артериальная гипертензия и гипотензия у детей и подростков. Практическое руководство. СПб.: Невский диалект; 2002).
7. Shapiro PA. Heart Disease. In Levenson JL, ed. Textbook of Psychosomatic Medicine. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2005: 423–444.
8. Smulevich A.B., Syrkin A.L. Psychocardiology. Psikhicheskie Rasstroystva v Obshchey Meditsine 2007; (4): 4–9. Russian (Смуглевич А.Б., Сыркин А.Л. Психокardiология. Психические Расстройства в Общей Медицине 2007; (4): 4–9).
9. Krasnov V.N., Gurovich I.Ya., editors. Clinical Manual: Models of diagnosis and treatment of mental and behavioral disorders. Moscow: Moskovskiy NII psikiatrii Minzdrava Rossii; 1999. Russian (Краснов В.Н., Гурович И.Я., редакторы. Клиническое руководство: Модели диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств. М.: Московский НИИ психиатрии Минздрава России; 1999).
10. Overall JE, Pfefferbaum B. The Brief Psychiatric Rating Scale for Children. Psychopharmacol Bull 1982;18(2):10–6.
11. Ivanov L.B. Applied computer electroencephalography. Moscow: AOZT «Antidor»; 2000. Russian (Иванов Л.Б. Прикладная компьютерная электроэнцефалография. М.: АОЗТ «Антидор»; 2000).
12. Alekseeva L.A., Gusev O.A., Kochorova L.V. et al. Basic methods of statistical analysis (guidelines for students, medical residents and graduate students). St. Petersburg: Izdatel'stvo Gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. akad. I.P.Pavlova; 1997. Russian (Алексеева Л.А., Гусев О.А., Кочорова Л.В. и др. Основные методы статистического исследования (методические указания для студентов, клинических ординаторов и аспирантов). СПб.: Издательство Государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; 1997).
13. Gnezditskiy V.V. The inverse problem of EEG and Clinical Electroencephalography. Taganrog: TRTU; 2000. Russian (Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. Таганрог: ТРТУ; 2000).
14. Holstege G, Bandler R, Saper CB. The emotional motor system. Prog Brain Res 1996; 107:3–6.

Поступила: 05.08.2011

Принята в печать: 13.03.2012

РИВАРОКСАБАН В ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

М. Ю. Гиляров*

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

Ривароксабан в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

М. Ю. Гиляров*

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

Освещены возможности анти тромботической терапии при фибрилляции предсердий. Наряду с традиционными препаратами (ацетилсалициловая кислота, варфарин) отдельно представлены альтернативные анти тромботические средства, в частности, ривароксабан. Эффективность и безопасность ривароксабана рассматривается на основе результатов исследования ROCKET-AF.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, анти тромботическая терапия, ривароксабан.

РФК 2012;8(3):453-456

Rivaroxaban in the prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation

М. Yu. Gilyarov*

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

The possibilities of antithrombotic therapy in atrial fibrillation are highlighted. The alternative antithrombotic agents, including rivaroxaban presented along with the traditional drugs (acetylsalicylic acid, warfarin). Efficacy and safety of rivaroxaban is considered on the basis of the results of the ROCKET-AF study.

Key words: atrial fibrillation, antithrombotic therapy, rivaroxaban.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(3):453-456

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

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений ритма сердца. Хотя ФП, как правило, не представляет непосредственной угрозы для жизни пациента, тем не менее, она может вызывать ряд осложнений, приводящих к инвалидизации и даже смерти. Наибольшее значение среди этих осложнений имеют тромбоэмболии в сосуды большого круга кровообращения и, в особенности, ишемический инсульт, который во многих случаях ведет к стойкой утрате трудоспособности и способности к самообслуживанию, а зачастую — и к смерти пациента. У пациентов с ФП до 75% инсультов имеют кардиоэмболическое происхождение. По данным многочисленных исследований ФП существенно (до 7 раз) повышает риск развития инсульта, при этом не имеет значения, какая форма (пароксизмальная, постоянная или персистирующая) ФП имеется у пациента [1–3].

Ацетилсалициловая кислота и варфарин

Риск развития инсульта у пациентов с ФП может быть значительно снижен с помощью назначения анти тромботических препаратов. Так как в механизмах

тромбообразования в ушке левого предсердия ключевая роль отводится гуморальному звену гемостаза, наиболее эффективными в отношении профилактики тромбоэмболических осложнений являются антикоагулянты. Препараты, влияющие на тромбоцитарное звено гемостаза, недостаточно эффективно снижают риск развития инсультов при ФП.

По данным мета-анализа Hart R. G. [4] ацетилсалициловая кислота (АСК) недостоверно снижает риск развития инсульта по сравнению с плацебо, в то время как варфарин на 64% эффективнее, чем плацебо и на 38% эффективнее, чем АСК снижает риск развития инсульта у пациентов с ФП. По данным анализа Olesen J. B. с соавт. [5] общая клиническая эффективность АСК (соотношение количества предупрежденных ислемических и случившихся геморрагических инсультов) не отличается от нуля у пациентов с ФП, как с низким, так и с высоким риском развития инсульта, в отличие от варфарина, который демонстрирует достоверную общую клиническую эффективность у пациентов с высоким риском развития инсульта. Варфарин превосходит по своей эффективности (на 40%) и сочетание клопидогрела и АСК по данным исследования ACTIVE-W [6].

Хотя терапия варфарином высокоэффективна, тем не менее, ряд особенностей фармакодинамики и фармакокинетики препарата существенно осложняют его практическое применение. На величину эффектив-

Сведения об авторе:

Гиляров Михаил Юрьевич — к.м.н., доцент кафедры профилактической и неотложной кардиологии факультета последипломного профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ной дозы варфарина влияют многие факторы: особенности диеты, сопутствующая лекарственная терапия (статины, амиодарон, противогрибковые и противомикробные препараты), заболевания печени и почек, раса. Кроме того, чувствительность к варфарину сильно зависит от генетических особенностей пациента. На метаболизм варфарина существенное влияние оказывает носительство полиморфизмов в гене цитохрома и гене, кодирующем эпоксид-редуктазу витамина К (VKORC-1). Так, по данным наших исследований, величина поддерживающей дозы варфарина у обладателей «дикого» генотипа гена CYP2C9 была в 1,3 раза выше, чем при генотипе СТ R144T, в 1,4 раза выше, чем при генотипе AC I359L и в 1,6 раза выше, чем у носителей обеих мутаций [7]. Носителям гетерозиготной мутации AG в гене VKORC-1 требовалась доза варфарина в 1,4 раза меньшая, а гомозиготной мутации AA — в 1,5 раза меньшая, чем обладателям «дикого» генотипа GG [8].

Из-за этих особенностей эффективная и безопасная терапия варфарином и другими антагонистами витамина К (ABK) возможна только при тщательном контроле степени антикоагуляции с помощью определения уровня международного нормализованного отношения (МНО). У большинства пациентов границы целевого уровня МНО должны находиться в достаточно узком диапазоне — от 2,0 до 3,0. Время нахождения МНО в целевых рамках сильно влияет на эффективность варфарина. Так в уже упоминавшемся исследовании ACTIVE-W варфарин был эффективнее комбинации АСК+клопидогрел только у тех пациентов, у которых МНО находилось в целевом диапазоне более 65 % времени [6].

Поддержание оптимальных значений МНО в амбулаторных условиях является сложной проблемой даже в тех случаях, когда больные, получающие варфарин, находятся под наблюдением врачей в специальных клиниках или при проведении многоцентровых рандомизированных исследований. J. Cleland с соавт. [9] при анализе результатов семи рандомизированных исследований обратили внимание на то, что у больных с ФП примерно в 1/3 случаев интенсивность антикоагулянтной терапии, судя по величине протромбинового индекса или МНО, была ниже целевой, а у 5–15 % — выше. E. Hylek с соавт. [10] определили, что среди больных с неклапанной ФП, которые наблюдались в специальных клиниках, значения МНО были субтерапевтическими (<2,0) в 48 % случаев, превышали терапевтический уровень — в 18 % случаев. Лишь в 34 % случаев значения МНО находились в терапевтических пределах (от 2,0 до 3,0).

Между тем, в эффективной антикоагулянтной терапии нуждается все большее число пациентов. С введением в 2010 г. новой шкалы оценки риска развития

инсульта у пациентов с ФП CHA₂DS₂-VASc [11] показания к назначению пероральных антикоагулянтов существенно расширились, и варфарин и другие ABK уже перестали отвечать требованиям современности.

Альтернативные антитромботические средства

Трудности проведения антитромботической терапии ABK заставили исследователей во многих странах искать альтернативы этим препаратам, которые бы обладали стабильной фармакокинетикой и фармакодинамикой и не требовали контроля степени антикоагуляции. Одной из таких альтернатив стал ривароксабан, пероральный прямой ингибитор Ха фактора. Ривароксабан является прямым обратимым конкурентным ингибитором как свободного, так и связанного X активированного фактора свертывания крови — протеазы, активирующей тромбин. Ривароксабан обладает высокой биодоступностью — около 80 %. Максимум концентрации препарата в плазме развивается через 3–4 ч после приема, а период полувыведения составляет 7–11 ч. У препарата наблюдается отчетливый дозозависимый эффект. Фармакодинамика ривароксабана мало зависит от пола, возраста и веса пациента, прием пищи также не влияет на фармакокинетику препарата, потенциал межлекарственных взаимодействий также не велик.

Ривароксабан на 2/3 метаболизируется в печени, метаболиты в равных пропорциях выделяются через почки и через кишечник. Еще 1/3 выделяется почками в неизменном виде. Предсказуемая фармакокинетика и фармакодинамика ривароксабана делает ненужным регулярный мониторинг уровня антикоагуляции, в отличие от варфарина.

Эффективность и безопасность ривароксабана по сравнению с варфарином была оценена в исследовании ROCKET-AF [12]. Исходно исследование было запланировано по своей мощности таким образом, чтобы показать, что ривароксабан не менее эффективен и безопасен, чем варфарин (исходно ривароксабан имеет преимущество перед варфарином в отсутствии необходимости контроля уровня коагуляции). В этом исследовании участвовали 1 178 центров из 45 стран. Всего было включено 14 264 пациента. В протокол включались пациенты с ФП, имевшие 2 и более баллов по шкале CHADS₂. В соответствии с протоколом, доля пациентов, не имевших инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе или имевших только 2 балла по шкале CHADS₂, была ограничена 10 % от всей включенной популяции.

Пациентам назначался ривароксабан слепым методом в дозе 20 мг/сутки однократно (15 мг/сутки у лиц с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин) или варфарин под контролем МНО. Для сохранения закрытости исследования использовался специальный прибор с за-

Таблица 1. Первичные конечные точки (инсульт или системная эмболия) в исследовании ROCKET-AF [по 12]

Исследуемая популяция	Частота событий, п/100 пациенто-лет		Отношение рисков, (95% ДИ)	р	
	Ривароксабан	Варфарин		Не хуже	Лучше
Пациенты, получившие лечение согласно протоколу	1,7	2,2	0,79 (0,66–0,96)	<0,001	
Пациенты, рандомизированные согласно намеченному лечению (intention-to-treat)	2,1	2,4	0,88 (0,75–1,03)	<0,001	
в процессе лечения	1,7	2,2	0,79 (0,66–0,96)		0,02
после отмены лечения	4,7	4,3	1,10 (0,79–1,52)		0,58
ДИ – доверительный интервал					

Таблица 2. Частота кровотечений в исследовании ROCKET-AF [по 12]

Тип кровотечения	Ривароксабан, п/100 пациенто-лет	Варфарин, п/100 пациенто-лет	Отношение рисков, (95% ДИ)	р
Большие и клинически значимые кровотечения	14,9	14,5	1,03 (0,96–1,11)	0,44
Большие кровотечения				
-любые большие	3,6	3,4	1,04 (0,90–1,20)	0,58
-снижение гемоглобина ≥ 2 г/дл	2,8	2,3	1,22 (1,03–1,44)	0,02
-гемотрансфузии	1,6	1,3	1,25 (1,01–1,55)	0,04
-критические кровотечения*	0,8	1,2	0,69 (0,53–0,91)	0,007
-фатальные кровотечения	0,2	0,5	0,50 (0,31–0,79)	0,003
Внутричерепные кровоизлияния	0,5	0,7	0,67 (0,47–0,93)	0,02
Клинически значимые кровотечения, не относящиеся к большим	11,8	11,4	1,04 (0,96–1,13)	0,35
* Критические кровотечения: внутричерепные, в спинной мозг, внутриглазные, в полость перикарда, внутрисуставные, внутримышечные (с развитием компартмент-синдрома), ретроперитонеальные				

шифрованным определением МНО, чьи показания сообщались в службу рандомизации, которая выдавала либо реальные (для пациентов, получавших варфарин), либо ложные (для пациентов, получавших ривароксабан) значения МНО.

Первичной комбинированной конечной точкой была суммарная частота инсультов (ишемических и геморрагических) и системных эмболий. Безопасность оценивалась по суммарной частоте значимых кровотечений (больших и клинически значимых, но не соответствующих критериям больших). Кровотечения, не соответствующие критериям больших или клинически значимых, считались малыми. Период наблюдения составил в среднем 707 дней.

При первичном анализе результатов исследования (согласно лечению, полученному по протоколу) инсульт или системная эмболия развились у 188 пациентов (1,7% в год) в группе пациентов, получавших ривароксабан, и у 241 пациента (2,2% в год) в группе пациентов, получавших варфарин. Отношение рисков составило 0,79 (95% доверительный интервал 0,66–0,96; $p < 0,001$) при оценке «ривароксабан не хуже варфарина» (табл. 1).

При анализе всех рандомизированных пациентов согласно намеченному лечению (т. н. «intention-to-treat analysis») ривароксабан также был достоверно не ме-

нее эффективен, чем варфарин с точки зрения предупреждения инсультов и системных эмболий. При этом до отмены лечения ривароксабан был достоверно эффективнее варфарина в предупреждении инсультов и системных эмболий, и лишь при дальнейшем наблюдении (после отмены препаратов) это преимущество нивелировалось, что свидетельствует об опасности отмены антикоагулянтной терапии.

При оценке вторичных конечных точек было выявлено, что частота развития инфаркта миокарда (ИМ) достоверно не различалась в обеих группах (0,9% и 1,1% в год на фоне приема ривароксабана и варфарина, соответственно), хотя ИМ в анамнезе в исследуемой популяции имел почти каждый пятый пациент. В процессе лечения в группе пациентов, получавших ривароксабан, было зарегистрировано 208 смертей, а в группе пациентов, получавших варфарин – 250 смертей (1,9% и 2,2% в год, соответственно; $p = 0,07$). За весь период наблюдения смертность среди больных, получавших ривароксабан, составила 4,5% в год, а среди получавших варфарин – 4,9% в год ($p = 0,15$).

Суммарная частота развития больших кровотечений и клинически значимых кровотечений, не относящихся к большим, достоверно не отличалась между обеими группами (табл. 2). Частота больших кровотечений также была сопоставима в группах паци-

Таблица 3. Сравнительная эффективность ривароксабана и варфарина по влиянию на частоту конечных точек (инсульт и системная эмболия) в зависимости от времени нахождения МНО в целевом диапазоне

% нахождения МНО в целевом диапазоне	Ривароксабан, n/100 пациенто-лет	Варфарин, n/100 пациенто-лет	Отношение рисков (95% ДИ)*
0,00–50,6%	1,77	2,53	0,70 (0,48–1,03)
50,7–58,5%	1,94	2,18	0,89 (0,62–1,29)
58,6–65,7%	1,90	2,14	0,89 (0,62–1,28)
65,7–100,0%	1,33	1,80	0,74 (0,49–1,12)

*р для взаимодействия между квантилями 0,73

ентов, получавших ривароксабан и варфарин. При этом частота развития критических, фатальных и, что особенно важно, внутричерепных кровотечений была достоверно ниже в группе пациентов, получавших ривароксабан.

При анализе в заранее намеченных подгруппах не было получено отличий от результатов основного исследования, как с точки зрения эффективности, так и с точки зрения безопасности.

Особо следует отметить, что ривароксабан был достоверно не менее эффективен, чем варфарин, вне зависимости от времени нахождения МНО в целевом диапазоне, т.е. даже в тех случаях, когда антикоагулянтная активность варфарина контролировалась очень тщательно (табл. 3).

Частота побочных эффектов (кроме частоты носовых кровотечений и гематурии) достоверно не различалась между пациентами, получавшими ривароксабан и варфарин. Частота отмены препарата также значимо не различалась между обеими группами.

При сопоставлении исследования ROCKET AF с исследованиями других новых антикоагулянтов (RE-LY - дабигатран против варфарина и ARISTOTLE - апиксабан против варфарина) следует отметить, что в исследование с ривароксабаном включались пациенты с более высоким риском развития инсульта. Больные, включенные

в ROCKET AF, были старше, имели большее число баллов по шкале CHADS₂ (в среднем 3,2) и более половины популяции имели в анамнезе инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Но даже в группе пациентов с высоким риском развития инсультов и эмболий ривароксабан продемонстрировал не меньшую, чем варфарин, эффективность и безопасность. Кроме того, данная популяция включала достаточно большую группу пациентов с почечной недостаточностью, также повышающую риск кровотечений. Однако данные по эффективности и безопасности в группе пациентов с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин оказались сравнимыми с общими результатами.

Заключение

Таким образом, можно заключить, что ривароксабан служит эффективной и безопасной альтернативой варфарину, но, в отличие от последнего, не требует постоянного контроля за уровнем коагуляции и необходимости подбора дозы даже у тяжелых пациентов с низкой приверженностью лечению и имеющими дополнительный риск кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии.

Конфликт интересов. Автор является лектором и принимает участие в клиническом исследовании при поддержке компании Boehringer Ingelheim.

Литература

- Hart R. G., Pearce, L. A., Rothbart, R. M. et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. JACC 2000; 35: 183–187.
- Hart R. G., Pearce, L. A., Koudstaal, P. J. Transient Ischemic Attacks in Patients With Atrial Fibrillation: Implications for Secondary Prevention: The European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Trial. Stroke 2004; 35: 948–951.
- Hohnloser S. H., Pajitnev, D., Pogue, J. et al. Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anticoagulation or Combined Antiplatelet Therapy: An ACTIVE W Substudy. JACC 2007; 50: 2156–2161.
- Hart R. G., Pearce, L. A., Aguilar, M. I. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857–867.
- Olesen J. B., Lip G. Y. H., Lindharsen J. et al. Risk of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a "real world" nationwide cohort study. Thromb. Haemostasis 2011; 106: 739–749.
- The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 360: 2066–2078.
- Gilyarov M.Yu., Generozov E.V., Magomadova M.U. et al. Factors affecting the dose of warfarin in patients with atrial fibrillation. Kardiologiya i Serdechno-sosudistaya Khirurgiya 2008; (1): 65–68. Russian (Гильяров М.Ю., Генерозов Э.В., Магомадова М.У. и др. Факторы, влияющие на дозировку варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. Кардиология и Сердечно-сосудистая Хирургия 2008; (1): 65–68).
- Gilyarov M.Yu., Generozov E.V., Magomadova M.U. et al. Subunit 1 of vitamin K epoxide reductase gene polymorphism: prevalence and impact on warfarin dose among residents of the Moscow region. Kardiologiya i Serdechno-sosudistaya Khirurgiya 2009; (3): 36–39. Russian (Гильяров М.Ю., Генерозов Э.В., Магомадова М.У. и др. Полиморфизм гена субъединицы 1 витамин К эпиксидредуктазы: распространенность и влияние на дозировку варфарина у жителей Московского региона. Кардиология и Сердечно-сосудистая Хирургия 2009; (3): 36–39).
- Cleland J. G. F., Cowburn, P. J., Falk, R. H. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. Eur Heart J 1996; 17: 674–681.
- Hylek E. M., Skates, S. J., Sheehan, M. A. et al. An Analysis of the Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. N Engl J Med 1996; 335: 540–546.
- Lip G. Y. H., Nieuwlaar R., Pisters R. et al. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Chest 2010; 137: 263–272.
- ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883–891.

Поступила: 24.05.2012

Принята в печать: 07.06.2012

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

С.Р. Гиляревский^{1*}, В.А. Орлов², И.М. Кузьмина¹

¹ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., 3

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

Проблема выбора оптимальной лекарственной терапии у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца

С.Р. Гиляревский^{1*}, В.А. Орлов², И.М. Кузьмина¹

¹ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

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

Обсуждается проблема выбора оптимальной лекарственной терапии при лечении больных со стабильным течением ИБС. Приводится мнение экспертов относительно противо-ишемических препаратов первого ряда, о современных подходах к выбору дополнительных противоишемических препаратов. Также обсуждается практическое применение оптимальной лекарственной терапии у больных со стабильной стенокардией.

Ключевые слова: оптимальная лекарственная терапия, ишемическая болезнь сердца.

РФК 2012;8(3):457–462

The problem of the optimal pharmacotherapy choice in patients with stable coronary artery disease

S.R. Gilyarevskiy^{1*}, V.A. Orlov², I.M. Kuz'mina¹

¹ Research Institute of Emergency Medicine named after N.V. Sklifosovsky. Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

The problem of the "optimal pharmacotherapy" choice in patients with stable coronary artery disease is discussed. Expert's opinions are presented concerning first-line antiischemic drugs and about current approaches to the choosing additional (adjuvant) antiischemic drugs. The practical application of optimal pharmacotherapy in patients with stable angina pectoris is also discussed.

Key words: optimal pharmacotherapy, coronary heart disease.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(3):457–462

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

«Оптимальная лекарственная терапия» как необходимое условие лечения больного со стабильным течением ишемической болезни сердца

Понятие «оптимальная лекарственная терапия — ОЛТ» из субъективного и довольно неопределенного представления отдельного врача о наилучшей тактике лекарственной терапии в конкретной клинической ситуации постепенно становится научно обоснованным термином, отражающим основанную на доказанных фактах тактику лечения многих заболеваний. Поскольку в течение последних 30 лет было получено много доказательств эффективности или неэффективности применения определенных лекарственных средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), больше чем для каких-либо других, использование термина ОЛТ в кардиологии можно считать наиболее обоснованным. В связи с этим представляется вполне закономерным, что в последнем варианте клинических рекомендаций по тактике лечения больных со ста-

бильной стенокардией, принятых в 2011 г. в Великобритании [1], ОЛТ становится ключевым понятием, которое используют при обсуждении современных подходов к лечению больных с такой распространенной формой ишемической болезни сердца (ИБС). Следует подробнее остановиться на том, что в настоящее время понимают эксперты под ОЛТ больных со стабильной стенокардией.

Мнение экспертов об оптимальной противоишемической лекарственной терапии

На основании тщательного обзора литературы эксперты установили наиболее эффективные подходы к применению противоишемических средств, а также средств, используемых с целью вторичной профилактики ИБС. В соответствии с рекомендациями, все больные со стабильной стенокардией должны применять ОЛТ, включающую один или два препарата с противоишемическим действием в сочетании с препаратами для вторичной профилактики развития осложнений ССЗ (в частности, статинами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента — АПФ) [1].

Какие же препараты в настоящее время относятся к противоишемическим препаратам первого ряда? Очевидно, что при выборе такого препарата учитывают, что его использование в первую очередь должно предотвращать развитие приступов стенокардии за счет

Сведения об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович — д.м.н., профессор, руководитель 3 кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда НИИ СП им Н.В. Склифосовского

Орлов Владимир Аркадьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО

Кузьмина Ирина Михайловна — к.м.н., ведущий научный сотрудник 3 кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда НИИ СП им Н.В. Склифосовского

уменьшения потребности миокарда в кислороде (снижение частоты сердечных сокращений — ЧСС, артериального давления, нагрузки на миокард или сократимости миокарда) и/или за счет увеличения доставки кислорода к миокарду (улучшение коронарного кровотока). Имеется согласованное мнение экспертов [2] о том, что бета-адреноблокаторы (БАБ) и антагонисты кальция (АК) эффективны для лечения больных со стабильной стенокардией [3, 4], но некоторые эксперты считают, что в качестве препаратов первого ряда в таких случаях следует использовать БАБ [4, 5]. Следует отметить, что в ходе выполнения небольшого исследования TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) [6], включавшего 330 больных со стабильной стенокардией, прием бисопролола по сравнению с нифедипином приводил к статистически более выраженному уменьшению продолжительности периодов ишемии миокарда по данным мониторинга ЭКГ в течение 48 ч. Кроме того, только применение бисопролола существенно влияло на суточный ритм развития эпизодов ишемии миокарда со снижением частоты утренних эпизодов преходящей ишемии миокарда.

Тем не менее, в ходе подготовки рекомендаций эксперты проанализировали результаты рандомизированных клинических испытаний (РКИ) по сравнительной оценке эффективности монотерапии БАБ или АК у больных со стабильной стенокардией [7–14]. На основании обобщенного анализа РКИ был сделан вывод об отсутствии статистически значимых различий между приемом БАБ или АК по смертности от осложнений ССЗ, а также частоте развития инфаркта миокарда или инсульта у больных со стабильной стенокардией. В ходе выполнения нескольких небольших РКИ сравнивали эффективность сочетанного приема БАБ и АК с эффектами монотерапии препаратами, относящимися к таким классам. Результаты этих исследований свидетельствовали об умеренном увеличении продолжительности переносимости физической нагрузки по данным тестов с физической нагрузкой, но влияние указанной терапии на симптомы стенокардии было лишь слабовыраженным. Кроме того, клинические испытания комбинированной терапии имели недостаточную статистическую мощность для выявления различий между группами по влиянию на смертность или частоту развития других тяжелых неблагоприятных клинических исходов.

Следует отметить, что доказательная база, которая служит основанием для применения стандартной противоишемической терапии, считается относительно слабой и включает исследования, в ходе которых применялись «старые» лекарственные средства, относящиеся к каждому из классов препаратов (например, пропранолол, атенолол, метопролол, нифедипин, дилтиазем или верапамил). Следует также отметить ограниченность данных о результатах длительного наблюдения за больными, принимающими указанные ле-

карственные препараты. Так, точно неизвестно, приводит ли прием БАБ по сравнению с отсутствием лечения к улучшению прогноза больных со стабильной стенокардией, поскольку РКИ у таких больных не обладали достаточной статистической мощностью.

В связи с этим могут представлять интерес результаты недавно опубликованного мета-анализа РКИ, который был посвящен оценке клинических эффектов длительного приема БАБ [15]. В ходе его выполнения использовали результаты РКИ, опубликованные до июня 2010 г. В целом были проанализированы данные 6108 больных со стабильной стенокардией, включенных в 26 исследований. Полученные результаты свидетельствовали о том, что прием БАБ приводит к статистически значимому снижению общей смертности по сравнению с отсутствием терапии [отношение шансов (ОШ) 0,40 при 95% доверительном интервале (ДИ от 0,20 до 0,79)], но не по сравнению с применением плацебо (ОШ=0,93 при 95% ДИ от 0,62 до 1,38) или приемом АК (ОШ=0,84 при 95% ДИ от 0,49 до 1,44). Сходные данные были получены и для риска развития смертельного и несмертельного инфаркта миокарда при сравнении приема БАБ с применением плацебо (ОШ=0,82 при 95% ДИ от 0,57 до 1,17) или использованием АК (ОШ=1,08 при 95% ДИ от 0,71 до 1,66), а также для частоты реваскуляризации и влияния на качество жизни. Прием БАБ по сравнению с отсутствием лечения приводил к снижению частоты развития нестабильной стенокардии (ОШ=0,14 при 95% ДИ от 0,07 до 0,29), но сопровождался увеличением частоты развития нестабильной стенокардии по сравнению с плацебо (ОШ=3,32 при 95% ДИ от 1,50 до 7,36). Потребность в дополнительном использовании нитратов статистически значимо уменьшалась при применении БАБ по сравнению с АК, но не по сравнению с применением плацебо или триметазидина. На основании выполненного мета-анализа авторы сделали выводы о том, что у больных со стабильной стенокардией прием БАБ по сравнению с отсутствием лечения может приводить к снижению риска смерти или развития нестабильной стенокардии, но для профилактики развития ишемии миокарда он не более эффективен, чем использование других противоишемических препаратов.

Как бы там ни было, эксперты считают, что больной со стабильной стенокардией в качестве противоишемического средства первого ряда должен принимать БАБ или АК.

При выборе конкретного препарата учитывают сопутствующие заболевания, наличие противопоказаний и предпочтения больного. Если первый назначенный препарат больной не переносит или его прием не приводит к достаточному уменьшению выраженности симптомов, следует поменять его на препарат, относящийся к другому классу или использовать сочетанный прием пре-

паратов, относящихся к обоим классам. Следует отметить, что, по мнению экспертов, дигидропиридиновые АК могут использоваться для лечения больного со стабильной стенокардией только в сочетании с БАБ.

Каковы современные подходы к выбору дополнительных противоишемических препаратов? Длительно действующие органические нитраты широко применяют для лечения больных со стабильной стенокардией [16], но доказательная база для такого использования нитратов явно недостаточна. В ходе выполнения небольшого и непродолжительного РКИ добавление изосорбида мононитрата или фелодипина к БАБ оказывало сходное влияние на общую продолжительность переносимости физической нагрузки и продолжительность периода до развития стенокардии [17]. Следует отметить, что возможность длительного приема нитратов ограничена из-за развития толерантности, которая связана с увеличением свободнорадикального окисления, нарушением функции эндотелия и повышением активности симпатической нервной системы, что становится основанием для сомнений в безопасности использования препаратов этого класса [18].

Ивабрадин — селективный ингибитор каналов I_f синусоватриального (синусного) узла [19]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что при достижении терапевтических концентраций ивабрадин не влияет на другие ионные каналы сердца или сосудов. В отличие от БАБ, ивабрадин не влияет на сократимость миокарда и внутрисердечную проводимость даже у больных с нарушенной систолической функцией левого желудочка [20]. Результаты непродолжительных исследований свидетельствуют о том, что прием ивабрадина по сравнению с атенололом или амлодипином приводит к сходному увеличению продолжительности периода переносимости физической нагрузки и уменьшению числа приступов стенокардии [21, 22]. В ходе выполнения другого исследования добавление ивабрадина к монотерапии атенололом приводило к небольшому увеличению общей продолжительности переносимости нагрузки (на 17 сек), но не сопровождалось уменьшением числа приступов стенокардии [23].

Никорандил относится к производным никотинамида и состоит из остатка амида никотиновой кислоты и нитратной группы, поэтому обладает свойствами активаторов АТФ-зависимых калиевых каналов и органических нитратов. Результаты непродолжительных исследований по сравнительной оценке применения в виде монотерапии никорандила и другого противоишемического препарата (дилтиазема, амлодипина или пропранолола) свидетельствовали о сходном уменьшении числа приступов стенокардии и увеличении общей продолжительности переносимости физической нагрузки в обеих группах [24–27]. В ходе выполнения исследования IONA (Impact Of Nicorandil in Angina) [28] до-

бавление никорандила по сравнению с плацебо к стандартной противоишемической терапии в течение 1,6 года наблюдения приводило к снижению на 17% риска развития таких неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, как смерть от осложнений ИБС, инфаркт миокарда и незапланированная госпитализация по поводу болей в грудной клетке, но отдельные компоненты такого комбинированного показателя статистически не различались между группами. К концу исследования прием никорандила не приводил к изменению функционального класса стенокардии по классификации Канадского общества специалистов по ССЗ, но сопровождался увеличением частоты прекращения терапии из-за развития таких побочных эффектов, как головная боль и нарушения функции желудочно-кишечного тракта.

Прием ранолазина приводит к селективному подавлению поздней фазы натриевого потока в натриевых каналах сарколеммы, что уменьшает выраженность патологических изменений реполяризации желудочков и нарушений сократимости миокарда, связанных с ишемией. В ходе выполнения одного РКИ добавление ранолазина к стандартной противоишемической терапии в течение 12 нед приводило к увеличению продолжительности переносимости физической нагрузки на 20–30 сек по данным стандартного нагрузочного теста [29]. Результаты другого РКИ [30] свидетельствовали о том, что добавление ранолазина к амлодипину сопровождается уменьшением потребности в использовании нитроглицерина, но не к снижению частоты развития приступов стенокардии в течение недели.

В некоторых странах, в частности в России, в качестве дополнительного противоишемического препарата используется триметазидин. Применение триметазидина улучшает переносимость ишемии миокардом за счет подавления метаболизма жирных кислот, которое сопровождается стимуляцией метаболизма глюкозы. Учитывая отсутствие сообщений о неблагоприятном взаимодействии триметазидина с другими лекарственными средствами, его можно применять у больных, которые уже получают различные препараты.

Среди РКИ эффективности применения триметазидина при стабильном течении ИБС наиболее крупным было исследование TRIMPOL II (TRIMetazidine in POLand) [31], включавшего 426 больных со стабильной стенокардией напряжения, которых распределяли в группы приема триметазидина по 20 мг 3 раза в сутки или плацебо, которые применялись в сочетании с метопрололом по 50 мг 2 раза в сутки. Через 12 нед в группе триметазидина по сравнению с группой плацебо отмечалось статистически значимое увеличение продолжительности переносимости нагрузки до снижения сегмента ST на 1 мм ниже изоэлектрической линии, общего объема выполненной работы, времени до развития сте-

нокардии и максимального снижения сегмента ST, а также уменьшение среднего числа приступов стенокардии за неделю и среднего количества применяемого нитроглицерина и интенсивности боли в грудной клетке при приступе стенокардии. В ходе выполнения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования TACT (Trimetazidine in Angina Combination Therapy) [32] оценивали эффективность применения триметазидина в сочетании со стандартными противоишемическими препаратами (БАБ и нитраты) при стабильной стенокардии, устойчивой к лечению нитратами или БАБ. В исследование были включены 177 больных со стабильной стенокардией, у которых применение стандартных противоишемических препаратов было недостаточно эффективно. Больных распределяли в группы приема триметазидина по 20 мг 3 раза в сутки или плацебо. Через 12 нед в группе триметазидина по сравнению с группой плацебо отмечалось статистически значимо более выраженное увеличение продолжительности переносимости нагрузки: в группе триметазидина она увеличилась с $417,7 \pm 14,2$ до $506,8 \pm 17,7$ с, а в группе плацебо с $435,3 \pm 14,8$ до $458,9 \pm 16,2$ с ($p < 0,05$ для сравнений между группами). Время переносимости нагрузки до снижения сегмента ST на 1 мм в группе триметазидина увеличивалось с $389,0 \pm 15,3$ до $479,6 \pm 18,6$ с, а в группе плацебо с $411,8 \pm 15,2$ до $428,5 \pm 17,3$ с ($p < 0,05$ для сравнений между группами). Время до развития стенокардии в группе триметазидина увеличивалось с $417,0 \pm 16,9$ до $517,3 \pm 21$ с, а в группе плацебо с $415,1 \pm 16,5$ до $436,4 \pm 18,5$ с ($p < 0,005$ для сравнений между группами). Среднее число приступов стенокардии в неделю при приеме триметазидина уменьшалось с $5,6 \pm 0,6$ до $2,7 \pm 0,5$ приступов, а в группе плацебо с $6,8 \pm 0,7$ до $5,1 \pm 0,7$ приступов ($p < 0,05$ для сравнений между группами). Таким образом, добавление триметазидина по сравнению с плацебо к терапии БАБ или длительно действующими нитратами приводило к улучшению переносимости физических нагрузок и уменьшению симптомов стенокардии.

Каковы подходы к выбору дополнительного препарата для лечения стенокардии? Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что применение нитратов и относительно новых противоишемических средств эффективно при непродолжительном использовании, но имеющихся данных недостаточно для того, чтобы вполне обоснованно рекомендовать выбор определенного противоишемического препарата, если неприемлемо использование в качестве препаратов первого ряда БАБ или АК [2].

Эксперты делают заключение о том, что длительно действующие нитраты или относительно новые противоишемические препараты (ивабрадин, никорандил или ранолазин) могут использоваться в качестве монотерапии или в сочетании с другими противоишеми-

ческими средствами, если больной не переносит прием препаратов первого ряда или такие препараты противопоказаны. При решении вопроса об использовании определенного противоишемического препарата следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний, предпочтения больного и стоимость препарата [2]. Имеется недостаточно данных об эффективности добавления третьего противоишемического препарата, и возможность трехкомпонентной терапии должна учитываться только при сохранении клинических симптомов стенокардии. В таких случаях следует ставить вопрос о выполнении реваскуляризации миокарда.

Следует отметить, что врачи далеко не всегда используют терапевтические возможности применения БАБ. В ходе выполненного в США обсервационного исследования были получены данные о том, что из 300 больных, которые выписывались по поводу острого коронарного синдрома, лишь у 53% достигалась желаемая ЧСС в диапазоне от 50 до 60 уд/мин, причем средняя доза метопролола в момент госпитализации в среднем составляла лишь 58 мг/сут, а перед выпиской увеличивалась незначительно, достигая 88 мг/сут [33].

При выборе БАБ для лечения больных со стабильной стенокардией большую роль играет наличие определенных сопутствующих заболеваний и, в частности, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Результаты рандомизированного перекрестного исследования, в ходе которого сравнивали эффекты метопролола сукцината, карведилола и бисопролола у больных ХОБЛ, свидетельствовали о том, что объем форсированного выдоха за 1 сек был наименьшим в группе карведилола и наибольшим в группе бисопролола [34]. Такой показатель в группе карведилола достигал 1,85 л/с при 95% ДИ от 1,73 до 2,14 л/сек, а в группе бисопролола — 2,0 л/с при 95% ДИ от 1,79 до 2,22 л/сек ($p < 0,001$). Таким образом, полученные данные указывают на целесообразность использования в терапии больных с сопутствующим ХОБЛ наиболее селективного β_1 -адреноблокатора.

Практическое применение оптимальной лекарственной терапии у больных со стабильной стенокардией

Несмотря на клинические рекомендации, в которых четко обозначены современные подходы к лекарственной терапии, применяемой с целью вторичной профилактики ИБС, в реальной жизни далеко не всегда тактика лекарственной терапии соответствует общепринятым подходам и научно доказанным фактам.

Известно, что большая часть осложнений ССЗ развивается в странах с низким или средним доходом населения. Однако до последнего времени было мало известно о качестве лекарственной терапии больных с ИБС

в таких странах, т.е. частоте применения антиагрегантов, БАБ, ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, а также статинов. В связи с этим представляют интерес результаты обсервационного исследования PURE (Prospective Urban Rural Epidemiological) [35], в которое были включены 153 996 жителей городов и сельской местности, расположенных в странах с разным уровнем экономического развития. Возраст участников исследования составлял 35–70 лет. В ходе выполнения исследования оценивали частоту ранее диагностированной ИБС или перенесенного инсульта, а также частоту применения соответствующих лекарственных средств с доказанной эффективностью для вторичной профилактики осложнений ССЗ или инсульта. О ранее диагностированной ИБС сообщили 5 650 участников исследования.

Результаты исследования PURE свидетельствовали о низкой частоте применения средств для вторичной профилактики у таких больных в целом: антиагреганты, БАБ, ингибиторы АПФ (или блокаторы рецепторов ангиотензина II) и статины принимали 25,3%; 17,4%; 19,5% и 14,6% больных, соответственно. В странах с низким уровнем дохода на душу населения частота приема препаратов, относящихся к таким классам, была еще ниже, и составляла 8,8%; 9,7%; 5,2% и 3,3%, соответственно. Причем, отмечена линейная зависимость между уровнем дохода населения и частотой применения лекарственных средств с целью вторичной профилактики ($p < 0,0001$ для каждого класса препаратов). В странах с высоким уровнем доходов гораздо меньшее число больных с ИБС вообще не принимали лекарственных препаратов по сравнению со странами со средним или низким доходом (11,2%; 45,1% и 80,2% больных, соответственно). Таким образом, по мнению авторов исследования PURE и, в частности, профессора S. Yusuf, необходим системный подход к улучшению качества вторичной профилактики ССЗ, особенно в странах с невысоким доходом населения.

Использование не менее эффективных, чем оригинальные препараты, но менее дорогостоящих генерических лекарственных препаратов, представляется наиболее приемлемым решением проблемы улучшения качества лечения больных с ССЗ, причем не только в странах с низким доходом. Результаты обсервационного исследования, выполненного в США, свидетельствовали о том, что в целом более широкое использование дженериков позволит сократить расходы на здравоохранение примерно на 5,9 млрд долларов США, что составляет примерно 11% расходов на лекарственные препараты в этой стране [36].

Несмотря на то, что формально для использования дженериков в клинической практике не требуется подтверждение их терапевтической эквивалентности, выполнение исследований по сравнительной оценке

оригинальных препаратов и их генерических аналогов по влиянию хотя бы на косвенные показатели представляется обоснованным, особенно в случае применения соответствующих препаратов у больных с высоким риском развития неблагоприятного исхода. В связи с этим представляют интерес результаты выполненного в России многоцентрового открытого рандомизированного исследования КАРДИОКАНОН [37], цель которого состояла в сравнении эффективности и безопасности современной терапии больного с хроническим течением ИБС, которая основывалась на применении оригинальных препаратов или «дженериков». В качестве оригинальных препаратов использовали Аспирин кардио® (Bayer), Арифон® ретард (Servier/Сердикс ООО), Ренитек® (Merck Sharp & Dohme B.V.), Липримар® (Pfizer), Конкор® (Merck KGaA), Предуктал® MB (Servier), Плавикс® (Sanofi-Aventis), Норваск® (Пфайзер). В качестве генерических препаратов применяли соответствующие препараты компании ЗАО «Канонфарма продакшн»: КардиАСК®, Индапамид ретард, Эналаприл, Аторвастатин, Арител®, Депренорм® MB, Клопидогрел, Амлодипин.

В ходе выполнения исследования оценивали частоту достижения целевого уровня артериального давления, ЧСС, концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности, а также изменение частоты развития приступов стенокардии, потребности в использовании короткодействующих нитратов и функционального класса стенокардии по классификации Канадского общества специалистов по ССЗ. Результаты исследования свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между эффективностью применения оригинальных препаратов и генерических препаратов компании ЗАО «Канонфарма продакшн». По имеющимся у нас данным, это первое в России исследование по сравнительной оценке комплексного фармакологического вмешательства, которое основано на применении либо оригинальных препаратов, либо соответствующих дженериков для лечения больных со стабильным течением ИБС.

Заключение

Таким образом, применение ОЛТ у больных со стабильной стенокардией считается необходимым условием улучшения качества жизни и прогноза. Такая терапия включает применение современных противоишемических препаратов, а также антиагрегантов, статинов и ингибиторов АПФ (или БРА при непереносимости последних). К сожалению, в настоящее время во всех странах мира, и особенно в странах со средним и низким доходом на душу населения, сохраняется существенный разрыв между возможностями ОЛТ, эффективность которой доказана в ходе выполнения многих крупных РКИ, и недостаточно частым исполь-

зованием такой терапии в условиях реальной клинической практики. Очевидно, что более широкое использование дженериков с доказанной биоэквивалентностью оригинальным препаратам становится одним из важных подходов к преодолению такого разрыва. Если для дженериков имеются также данные о тера-

певтической эквивалентности, это может служить дополнительным основанием к их применению в соответствующей клинической ситуации.

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

Литература

1. The management of stable angina. NICE clinical guideline 126, published on 27 July 2011. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13549/55660/55660.pdf>. Date of access: 15.06.2012.
2. Henderson R.A., O'Flynn N. Guideline Development Group. Management of stable angina: summary of NICE guidance. *Heart* 2012;98:500–507.
3. Sculpher M.J., Petticrew M., Kelland J.L., et al. Resource allocation for chronic stable angina: a systematic review of effectiveness, costs and cost-effectiveness of alternative interventions. *Health Technol Assess* 1998;2:1e175.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Stable Angina. Edinburgh: NHS Quality Improvement Scotland; 2007.
5. Fox K.M., Garcia M.A., Ardissino D. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2006;27:1341–1381.
6. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:231–238.
7. van Dijk R.B., Lie K.I., Crijns H.J. Diltiazem in comparison with metoprolol in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1988;9:1194–1199.
8. O'Hara M.J., Khurmi N.S., Bowles M.J., et al. Diltiazem and propranolol combination for the treatment of chronic stable angina pectoris. *Clin Cardiol* 1987;10:115–123.
9. Kawanishi D.T., Reid C.L., Morrison E.C., et al. Response of angina and ischemia to long-term treatment in patients with chronic stable angina: a double-blind randomized individualized dosing trial of nifedipine, propranolol and their combination. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:409–417.
10. Savonitto S., Ardissino D., Egstrup K., et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:311–316.
11. Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M., et al. A calcium antagonist vs a noncalcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805–2816.
12. Rehnqvist N., Hjemdahl P., Billing E., et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). *Eur Heart J* 1996;17:76–81.
13. Dargie H.J., Ford I., Fox K.M. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 1996;17:104–112.
14. Hjemdahl P., Eriksson S.V., Held C., et al. Favourable long term prognosis in stable angina pectoris: an extended follow up of the Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). *Heart* 2006;92:177–182.
15. Shu D.F., Dong B.R., Lin X.F., et al. Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2012;19:330–341.
16. Daly C.A., Clemens F., Sendon J.L.L., et al. The initial management of stable angina in Europe, from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J* 2005;26:1011–1022.
17. de Vries R.J., Dunselman P.H., van Veldhuisen D.J., et al. Comparison between felodipine and isosorbide mononitrate as adjunct to beta blockade in patients >65 years of age with angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994;74:1201–1206.
18. Gori T., Parker J.D. Nitrate-induced toxicity and preconditioning: a rationale for reconsidering the use of these drugs. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:251–254.
19. DiFrancesco D. Funny channels in the control of cardiac rhythm and mode of action of selective blockers. *Pharmacol Res* 2006;53:399–406.
20. Savelieva I., Camm A.J. If inhibition with ivabradine: electrophysiological effects and safety. *Drug Saf* 2008;31:95–107.
21. Tardif J.C., Ford I., Tendera M., et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005;26:2529–2536.
22. Ruzyllo W., Tendera M., Ford I., et al. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial. *Drugs* 2007;67:393–405.
23. Tardif J.C., Ponikowski P., Kahan T., et al. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009;30:540–548.
24. Meeter K., Kelder J.C., Tijssen J.G., et al. Efficacy of nicorandil versus propranolol in mild stable angina pectoris of effort: a long-term, double-blind, randomized study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;(20 Suppl 3):S59–66.
25. Ulvenstam G., Diderholm E., Frithz G., et al. Antianginal and anti-ischemic efficacy of nicorandil compared with nifedipine in patients with angina pectoris and coronary heart disease: a double-blind, randomized, multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;(20 Suppl 3):S67–73.
26. Guernonprez J.L., Blin P., Peterlongo F. A double-blind comparison of the long-term efficacy of a potassium channel opener and a calcium antagonist in stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1993;14(Suppl B):S30–34.
27. Chatterjee T., Fleisch M., Meier B., et al. Comparison of the antiischaemic and antianginal effects of nicorandil and amlodipine in patients with symptomatic stable angina pectoris: the SWAN study. *J Clin Basic Cardiol* 1999;2:213–217.
28. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002;359:1269–1275.
29. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O., et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:309–316.
30. Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A., et al. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:566–575.
31. Szew H., Sadowski Z., Elikowski W., et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicenter study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in Poland. Eur Heart J* 2001;22:2267–2274.
32. Chazov E.I., Lepachkin V.K., Zharova E.A., et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy--the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005;12:35–42.
33. Herman M., Donovan J., Tran M., et al. Use of beta-blockers and effects on heart rate and blood pressure post-acute coronary syndromes: are we on target? *Am Heart J* 2009;158:378–385.
34. Jabbour A., Macdonald P.S., Keogh A.M., et al. Differences Between Beta-Blockers in Patients With Chronic Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1780–1787.
35. Yusuf S., Islam S., Chow C.K., et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378:1231–1243.
36. Haas J.S., Phillips K.A., Gerstenberger E.P., Seger A.C. Potential Savings from Substituting Generic Drugs for Brand-Name Drugs: Medical Expenditure Panel Survey, 1997–2000. *Ann Intern Med* 2005;142:891–897.
37. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L. The KARDIOKANON study: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs. *Rational Pharmacother Card* 2012;8(2):179–184. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л., и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2012;8(2):179–184).

Поступила: 09.06.2012

Принята в печать: 13.06.2012

Арител®

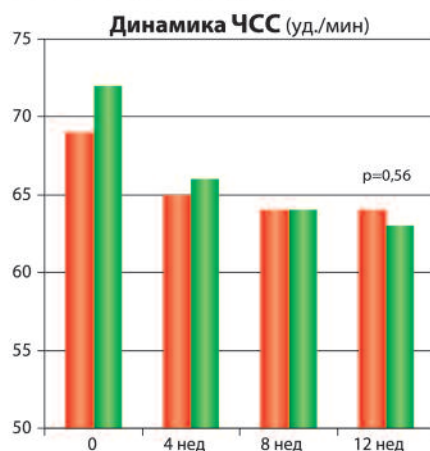
бисопролол

Наверное, лучшее, что есть в России...*

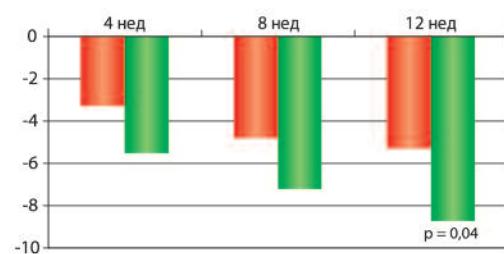
Доказана терапевтическая эквивалентность дженериков ЗАО «Канонфарма продакшн» оригинальным препаратам!**

ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИКАНОН

Показатели САД, ДАД и ЧСС в конце исследования



Изменение ЧСС (Δ уд./мин)



■ - оригинал ■ - дженерик

ВЫВОД: нет достоверных различий между оригинальным препаратом и дженериком



* Среди российских дженерических препаратов бисопролола.

** 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 КАРДИКАНОН. ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИКАНОН: СПОСОБ РЕШЕНИЯ ВОПРОСА О КЛИНИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ОРИГИНАЛЬНЫХ И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012; 8(2): 179-184.

Рег. удостоверения: Арител® – ЛС – 002540 от 26.07.2011, Арител® Кор – ЛС – 000821 от 07.10.2011.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



КАНОНФАРМА
продакшн

www.canonpharma.ru
Тел.: (495) 797-99-54
Факс: (495) 797-96-63

Сердцу нужна любовь и **МАГНЕРОТ®**



50 таблеток

МАГНЕРОТ®

магния оротата дигидрат 500 мг



PHARMA

www.woerwagpharma.ru



Защищает Ваше сердце

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ПРЕПАРАТЫ МАГНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

А.В. Говорин, А.П. Филёв*

Читинская государственная медицинская академия. 672010, Чита, ул. Горького, 39а

Препараты магния при заболеваниях сердечно-сосудистой системы

А.В. Говорин, А.П. Филёв*

Читинская государственная медицинская академия. 672010, Чита, ул. Горького 39а

К настоящему времени накоплены экспериментальные и клинические данные, подтверждающие эффективность препаратов магния при различных патологических состояниях системы кровообращения. Физиологическое значение магния определяется преимущественно его внутриклеточной фракцией, поэтому целесообразно использовать магний с компонентами, способствующими его проникновению во внутриклеточное пространство. В этой связи заслуживает внимания комплексный препарат Магнерот®, в состав которого, кроме магния, входит оротовая кислота, способствующая проникновению его внутрь клетки. Представлены результаты исследований по применению препаратов магния при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: магний, оротат магния, магнерот, сердечно-сосудистая система.

РФК 2012;8(3):463–468

Magnesium-containing drugs in cardiovascular diseases

A.V. Govorin, A.P. Filev*

Chita State Medical Academy. Gorkogo ul. 39a, Chita, 672010 Russia

At present experimental and clinical data confirming efficacy of magnesium-containing drugs in different cardiovascular diseases are obtained. Physiological significance of magnesium is determined by its intracellular fraction. That is why it is desirable to use magnesium with the components contributing to its intracellular penetration. Magnerot deserves attention as a complex drug consisting of magnesium and orotic acid that contributes to intracellular penetration. Data of some studies on magnesium-containing drugs application in different cardiovascular diseases are presented.

Key words: magnesium, orotic acid, magnerot, cardiovascular system.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(3):463–468

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

Введение

Хорошо известно, что магний (Mg^{2+}) является жизненно необходимым структурным и функциональным элементом человеческого организма. Общее его количество в организме взрослого человека составляет 24–25 г, а по количественному содержанию Mg^{2+} занимает 4-е место после натрия, калия и кальция. Важное физиологическое значение имеет содержание Mg^{2+} внутри клетки, где 80–90% его находится в комплексе с макроэргами. Лишь только 1% магния содержится в крови. Наибольшее количество Mg^{2+} находится в миокарде и нервной ткани, для которых характерны наиболее интенсивные метаболические процессы [1–3].

Физиологическая роль магния

Известно, что Mg^{2+} функционирует в качестве кофактора более чем в трехстах известных ферментативных реакциях. Он обеспечивает исключительно важные для человеческого организма процессы — синтез АТФ, поступление продуктов гликолиза в цикл Кребса, окисление жирных кислот, активацию аминокислот, функционирование Na^{+} - K^{+} -АТФазы, участвует в обмене

электролитов, биосинтезе белка, передаче генетической информации, синтезе оксида азота в эндотелии сосудов и др. [1–3]. Исходя из этого, трудно переоценить значение Mg^{2+} в энергетическом, пластическом и электролитном обменах.

Очень важно, что Mg^{2+} является естественным антагонистом кальция, при этом эти два элемента легко вытесняют друг друга из химических соединений. Выполняя эту роль, магний участвует в расслаблении мышечного волокна (в том числе, в сосудистой стенке) и поддерживает нормальный трансмембранный потенциал в электро-возбудимых тканях [3].

Способствуя фиксации калия в клетке и обеспечивая поляризацию клеточных мембран, он имеет исключительное значение в функционировании тканей с проводящей способностью и спонтанной электрической активностью (миокард, его проводящая система) [2]. Соответственно этим эффектам, Mg^{2+} контролирует нормальное функционирование кардиомиоцитов на всех уровнях клеточных и субклеточных структур, стабилизирует сердечный ритм, чрезвычайно важен в регуляции нервно-мышечной активности, а также необходим для интенсивных метаболических процессов, происходящих в сердечной мышце (синтез АТФ) [2,3].

За счёт способности стимулировать синтез оксида азота и участия в агрегации тромбоцитов, Mg^{2+} влияет и на функцию эндотелия. Доказано, что дефицит ионов

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

магния увеличивает активность тромбосана A_2 , что, как известно, сопровождается повреждением эндотелия и гиперкоагуляцией [4–6].

Представляет интерес вопрос об антиатерогенной активности магния. Длительный дефицит магния — одно из необходимых условий для манифестации и развёртывания генетически детерминированной программы атеросклероза. При дефиците магния в сыворотке крови зарегистрировано повышение содержание триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и очень низкой плотности и, наоборот, снижение уровня липопротеидов высокой плотности. Согласно результатам исследования The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators (ARIC) [4–6], гипомagneмия способствует развитию ишемической болезни сердца. Вывод был сделан на основании наблюдения за 13 922 пациентов на протяжении 7 лет с учётом демографических характеристик, вредных привычек, уровней холестерина, фибриногена и других факторов.

Исходя из представленных фактов, значение Mg^{2+} в функционировании органов системы кровообращения исключительно велико. Поэтому дефицит Mg^{2+} , встречающийся в популяции, достаточно часто (16–42%), влияет на развитие и прогрессирование заболеваний системы кровообращения [1]. Для его развития имеет значение состав пищи (из-за использования новых технологий сельскохозяйственные культуры выращивают на почве, устойчиво бедной Mg^{2+}), снижение всасывания Mg^{2+} (дисбактериоз, синдром мальабсорбции, злоупотреблением алкоголем), значительное увеличение потребности (беременность и лактация, стресс) [2].

Особенное значение в причинах магниевого дефицита отводится стрессам. Хорошо известно, что адреналин и норадреналин способствуют выведению магния из клеток. Соответственно этому механизму, состояние острого и хронического стресса ведёт к истощению внутриклеточного пула магния и его потерям с мочой [7].

Необходимость коррекции магниевого дефицита, учитывая его структурное и функциональное значение, бесспорна. Но на протяжении длительного периода времени магнию не уделялось должного внимания, тем более что его содержание в плазме крови лишь косвенно отражает сложную схему его распределения в организме, особенно внутри клетки [8–12]. Назначение препаратов магния в качестве цели преследует коррекцию его нормального уровня и восстановление физиологических процессов, в которых Mg^{2+} принимает активное участие [3].

Оротат магния

Учитывая тот факт, что значение магния определяется преимущественно его внутриклеточной фракцией, необходимо использовать магний с компонентами, спо-

собствующими его проникновению во внутриклеточное пространство.

В связи с этим заслуживает внимания препарат магния оротата (Магнерот®, Worwag Pharma GmbH & Co. KG, Германия).

К настоящему времени накоплены экспериментальные и клинические данные, подтверждающие эффективность применения препаратов магния, в том числе, Магнерота®, при различных патологических состояниях системы кровообращения.

Применение препаратов магния для профилактики и лечения сердечных аритмий

Препараты магния давно используются как антиаритмические средства, сочетающие свойства антиаритмиков I (мембраностабилизирующие) и IV классов (естественные антагонисты кальция). Принимая участие в процессе деполяризации клетки, Mg^{2+} непосредственно влияет на поддержание её электрического равновесия, при недостатке магния клетка становится сверхвозбудимой [13–15].

Эффективность внутривенного введения магния в купировании желудочковой экстрасистолии выявлена достаточно давно. Это связано не только с восполнением магниевого внутриклеточного дефицита, но и с его электрофизиологическим действием [7, 13, 14]. Экспериментальные исследования показали, что внутривенное введение солей Mg^{2+} вызывает замедление проведения через атриовентрикулярный узел и увеличивает его рефрактерность, влияя на медленные атриовентрикулярные узловы пути [16]. В исследовании PROMISE в группе пациентов с гипомagneмией в сравнении с группой с нормальным уровнем магния плазмы отмечена большая летальность и большая частота желудочковой экстрасистолии [12].

Препараты магния широко используются для лечения желудочковых аритмий, спровоцированных дигиталисной интоксикацией. К настоящему времени хорошо известно, что применение сердечных гликозидов провоцирует дефицит Mg^{2+} . Кроме того, у магния зарегистрирована способность восстановления функции калий-натриевой помпы и угнетения перегрузки клетки кальцием [17, 18].

Результаты рандомизированного многоцентрового плацебо-контролируемого двойного слепого исследования MAGICA позволили рассматривать препараты магния и калия как общепринятый европейский стандарт при лечении аритмий у пациентов на фоне приема сердечных гликозидов, диуретиков, антиаритмиков [14]. Антиаритмический эффект препаратов магния проявляется спустя 3 нед от начала лечения и позволяет снизить число желудочковых экстрасистол на 12%, а общее число экстрасистол — на 60–70%.

Важную роль играет способность Mg^{2+} влиять на длительность интервала QT, поэтому препараты магния уже достаточно давно используются для купирования желудочковой тахикардии типа «пируэт», возникающей на фоне удлинения интервала QT, как при врожденном синдроме, так и при ятрогенном его варианте, вызванном применением антиаритмических препаратов I класса [13, 14, 18, 19].

Результаты исследования ARIC [4, 5, 20] свидетельствуют о том, что низкий уровень магния в сыворотке является предиктором внезапной смерти. В течение 12 лет в исследовании приняли участие более 14 тысяч человек в возрасте 45–64 лет. Период наблюдения составил в среднем 12 лет. За это время были зарегистрированы 264 случая внезапной смерти. Кроме того, было установлено, что лица с высоким уровнем магния в сыворотке имели самый низкий риск внезапной смерти. Эта ассоциация осталась достоверной после корректировки по другим имеющим значение переменным.

Большое значение отводится препаратам магния в лечении и профилактике нарушений сердечного ритма у пациентов с алкогольным поражением сердца. Развивающийся при злоупотреблении алкоголем дефицит Mg^{2+} имеет важное патогенетическое значение в формировании сердечных аритмий, которые, как хорошо известно, способны иметь фатальный характер [7, 21, 22].

Стоит обратить внимание и на еще один аспект — препараты Mg^{2+} существенно безопаснее традиционных антиаритмических средств, и это имеет большое значение в лечении нарушений ритма у беременных пациенток, купировании предсердной экстрасистолы у детей (особенно на фоне дисплазии соединительной ткани), для оказания помощи при симпато-адреналовых кризах у пациентов с вегетативной дисфункцией [15, 23].

Таким образом, в кардиологической практике препарат Магнерот® также может применяться в терапии и профилактике сердечных аритмий при врожденном и приобретенном синдроме удлиненного интервала QT, дигиталисной интоксикации, остром и хроническом алкогольном поражении сердца, симпатикотонии. Учитывая профиль безопасности препарата, рекомендуется его широкое использование в акушерской практике, а также у детей.

Применение препаратов магния в лечении ИБС и дислипидемий

К настоящему времени у Mg^{2+} зарегистрированы многочисленные кардиопротективные эффекты. К важнейшим из них относятся: прямой цитопротективный эффект (способность уменьшать ток кальция в клетку во время ишемии); предотвращение и уменьшение спазма коронарных артерий (эффект естественного антагониста кальция); снижение потребности миокарда

в кислороде в результате подавления выброса катехоламинов; эндотелиальный эффект в результате воздействия на тромбоксан A_2 [6, 17].

Благодаря этому, препараты магния уже достаточно широко используются в комплексном лечении ИБС, дислипидемии и эндотелиальной дисфункции [5, 6, 20, 24].

По данным исследования ARIC, частота развития ИБС выше у тех лиц, у которых выявляется более низкий уровень магния в крови. Причем, эта закономерность сохраняется после стандартизации пациентов по их демографическим характеристикам, уровню холестерина, фибриногена и другим факторам риска [4, 5, 20].

Эффективность препарата Магнерот® была продемонстрирована в лечении пожилых пациентов обоего пола со стенокардией III функционального класса в комплексной терапии на фоне приема основных антиангинальных препаратов. Назначение оротата магния в течение 5 нед данным пациентам привело к уменьшению частоты приступов стенокардии в среднем с 11,2 до 1,9 в нед и снижению потребности в нитросорбиде с 80 до 32 мг/сут. Количество нитроглицерина, использованного каждым больным за время комплексного лечения с оротатом магния, составило, в среднем, 29 таблеток, в то время как в контрольной группе за этот же период больные приняли по 53 таблетки. После отмены оротата магния достигнутый терапевтический эффект сохранялся в течение 2 нед [24].

В некоторых, хотя и не во всех, исследованиях было показано улучшение выживаемости пациентов с инфарктом миокарда на фоне терапии магнием [25]. Анализ обобщенных данных 7 рандомизированных исследований у 1 301 больного с острым инфарктом миокарда выявил благоприятное влияние магния на больничную летальность [26–28].

В исследовании LIMIT-2 (Second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial) с участием 2 316 пациентов, 30% которых получали тромболитическую терапию, внутривенное введение магния снижало частоту застойной сердечной недостаточности на 25%, смертность от всех причин к 28 дню госпитализации — на 24%, и смертность от ИБС на протяжении периода наблюдения в 4,5 года — на 20% [25, 29].

Еще в 1995 г. Shechter и соавт. продемонстрировали, что использование магния сульфата в дозе 22 г внутривенно на протяжении 48 ч у 215 пациентов с острым инфарктом миокарда, у которых было невозможно проведение реперфузионной терапии, снижало внутрибольничную смертность почти на 50%, а частоту аритмий и застойной сердечной недостаточности — на 33% [28]. В то же время было проведено исследование ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival and Magnesium in Coronaries) с участием 58 000 пациентов с острым инфарктом миокарда, почти 70% из которых проводилась тромболитическая терапия [6, 17, 20].

Согласно полученным результатам, применение магния сульфата внутривенно не привело к повышению выживаемости больных на 35 день и спустя 1 год по сравнению с плацебо. Доза магния была почти такой же, как в исследовании LIMIT-2, однако контроль не был «ослеплен».

Shechter и соавт. [17] в 2003 г. показали достоверное снижение отсроченной (среднее время наблюдения 4,5 года) смертности на 40% у 194 пациентов с острым инфарктом миокарда (у которых было невозможно применение реперфузионной терапии на момент вовлечения в исследование), получавших магний внутривенно по сравнению с плацебо на протяжении 48 ч. Фракция выброса левого желудочка в покое, измеряемая у всех пациентов в последний год периода наблюдения, была достоверно выше у больных, получавших магний. Из этого можно сделать вывод, что благоприятный эффект внутривенного использования магния сохраняется на протяжении нескольких лет после неотложного лечения, что, возможно, связано с его положительным влиянием на фракцию выброса левого желудочка.

В 2002 г. были опубликованы результаты исследования MAGIC (Magnesium in Coronaries) [17,30]. Это исследование включало: 1) 6 213 пациентов 65 лет или старше, которые отвечали критериям проведения реперфузионной терапии (45% составляли женщины), с острым инфарктом миокарда с повышением сегмента ST, развившимся менее 6 ч назад; 2) пациенты любого возраста, не отвечающие критериям проведения реперфузионной терапии. Больные были рандомизированы в две группы. Пациенты одной из них получали внутривенно болюсно 2,0 г магния сульфата на протяжении 15 мин с последующей инфузией 17,0 г магния сульфата в течение 24 ч ($n=3113$). Пациенты другой группы получали плацебо ($n=3100$). Не было отмечено снижения риска 30-дневной смертности или сердечной недостаточности под влиянием магния.

По сравнению с MAGIC вышеописанное исследование Shechter с соавт. включало пациентов с острым инфарктом миокарда в возрасте старше 75 лет, которым не проводилась тромболитическая терапия. Эта группа по характеристикам была схожей с группой 2 из исследования MAGIC, однако отличалась по двум аспектам: получала внутривенно более высокие дозы магния сульфата и в течение более длительного времени. Кроме того, достоверно большее количество пациентов в MAGIC получали аспирин, бета-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ввиду чего профилактический эффект магния мог быть «замещен» эффектами этих лекарственных средств.

Таким образом, исходя из данных исследований ISIS-4 и MAGIC, магний не следует назначать в плановом порядке всем пациентам с острым инфарктом

миокарда. Однако препараты магния следует применять в качестве дополнительной терапии пациентам с инфарктом миокарда высокого риска: пожилым лицам, больным с дисфункцией левого желудочка и/или застойной сердечной недостаточностью, пациентам, для которых невозможно проведение реперфузионной терапии.

Представляет интерес возможная взаимосвязь дефицита магния и атеросклероза. Показано, что дефицит магния ассоциируется с повышением уровня общего холестерина, липидов низкой плотности, триглицеридов, снижением активности лецитин-холестерол-аминотрансферазы и липопротеинлипазы, повышением активности ГМК-КОА-редуктазы [5,17,20].

В Финляндии в течение последних 15 лет удалось снизить частоту инфарктов миокарда почти в 2 раза, в том числе, благодаря реализации правительственной программы по профилактике магниевых дефицита у населения страны.

В одном из экспериментальных исследований изучали влияние эффектов магния оротата на атерогенез. Кроликов в течение 112 дней кормили пищей, избыточно обогащенной холестерином, а с 56-го дня добавляли магния оротат. Состояние аорты, коронарных артерий, почечных и бедренных артерий оценивали с помощью морфологических и морфометрических методов. Результаты исследования продемонстрировали возможность магния оротата препятствовать атеросклеротическому поражению крупных артерий у животных [12].

Как известно, сахарный диабет является одним из существенных факторов риска атерогенеза. Клинические исследования зарегистрировали значительное усиление магниевых дефицита при сахарном диабете 2 типа, который регистрируется у значительного числа больных с кардиоваскулярной патологией [31]. Недостаток магния сопряжен с нарушенной толерантностью к глюкозе [8], а препараты магния способны корректировать это состояние. Это их свойство определяет целесообразность использования препаратов магния в лечении пациентов, страдающих ИБС на фоне сахарного диабета.

Результаты клинических исследований зарегистрировали недостаток магния и при сердечной недостаточности [9]. При этом степень гипомagneмии может служить одним из дополнительных показателей тяжести заболевания и отчасти объяснять выраженность синдромов, в том числе отека [32]. Назначение магнийсодержащих препаратов показано в комплексной терапии сердечной недостаточности и особенно оправданно при длительном приеме сердечных гликозидов, которые провоцируют гипомagneмию и последующие нарушения ритма, связанные, в том числе с дефицитом этого иона [33].

Применение препаратов магния в лечении симпатикотонии

Благодаря своим антикатехоламиновым эффектам, магний способен ингибировать симпатические влияния на сердце [7]. Поэтому в лечении симпатикотонии, одного из патогенетических звеньев развития нейроциркуляторной дистонии, широко используются препараты магния [34,35]. В связи с достаточной распространенностью различных кардио-вегетативных нарушений — как на фоне хронических стрессорных ситуаций, так и при наличии диспластических нарушений в соединительной ткани, этой проблеме уделяется много внимания. Как известно, эти нарушения часто возникают в детском и подростковом возрасте [34,35]. Данные клинических исследований указывают на то, что препараты магния нормализуют артериальное давление у детей с вегетососудистой дистонией. Это объясняется депрессорным влиянием Mg^{2+} на выделение катехоламинов, частичной блокадой рецепторов, чувствительных к адреналину. Не исключено так же влияние Mg^{2+} и на центральные механизмы регуляции АД [34,35].

Получены многочисленные доказательства эффективности препаратов магния в лечении гиперсимпатикотонии у молодых пациентов на фоне различных вариантов дисплазии соединительной ткани, преимущественно, пролапса митрального клапана.

После 6-месячного курса терапии препаратом Магнерот® у пациентов с пролапсом митрального клапана установлено значительное улучшение объективной и субъективной симптоматики с полной или почти полной редукцией проявлений болезни — более чем у половины больных. На фоне лечения отмечено уменьшение тяжести синдрома вегетативной дистонии, устранение нарушений ритма сердца, понижение уровня АД, а также улучшение качества жизни пациентов. Кроме того, на фоне лечения достоверно уменьшилась выраженность морфологических проявлений дисплазии соединительной ткани [34,35]. Данные наблюдения позволили авторам высказать предположение о том, что среди наиболее важных патогенетических механизмов дисплазии соединительной ткани — хронический дефицит ионов магния, который приводит к нарушению формирования структур соединительной ткани и обуславливает хаотичность расположения волокон коллагена [35].

Продолжаются исследования по изучению роли препаратов Mg^{2+} в лечении гипертонической болезни. Уже давно известно, что при внутривенном введении 25% раствора сульфата магния наблюдается вазодилатация, сопоставимая с эффектом антагонистов кальция. Экспериментальные данные подтверждают важную роль ионов магния в регуляции сосудистого тонуса. При снижении уровня внеклеточного

магния увеличивается поступление кальция внутрь клетки, что вызывает вазоконстрикцию. Кроме того, ионы магния тормозят активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, соответственно этому, дефицит Mg^{2+} создает более благоприятные условия для системной вазоконстрикции артериол, во многом определяющей уровень периферического сосудистого сопротивления [30].

Имеются публикации, свидетельствующие о том, что коррекция поступления в организм магния с помощью пищевых добавок позволяет добиться у пожилых нормализации уровня АД при мягкой артериальной гипертензии [36], в том числе, и в условиях двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [37].

В одно из исследований были включены больные с артериальной гипертензией. При лечении данных пациентов оротатом магния в дозе 6 таблеток в сутки в течение 6 нед в комплексной терапии с антигипертензивными средствами получено статистически достоверное снижение уровня АД с 157,8/88,3 мм рт. ст. до 125,6/82,8 мм рт. ст., что также сочеталось и с урежением сердечного ритма [34].

Известно, что прием тиазидовых диуретиков при лечении АГ предрасполагает к возникновению электролитных нарушений, в частности, приводит к дефициту Mg^{2+} [38]. Соответственно, дефицит ионов Mg^{2+} создает благоприятные условия для повышения АД и может быть причиной недостаточной эффективности антигипертензивных средств. Несмотря на отсутствие единого подхода к оценке роли гипомagneмии при АГ, очевидна необходимость коррекции электролитного обмена, особенно при его нарушениях, связанных с приемом диуретиков.

В ходе исследования ARIC изучалось потребление магния с пищей, концентрация магния в крови, и риск развития гипертензии у 7731 мужчин и женщин. Период наблюдения составил 6 лет [4,5,20]. Риск развития гипертензии и у мужчин, и у женщин снижался по мере повышения концентрации магния в сыворотке крови. Но эта тенденция имела статистическое значение только у женщин. Хотя исследователи не обнаружили зависимости между потреблением магния и частотой встречаемости гипертензии, они предположили, что гипомagneмия может играть определенную роль в развитии гипертензии.

В настоящее время явно недостаточно клинических данных для окончательного вывода о возможности использования магния с гипотензивной целью. В 29 ретроспективных исследованиях была выявлена связь между уровнем АД и потреблением магния, в то же время, данные клинических исследований не подтвердили факт снижения АД при увеличении потребления магния. Только в одном из них, выполненном в Японии, увеличение потребления магния до 20 ммоль в день че-

рез 8 нед сопровождалось снижением АД на 2,5 мм рт. ст. и 3,7 мм рт. ст. по результатам суточного мониторинга артериального давления [30,38].

Вместе с тем, дополнительный прием магния можно рекомендовать больным с артериальной гипертензией, у которых имеется высокий риск гипомagneмией (например, при терапии тиазидными диуретиками [30]).

Как уже было показано выше, эффективным препаратом магния является Магнерот®. Оротат магния создает оптимальные условия для проникновения магния внутрь клетки, где его физиологическое значение трудно переоценить. Данный препарат оротата магния хорошо переносится, процент побочных эффектов весьма невелик. Единственным противопоказанием для его назначения является наличие почечной патологии — мочекаменной болезни и нарушения почечной функции. Важно отметить, что оротат магния

может применяться в период беременности и лактации.

Оротат магния применяется по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 7 дней, с переходом на 1 таблетку 2–3 раза в сутки ежедневно. Может применяться длительное время.

Заключение

Таким образом, многочисленные исследования дают основание считать применение препарата Магнерот® эффективным в кардиологической практике. Во всем мире препараты магния в качестве терапевтического средства приобретают все большее значение, поскольку они эффективны, практически лишены побочных действий и экономически доступны.

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

Литература

- Kudrin A.V. Trans elements and apoptosis. J Trans Element Med Biol 1998; 12: 65–76.
- Rardon D.P., Fisch C. Electrolytes and the Heart. In Hurst JW, ed. Hurst's the heart, 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1990.
- Agadzhanian N.A., Tsirkin V.I., eds. Human Physiology. St. Petersburg: Sotis; 1998. Russian (Агаджанян Н.А., Циркин В.И., редакторы. Физиология человека. СПб.: Сотис; 1998).
- Liao F., Folsom A., Brancati F. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am Heart J 1998; 136 (3): 480–490.
- Maier J.A. Low magnesium and atherosclerosis: an evidence-based. Molecular Aspects of Medicine 2003; 24: 3–9.
- Shechter M., Sharir M., Labrador M. et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. Circulation 2000; 102: 2353–2358.
- Zehender M., Meinertz T., Just H. Magnesium deficiency and magnesium substitution. Effect on ventricular cardiac arrhythmias of various etiology. Herz 1997; 22 (1): 56–62.
- Head K.A. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. Altern Med Rev 2006; 11 (4): 294–9.
- Ma B., Lawson A.B., Liese A.D. et al. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association. Am J Epidemiol 2006; 164 (5): 449–58.
- Rosenfeldt F. Metabolic supplementation with orotic acid and magnesium orotate. Cardiovasc Drugs Ther 1998; 12 (2): 147–152.
- Bourre J. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. J Nutr Health Aging 2006; 10 (5): 377–385.
- Jellinek H., Takacs E. Morphological aspects of the effects of orotic acid and magnesium orotate on hypercholesterolemia in rabbits. Arzneimittelforschung 1995; 45 (8): 836–842.
- Sueta C., Clarke S., Dunlap S. Effect of acute magnesium administration on the frequency of ventricular arrhythmia in patients with heart failure. Circulation 1994; 89: 660–666.
- Iezhitsa I. Potassium and magnesium depletions in congestive heart failure pathophysiology, consequences and replenishment. Clin Calcium 2005; 15 (11): 123–133.
- Etienne Y., Blanc J., Bosch J. et al. Anti-arrhythmic effects of intravenous magnesium sulfate in paroxysmal supraventricular tachycardia. Am Cardiol Angeiol 1988; 37 (9): 535–538.
- Shilov A. M. Application of magnesium products for the prevention of cardiac arrhythmias in patients with acute myocardial infarction. Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal 2002; (1): 16–19. Russian (Шилов А. М. Применение препаратов магния для профилактики нарушений ритма сердца у больных острым инфарктом миокарда. Российский Кардиологический Журнал 2002; (1): 16–19).
- Shechter M. Does magnesium have a role in the treatment of patients with coronary artery disease? Am J Cardiovasc Drugs 2003; 3 (4): 231–239.
- Hoshino K., Ogawa K., Hishitani T. et al. Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. Pediatr Int 2006; 48 (2): 112–117.
- Therapy magnesium orotate. Tablets Magnerot. The scientific review. Moscow: Medpraktika; 2001. Russian (Терапия магнием оротатом. Таблетки Магнерот. Научный обзор. М.: Мед-практика; 2001).
- Liao F., Folsom A.R., Brancati F.L. Is Low Magnesium Concentration a Risk Factor for Coronary Heart Disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am Heart J 1998; 136: 480–490.
- Roberts D., Buckley N. Antidotes for acute cardenolide (cardiac glycoside) poisoning. Cochrane Database Syst Rev 2006; 18 (4): CD005490.
- Petroianu A., Barquete J., Plentz E. Acute effects of alcohol ingestion on the human serum concentrations of calcium and magnesium. J Int Med Res 1991; 19 (5): 410–413.
- Camm A., Janse M., Roden D. et al. Congenital and acquired long QT syndrome. Eur Heart J 2000; 21 (15): 1232–1237.
- Pogorelko O.I., Orlov V.A., Shut'ko V.Yu. et al. Use of the drug in the treatment of Magnerot coronary heart disease patients with metabolic cardiovascular syndrome. Aktual'nye voprosy klinicheskoy zhelezno-dorozhnoy meditsiny: sbornik TsKB MPS 2000; 5: 223–233. Russian (Погорелко О.И., Орлов В.А., Шутко В.Ю. и др. Применение препарата Магнерот в терапии больных ишемической болезнью сердца с метаболическим кардиоваскулярным синдромом. Актуальные вопросы клинической железно-дорожной медицины: сборник ЦКБ МПС 2000; 5: 223–233).
- Woods K., Fletcher S., Roffe C. et al. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). Lancet 1992; 339: 1553–1558.
- Diaz R., Paolasso E. C., Piegas L. S. et al. on behalf of the ECLA (Estudios Cardiologicos Latinoamerica) collaborative group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial. Circulation 1998; 98: 2227–2234.
- Fath-Ordoubadi F., Beatt K. J. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. An overview of randomized placebo – controlled trials. Circulation 1997; 96: 1152–1156.
- Shechter M., Hod H., Chouraqui P. et al. Magnesium therapy in acute myocardial infarction when patients are not candidates for thrombolytic therapy. Am J Cardiol 1995; 75: 321–323.
- Classen H. Magnesium orotate-experimental and clinical evidence. Rom J Intern Med 2004; 42 (3): 491–501.
- Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. Magnes Res 2005; 18 (4): 275–284.
- Hadj A., Pepe S., Marasco S. et al. The principles of metabolic therapy for heart disease. Heart Lung Circ 2003; 12 (2): 55–62.
- Witte K., Clark A. Micronutrients and their upplementation in chronic cardiac failure. An update beyond theoretical perspectives. Heart Fail Rev 2006; 11 (1): 65–74.
- Lazebnik L.B., Drozdova S.L. Correction of magnesium deficiency in cardiovascular disease. Kardiologia 1997; (5): 103–104. Russian (Лазебник Л.Б., Дроздова С.Л. Коррекция магниевого дефицита при сердечно-сосудистой патологии. Кардиология 1997; (5): 103–104).
- Ostroumova O.D., Mel'nik O.O., Stepura O.B. Mitral valve prolapse – a norm or pathology? Russkiy Meditsinskiy Zhurnal 2002; 10 (28): 1314–28. Russian (Остроумова О.Д., Мельник О.О., Степура О.Б. Проплап митрального клапана – норма или патология? Русский Медицинский Журнал 2002; 10 (28): 1314–28).
- Geleijnse J.M., Witterman J.C., Bak A.A. et al. Reduction in blood pressure with a low sodium, high potassium, high magnesium salt in older subjects with mild to moderate hypertension. BMJ 1994; 309 (6952): 436–40.
- Wirell M. P., Wester P. O., Segmayer B. J. Nutritional dose of magnesium in hypertensive patients on beta blockers lowers systolic blood pressure: a double-blind, cross-over study. J Intern Med 1994; 236: 189–195.
- Minerals. In Drug Facts and Comparisons. St. Louis, MO: Facts and Comparisons; 2000:27–51.

Поступила: 06.06.2012

Принята в печать: 13.06.2012

СТАТИНЫ И МИОПАТИЯ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

О.М. Драпкина*, Е.М. Чернова, О.Н. Корнеева

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

Статины и миопатия: молекулярные механизмы

О.М. Драпкина*, Е.М. Чернова, О.Н. Корнеева

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

Рассматривают вопросы безопасности лечения статинами. В частности, подробно обсуждают вопрос возникновения такого осложнения, как миопатия. Представлены молекулярные механизмы развития статиновой миопатии, а также факторы риска ее возникновения. Отдельно рассматривается роль коэнзима Q10 в возникновении миопатии и возможности его применения для профилактики этого осложнения.

Ключевые слова: статины, миопатия, коэнзим Q10, розувастатин.

РФК 2012;8(3):469–473

Statins and myopathy: molecular mechanisms

O.M. Drapkina*, E.M. Chernova, O.N. Korneeva

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

The safety of statin therapy is considered. In particular the reasons of a complication such as myopathy are discussed in detail. The molecular mechanisms of statin myopathy, as well as its risk factors are presented. The role of coenzyme Q10 in the myopathy development and coenzyme Q10 application for the prevention of this complication are considered.

Key words: statins, myopathy, coenzyme Q10, rosuvastatin.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(3):469–473

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

Введение

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктазы (статины) — основная и чаще всего назначаемая группа высокоэффективных гиполипидемических препаратов. Данные препараты продемонстрировали значительное снижение сердечно-сосудистого риска и рекомендованы для назначения всем больным ишемической болезнью сердца (ИБС), имеющим повышенный уровень холестерина и атерогенных липопротеинов, при невозможности поддержания этих показателей на адекватном уровне с помощью диеты [1]. Как правило, статины достаточно безопасны и хорошо переносятся пациентами, однако необходимо учитывать, что частота возникновения побочных эффектов во время проведения клинических испытаний может быть меньше частоты возникновения таковых в реальной клинической практике. Миопатия — достаточно редкий побочный эффект при терапии статинами. Степень выраженности миопатии может варьироваться от бессимптомного повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови до сопровождающегося миалгией и мышечной слабостью или опасного для жизни рабдомиолиза. Жалобы на миалгию предъявляют приблизительно 5–7% пациентов, принимающих статины. Рабдомиолиз, к счастью, развивается

чрезвычайно редко — частота его возникновения колеблется от 0,44 до 0,54 случаев на 10 000 человек в год [2].

Молекулярные механизмы повреждения мышц на фоне статинов

Точные молекулярные механизмы повреждения мышц статинами до сих пор неизвестны, и многочисленные гипотезы на этот счёт активно выдвигаются и обсуждаются.

Известны факторы риска развития миопатии, к которым относят: одновременное назначение нескольких лекарственных средств одному пациенту, особенно полипрагмазия; приём статина в высокой дозе; пожилой возраст пациента; сахарный диабет как сопутствующее заболевание [3–6]. Дополнительными факторами риска являются те состояния, которые делают митохондрии более уязвимыми, более подверженными повреждению, например, метаболический синдром, заболевания щитовидной железы и генетические мутации, связанные с митохондриальной дисфункцией [4]. Предполагается, что митохондриальная дисфункция может также лежать в основе многих других побочных эффектов статинов: когнитивные нарушения, невропатии, панкреатическая и печеночная дисфункция, половая дисфункция [4].

Вероятность развития и выраженность миопатии увеличиваются при сочетании терапии статинами и физических нагрузок [7–9]. Предполагается, что 25% пациентов с высокой физической активностью, принимающих статины, испытывают мышечную слабость, боли в мышцах и судороги [8].

Сведения об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна — д.м.н., профессор кафедры

пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Чернова Екатерина Михайловна — клинический ординатор той же кафедры

Корнеева Ольга Николаевна — к.м.н., врач отделения кардиологии

клиники пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ

им. И.М. Сеченова

Согласно одной из гипотез, миопатия представляет собой гетерогенное состояние, которое может возникнуть как результат воздействия совокупности факторов: непосредственное действие лекарственного средства; лекарственные взаимодействия, в результате которых усиливается эффект статинов, зачастую вследствие ингибирования цитохрома P450 3A4 (CYP3A4); генетических (считается, что существует генетическая предрасположенность к развитию миопатии [3,5,10]), метаболических и иммунологических особенностей пациента [4,6,11].

Отдельного внимания заслуживают лекарственные взаимодействия. CYP3A4 — главный изофермент, участвующий в метаболизме статинов. Снижение активности этого фермента или вследствие его недостаточной экспрессии или вследствие его ингибирования другими лекарственными препаратами, которые принимает пациент, как, например, циклоспорином или итраконазолом, могут увеличить биодоступность статинов, а, следовательно, и риск миотоксичности [10].

Выявлено, что риск рабдомиолиза повышается при назначении комбинации статинов и фибратов, при этом в развитии этого опасного побочного эффекта имеют значение особенности как фармакокинетики, так и фармакодинамики этих лекарственных препаратов [10].

В некоторых случаях статины могут способствовать клиническому проявлению латентных состояний (например, асимптомной миопатии), которые служат предрасполагающими факторами [11]. Существуют исследования, в которых описаны несколько пациентов с рабдомиолизом, индуцированным статинами, изначально имеющих метаболические дефекты миоцитов, что указывает на клиническое проявление асимптоматических метаболических миопатий на фоне приёма статинов [2,12].

Вероятно, что токсичность статинов для пациентов с исходными незначительными мышечными нарушениями обусловлена метаболическими эффектами снижения уровня липидов в крови. У таких пациентов зачастую обнаруживаются мутации, отвечающие за метаболические заболевания мышц, и снижение количества митохондриальных ферментов. При биопсии выявляются снижение окисления жиров и митохондриальная дисфункция. Эти больные нередко плохо переносят также гиполипидемические препараты других групп, что и является обоснованием предположения, что миопатия развивается вследствие понижения уровня липидов в крови [13].

Наряду с предположением, что статин-ассоциированная миопатия имеет невоспалительную природу, существует гипотеза об аутоиммунном характере повреждения миоцитов, т.е. статины инициируют аутоиммунный процесс [11,12].

Также возможные механизмы миотоксичности включают внутриклеточное истощение необходимых метаболитов и дестабилизацию клеточных мембран [10].

Весьма популярно на сегодняшний день представление о том, что статины могут оказывать неблагоприятное воздействие на метаболизм мышц, в том числе, нарушать процесс окисления жирных кислот, уменьшать содержание кофермента Q10 (CoQ10) и усиливать деградацию белка в миоцитах путём изменения активности атрогина-1 и убиквитина [7,11]. Предполагается, что статины вызывают митохондриальную дисфункцию, нестабильность мембран, нарушают экспрессию генов, отвечающих за апоптоз (происходит индукция апоптоза миоцитов) и деградацию белка [2,3,5,7,8].

Наиболее широко распространена гипотеза о том, что основной причиной развития миопатии является снижение внутримышечного содержания CoQ10 [5]. Дело в том, что статины блокируют мевалонатный путь, а этим путём происходит биосинтез не только холестерина, но и CoQ10. Получается, что статины блокируют синтез и холестерина, и CoQ10.

Коэнзим Q10: ключевое звено патогенеза и лечения статиновой миопатии?

Вопросы молекулярных механизмов развития статиновой миопатии, также как и проблемы ведения пациентов, у которых развился этот побочный эффект, остаются неразрешенными. Можно обсуждать следующие пункты ведения пациентов с развитием статиновой миопатии: снижение дозы или назначение другого статина; более редкий приём препарата; применение гиполипидемического препарата другой группы, например эзетимиба или секвестрантов желчных кислот; дополнительное назначение CoQ10 [14,15]. Однако ни один предложенный вариант не имеет достаточной доказательной базы, кроме того, нет данных о влиянии обсуждаемых тактик на снижение сердечно-сосудистого риска [14,15].

Дополнительный приём CoQ10 представляется многообещающим, но не обоснован с точки зрения медицины, основанной на доказательствах [6].

О статинах и CoQ10 уже многое известно. Статины снижают уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови, а CoQ10, главным образом, транспортируется с помощью ЛПНП, но его снижение также обнаруживается в тромбоцитах и в лимфоцитах пациентов, получавших статины, поэтому это, действительно, может быть связано с ингибированием синтеза CoQ10 [16].

Статины блокируют синтез фарнезила пиррофосфата, промежуточного продукта в синтезе убихинона или CoQ10. На этом, а также на роли CoQ10 в производстве энергии в митохондриях, основана гипотеза, что ста-

тининдуцированный дефицит CoQ10 имеет значение в патогенезе статиновой миопатии. Терапия статинами вызывает уменьшение уровня CoQ10 в крови [17].

В исследовании R iv  H. с соавт. показано, что высокодозовая терапия статинами приводит к снижению концентрации CoQ10 и уменьшению активности дыхательной цепи митохондрий миоцитов [18]. Пациенты с гиперхолестеринемией (n=48; 33 мужчины и 15 женщин) получали 80 мг/сут симвастатина (n=16), 40 мг/сут аторвастатина (n=16) или плацебо (n=16) в течение 8 нед. Исходно и через 8 нед проведено исследование плазмы крови и биоптатов мышц. В плазме отношение латостерола к холестерину (маркер эндогенного синтеза холестерина) уменьшалось на 66% в обеих группах, принимавших статины. Концентрация кампестерола в мышцах увеличилась от $21,1 \pm 7,1$ нмоль/г до $41,2 \pm 27,0$ нмоль/г в группе, получавшей симвастатин, и от $22,6 \pm 8,6$ нмоль/г до $40,0 \pm 18,7$ нмоль/г в группе, получавшей аторвастатин ($p=0,005$). Концентрация убихинона снизилась от $39,7 \pm 13,6$ нмоль/г до $26,4 \pm 7,9$ нмоль/г ($p=0,031$) в группе, принимавшей симвастатин. Однако снижения его концентрации не наблюдалось в группе, получавшей аторвастатин и плацебо. У 6 пациентов, принимавших симвастатин, было выявлено значительное снижение внутримышечного содержания убихинона. Активность ферментов дыхательной цепи и цитратсинтазы были снижены у пациентов, принимавших симвастатин [18].

В исследовании Suzuki T. с соавт. [19] было выявлено, что при длительной терапии аторвастатином увеличивается уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме крови у пациентов с ИБС, при одновременном снижении уровня CoQ10. В исследовании приняли участие 29 пациентов ИБС. Измерялись уровни CoQ10 и мозгового натрийуретического пептида (BNP) в плазме крови, а также экскреция 8-изо-простагландина $F_{2\alpha}$ (8-iso-PGF) с мочой до и после 3-х месячной терапии аторвастатином. Правастатин получали 10 пациентов, флувастатин — 10 пациентов, в то время как 9 пациентов вообще не получали статинов перед назначением аторвастатина. Была выявлена прямая корреляция между аторвастатин-индуцированными изменениями уровней общего холестерина и CoQ10 ($r=0,632$; $p<0,01$), и обратная корреляция между аторвастатин-индуцированными изменениями уровней CoQ10 и BNP ($r=-0,497$; $p<0,01$). Не было выявлено значительной корреляции между аторвастатин-индуцированными изменениями в уровне CoQ10 и 8-iso-PGF. Было показано, что аторвастатин-индуцированное снижение уровня CoQ10 в плазме крови было связано с повышением уровня BNP [19].

Имеются сведения, что статины снижают внутримышечный уровень убихинона, однако, не до конца

ясно, в какой степени это зависит от воздействия на биосинтез в митохондриях [16]. Существует гипотеза, что при некоторых состояниях, при которых исходно снижен уровень CoQ10, терапия статинами может значительно уменьшить плазменное и, возможно, тканевое содержание кофермента Q10 [17].

В исследовании Lamperti C et al. [20] показано, что статиновая миопатия связана с умеренным уменьшением в мышце концентрации CoQ10, которая не ведёт к появлению гистохимических или биохимических признаков повреждения митохондрий, а также морфологических признаков апоптоза у большинства пациентов. Были взяты биоптаты мышц у 18 пациентов со статиновой миопатией (повышение уровня КФК в крови) и измерена концентрация CoQ10 и активности ферментов дыхательной цепи. В биоптатах анализировали степень апоптоза с использованием TUNEL (терминальной метки с деоксинуклеотидил-трансферазой — деоксиуридин-трифосфатом). Морфологическое строение мышц было нормальным у 14 пациентов, у 2 пациентов была выявлена митохондриальная дисфункция, и также у 2 пациентов были обнаружены неспецифические изменения. Внутримышечная концентрация CoQ10 не отличалась у пациентов основной и контрольной групп. Ни у одного пациента не было выявлено положительного TUNEL [20].

В то же время, согласно данным Laaksonen R. с соавт. [21], наблюдалось снижение уровня убихинона в плазме крови, однако в мышцах уровень убихинона, наоборот, повышался у пациентов с гиперхолестеринемией после 4 нед терапии статинами. По мнению автора, эти результаты свидетельствуют в пользу того, что внутримышечный уровень убихинона не уменьшается при кратковременной терапии статинами у пациентов, у которых нет миопатии [21].

Таким образом, влияние статинов на внутримышечное содержание CoQ10 неизвестно, и данные о внутримышечных уровнях CoQ10 у пациентов со статиновой миопатией недостаточны [17].

Работа митохондрий ухудшается в результате терапии статинами, и этот эффект усиливается при физической нагрузке. Дополнительное назначение CoQ10 может поднять его уровень в крови, однако данные относительно эффективности подобного назначения при миопатии недостаточны и противоречивы. Назначение CoQ10 не рекомендуется пациентам, получающим статины, ввиду недостаточной доказательной базы, однако никакой опасности в его назначении нет. Поэтому возможно применение CoQ10 у пациентов, которым необходима терапия статинами и у которых появилась миалгия, если назначение других гипOLIПИДемических препаратов для них недостаточно эффективно. Некоторым пациентам CoQ10 может помочь, возможно, вследствие эффекта плацебо [17].

Данные об эффективности применения CoQ10 при статиновой миопатии противоречивы. Приведём 2 исследования, в одном из которых показано его положительное влияние на состояние пациентов, а в другом — отсутствие выраженного эффекта.

В исследовании Caso G. с соавт. [22] делается вывод, что дополнительный приём CoQ10 уменьшает проявления миалгии и может представлять собой альтернативу отмене статинов. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациенты с миопатией получали CoQ10 (100 мг/сут; n=18) или витамин E (400 МЕ/сут; n=14) в течение 30 дней. Оценивались боль в мышцах в начале и в конце исследования. По истечении 30 дней интенсивность боли уменьшилась на 40% ($p<0,001$), в группе, получавшей CoQ10. Напротив, не наблюдалось изменений в интенсивности боли (+9%; p = не достоверно) в группе, получавшей витамин E [22].

В исследовании Young J.M. с соавт. [23] было показано, что дополнительное назначение CoQ10 не улучшало переносимость статинов и не влияло на миалгию. Пациенты (n=44) получали CoQ10 (200 мг/сут) или плацебо в течение 12 нед в комбинации с повышающейся дозой симвастатина от 10 мг/сут, с повышением при хорошей переносимости каждые 4 нед в 2 раза до 40 мг/сут. Пациентам, испытывающим значительную миалгию, уменьшали дозу статина или отменяли его. Миалгия оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы. Не было отмечено никакой разницы между комбинированной терапией и терапией только статином в интенсивности миалгии (медиана 6,0 против 2,3; $p=0,63$), в количестве пациентов, хорошо переносящих симвастатин 40 мг/сут [16 из 22 (73 %) с CoQ10 против 13 из 22 (59 %) с плацебо; $p=0,34$], а также в количестве пациентов, продолжающих лечение статином [16 из 22 (73 %) с CoQ10 против 18 из 22 (82%) с плацебо; $p=0,47$] [23].

Представленные результаты исследований по применению CoQ10 в лечении статиновой миопатии противоречивы и пока не нашли своё отражение в национальных или международных рекомендациях. Согласно рекомендациям ВНОК при непереносимости статинов следует назначать ингибитор обратного всасывания холестерина — эзетимиб. В настоящее время известно, что применение эзетимиба даёт дополнительное снижение ЛПНП. Однако не доказано идентичное со статинами снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне его приёма. Поиск альтернативных препаратов продолжается.

Бесспорно, что безопасность статинов высока. Этот класс препаратов обладает доказанной эффективностью в плане снижения уровня ЛПНП, а значит, и сердечно-сосудистых осложнений. Миопатии чаще регистрируются на высоких дозах статинов. Не сек-

рет, что дозировка в 80 мг симвастатина не рекомендована к применению Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration). По результатам анализа данных клинических исследований, представляется целесообразным использование розувастатина, который продемонстрировал крайне благоприятный профиль безопасности даже в высоких дозах и даже у пожилых коморбидных пациентов.

В исследовании CORONA (COntrolled ROsuvastatin MultiNAtional Study in Heart Failure) [24, 25] включено 5011 пациентов в возрасте от 60 лет (средний возраст составил 73 года, 24% женщин) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II, III, IV функциональных классов (ФК) по NYHA, имеющих систолическую сердечную недостаточность ишемической этиологии с фракцией выброса не более 40% (не более 35% у пациентов с ХСН II ФК), по мнению исследователя, не нуждающихся в гиполипидемической терапии. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 60% пациентов, 63% страдали артериальной гипертензией, 30% — сахарным диабетом. Пациенты получали терапию, направленную на уменьшение симптомов ХСН: 90% — петлевые или тиазидные диуретики, 42% — антагонисты альдостерона, 91% — ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов к ангиотензину II, 75% — бета-адреноблокаторы, 32% — дигоксин.

Больные были рандомизированы на 2 группы: первая группа больных (n=2514) получала 10 мг/сут розувастатина, вторая группа (n=2497) — плацебо.

Повышение аланиновой трансаминазы более чем на 3 верхние границы нормы отмечалось с одинаковой частотой в обеих группах (24 в группе плацебо против 25 в группе розувастатина). Повышение сывороточного креатинина в 2 раза чаще по сравнению с нормой регистрировалось в группе плацебо (32 против 23).

Симптомы поражения мышц (по опроснику) несколько чаще наблюдались в группе пациентов, принимавших розувастатин (225 против 207), однако повышение креатинкиназы более чем на 10 верхних границ нормы регистрировалось у 3 пациентов из группы плацебо и у 1 пациента, принимавшего розувастатин, а сочетание такого повышения креатинкиназы с симптомами поражения мышц наблюдалось у 1 пациента из группы плацебо и не наблюдалось в группе, получавшей розувастатин [24, 25].

Таким образом, было показано, что розувастатин безопасен и хорошо переносится пожилыми пациентами, которые и составляют группу риска развития «статиновой миопатии». Появляются дженерические препараты розувастатина, что дает возможность более широкого применения розувастатина в клинической практике. Так, совсем «свежим» дженериком выступает Розулип,

который продемонстрировал биоэквивалентность с оригинальным розувастатином (Исследование MC-0129; Algorithme Farma Inc.; Quebec, Canada, 2009). Теперь ему предстоит завоевать доверие практических врачей.

Заключение

Отсутствие побочных эффектов у статинов, произведших революцию в кардиологии, невозможно представить. На сегодняшний день можно утверждать, что статины относительно безопасные препараты, а их эффективность намного превышает риск побочных эффектов. Необходимо отметить, что, согласно последним данным, розувастатин продемонстрировал бла-

гоприятный профиль безопасности даже в высоких дозах и даже у пожилых коморбидных пациентов.

Массовое назначение статинов требует мониторинга переносимости, побочных эффектов, разработки методов профилактики и лечения статиновой миопатии. С учетом знаний о молекулярных механизмах развития этого нежелательного явления привлекает внимание возможность лечения больных со статиновой миопатией с помощью коэнзима Q10, но для более основательных выводов требуются дополнительные исследования.

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

Литература

1. National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2008; 7(6) suppl 4: 1–40. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная ТерAPIя и Профилактика 2008; 7(6) приложение 4: 1–40).
2. Arora R, Liebo M, Maldonado F. Statin-induced myopathy: the two faces of Janus. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2006; 11(2):105–12.
3. Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. Curr Atheroscler Rep 2007; 9(5):389–96.
4. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8(6):373–418.
5. Sewright KA, Clarkson PM, Thompson PD. Statin myopathy: incidence, risk factors, and pathophysiology. Curr Atheroscler Rep 2007; 9(5):389–96.
6. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. Curr Opin Lipidol 2007; 18(4):401–8.
7. Meador BM, Huey KA. Statin-associated myopathy and its exacerbation with exercise. Muscle Nerve 2010; 42(4):469–79.
8. Dirks AJ, Jones KM. Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. Am J Physiol Cell Physiol 2006; 291(6):C1208–12.
9. Di Stasi SL, MacLeod TD, Winters JD, Binder-MacLeod SA. Effects of statins on skeletal muscle: a perspective for physical therapists. Phys Ther 2010; 90(10):1530–42.
10. Evans M, Rees A. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: are all statins the same? Drug Saf 2002; 25(9):649–63.
11. Toth PP, Harper CR, Jacobson TA. Clinical characterization and molecular mechanisms of statin myopathy. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6(7):955–69.
12. Christopher-Stine L. Statin myopathy: an update. Curr Opin Rheumatol 2006; 18(6):647–53.
13. Phillips PS, Haas RH. Statin myopathy as a metabolic muscle disease. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6(7):971–8.
14. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. Ann Intern Med 2009; 150(12):858–68.
15. Arca M, Pigna G. Treating statin-intolerant patients. Diabetes Metab Syndr Obes 2011; 4:155–66.
16. Littarru GP, Langsjoen P. Coenzyme Q10 and statins: biochemical and clinical implications. Mitochondrion 2007; 7 Suppl:S168–74.
17. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. J Am Coll Cardiol 2007; 49(23):2231–7.
18. Päivä H, Thelen KM, Van Coster R, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. Clin Pharmacol Ther 2005; 78(1):60–8.
19. Suzuki T, Nozawa T, Sobajima M, et al. Atorvastatin-induced changes in plasma coenzyme q10 and brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease. Int Heart J 2008; 49(4):423–33.
20. Lamperti C, Naini AB, Lucchini V, et al. Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. Arch Neurol 2005; 62(11):1709–12.
21. Laaksonen R, Jokelainen K, Sahi T, et al. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. Clin Pharmacol Ther 1995; 57(1):62–6.
22. Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. Am J Cardiol 2007; 99(10):1409–12.
23. Young JM, Florkowski CM, Molyneux SL, et al. Effect of coenzyme Q(10) supplementation on simvastatin-induced myalgia. Am J Cardiol 2007; 100(9):1400–3.
24. Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, et al; CORONA Study Group. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. Eur J Heart Fail 2005; 7(6):1059–69.
25. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007; 357(22):2248–61.

Поступила: 28.05.2012

Принята в печать: 04.06.2012

ОТЧЕТ О ПРОВЕДЕНИИ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ФОРУМА «КАРДИОЛОГИЯ 2012»

Г.Я. Масленникова

ответственный секретарь форума

Ведущий научный сотрудник ФГБУ Государственный научно-исследовательский
центр профилактической медицины Минздрава России

В начале XXI века сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основными причинами смерти во всех странах мира, как с низким уровнем доходов населения, так со средним и высоким. Несмотря на то, что во многих экономически развитых странах эпидемия ССЗ стихает, в то же время она нарастает в развивающихся странах. Надвигающаяся эпидемия таких факторов риска ССЗ, как избыточная масса тела и ожирение, сахарный диабет и метаболический синдром могут существенно повлиять на состояние здоровья населения и способствовать сохранению серьезного вклада ССЗ в смертность, или даже увеличению такого вклада. В Российской Федерации показатели смертности от ССЗ — одни из самых высоких в мире и превышают соответствующие показатели экономически развитых стран мира в 3–5 раз.

Наблюдаемое в Российской Федерации с 2003 года снижение общей смертности, в том числе и от ССЗ, было обусловлено, скорее всего, стабилизацией экономической ситуации в стране, началом осуществления основных положений приоритетного национального проекта «Здоровье». Научно-образовательные форумы «Кардиология», предназначенные для врачей практического здравоохранения, являются частью непрерывного профессионального образования и способствуют скорейшему внедрению современных достижений медицинской науки в практическое здравоохранение.

Всероссийский научно-образовательный форум «Кардиология 2012» явился продолжением научно-образовательных форумов «Кардиология», которые проходят в Москве ежегодно, начиная с 1998 г. Тринадцатый научно-образовательный форум «Кардиология 2012» проходил с 28 февраля по 1 марта 2012 г. в Москве, в гостинице «Рэдиссон Славянская». Организаторами мероприятия выступили Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК) и конгресс-оператор «МЕДИ Экспо». Президентом форума был академик РАМН, почетный президент ВНОК Оганов Рафаэль Гегамович, который в своей приветственной речи подчеркнул практическую ценность данного мероприятия: «Форум проводится для того, чтобы врачи практического

здравоохранения познакомились с последними научными достижениями, могли быстро ориентироваться в огромном количестве информации, определять, что действительно является новшеством, а что просто рекламой или даже псевдонаучными материалами. На форуме выступают ведущие специалисты и представляют уже в аналитическом виде различные проблемы».

В форуме «Кардиология 2012» приняли участие врачи практического здравоохранения, терапевты, неврологи — около 1000 специалистов из 7 стран, 63 субъектов и 169 городов России. В рамках пленарных заседаний и симпозиумов ведущими представителями науки — кардиологами, неврологами, терапевтами и специалистами других медицинских профессий было прочитано свыше 45 лекций. На форуме прошли 3 пленарных заседания, в рамках которых были представлены доклады по современным возможностям профилактики и лечения ССЗ, совершенствованию медицинской помощи кардиологическим больным, 8 симпозиумов и клинический разбор «Пациент с высоким риском ССЗ и сочетанной патологией на приеме у врача-терапевта». Основными тематическими направлениями лекций симпозиумов были:

- Организация помощи кардиологическим больным;
- Факторы риска и профилактика ССЗ на популяционном, групповом и индивидуальном уровнях, роль центров здоровья;
- Новые российские и международные клинические рекомендации в области профилактики, диагностики и лечения ССЗ;
- Диагностика и лечение сочетанной патологии, междисциплинарный подход;
- Диагностика, лечение и профилактика наиболее распространенных ССЗ: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, артериальная гипертензия, мозговой инсульт, хроническая сердечная недостаточность;
- Медикаментозные и инвазивные методы лечения ССЗ (эндоваскулярные, хирургические, радиочастотная абляция).

В рамках форума была организована выставочная экспозиция медицинского оборудования, услуг, лекарственных средств и новых технологий в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение и рекомендации

Необходимость проведения научно-образовательных форумов «Кардиология» для врачей практического здравоохранения обусловлена высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью от этих причин, и, следовательно, большими социально-экономическими потерями. Основное бремя по профилактике развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, снижению преждевременной смерти от этих причин лежит на системе практического здравоохранения. Несомненно, только высококвалифицированный специалист практического здравоохранения способен снизить это бремя, своевременно используя эффективные методы профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Современная система последипломного образования не позволяет врачам практического здравоохранения своевременно и быстро получать информацию по новейшим достижениям в области практической медицины, поэтому ежегодное проведение таких форумов является одним из важных элементов последипломного образования

в системе непрерывной подготовки специалистов. Это будет способствовать совершенствованию знаний и их использованию в практическом здравоохранении, что, соответственно, может привести к снижению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Для повышения эффективности работы форума необходимо:

1. Включение форума в план мероприятий Минздрава РФ и издание соответствующего приказа.
2. Участие в организации и проведении форума главных специалистов по кардиологии и профилактической медицине субъектов РФ, руководителей учреждений практического здравоохранения, специалистов региональных и муниципальных органов здравоохранения.
3. Представление на форуме основных положений национальных и зарубежных руководств по основам здорового образа жизни, профилактике, диагностике, лечению сердечно-сосудистых заболеваний и реабилитации больных в практическом здравоохранении, имеющих доказательную основу.
4. Привлечение к участию в форуме в качестве лекторов зарубежных экспертов по здоровому образу жизни, профилактике, современным методам диагностики и лечения ССЗ.
5. Поддержка государственных и частных общественных, российских и международных организаций в организации и проведении форума.

I МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ МОЛОДЫХ КАРДИОЛОГОВ «КАРДИОЛОГИЯ: НА СТЫКЕ НАСТОЯЩЕГО И БУДУЩЕГО»

Впечатления, итоги, перспективы

1-2 июня 2012 г. в г. Самаре прошел I Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов «Кардиология: на стыке настоящего и будущего». Это событие было первым не только в России, но и в Европе, европейское движение молодых кардиологов ESC Cardiologists of tomorrow, основанное в 2009 г., до этого проводило отдельные научные и практические сессии в рамках Европейского конгресса кардиологов или региональных конгрессов. Идея провести отдельное мероприятие международного уровня зародилась и была успешно реализована в России.

Идея проведения форума молодых кардиологов

В рамках конгрессов и конференций обычно проводятся конкурсы молодых ученых или отдельные сессии, поэтому с устным докладом может выступить

лишь несколько человек. Отдельный форум был организован для того, чтобы большое число молодых специалистов из России и стран СНГ могло представить результаты своей научной работы. Кроме того, участие в форуме – это возможность предъявить свои достижения на серьезном международном уровне, развить навыки презентации, обсудить свои результаты с экспертами и коллегами, пообщаться в неформальной обстановке как с ведущими отечественными и зарубежными учеными, так и с молодыми коллегами из других городов и стран. Надеемся, что форум станет стартовой площадкой для молодых кардиологов для представления результатов собственных исследований на крупных международных конгрессах за рубежом.

Подготовка к мероприятию

Секция молодых кардиологов Всероссийского научного кардиологического общества была создана в

2010 г., за это время был проведен целый ряд различных мероприятий: Интернет-школы, сессия клинических случаев на Национальном конгрессе кардиологов и др. Форум молодых кардиологов, безусловно, стал самым масштабным и значительным событием за всю историю существования рабочей группы.

Идея проведения форума принадлежит председателю секции молодых кардиологов Российского кардиологического общества – РКО (так с мая 2012 г. называется ВНОК) д.м.н. Концевой А.В., а главный кардиолог Самарской области д.м.н. Дупляков Д.В. предложил провести его в Самаре.

Подготовка мероприятия заняла 10 мес. Была разработана концепция форума, согласно которой максимальная возможность выступить предоставлялась молодым кардиологам. Программа форума включала научные сессии, практические сессии с представлением клинических случаев, модерлируемые постерные сессии, а также целый день заседаний на английском языке. Научный комитет состоял из 2 частей: ведущих экспертов и молодежного научного комитета, который принял самое активное участие в формировании научной программы. Молодежный научный комитет включал активных представителей секции молодых кардиологов, которые уже зарекомендовали себя как региональные лидеры и достигли определенных результатов в научной работе.

Формат сессий в целом был следующий:

Председатели: 1-2 эксперта и 1 молодой кардиолог;

Доклады – 1 доклад эксперта с описанием проблемы и 4-5 докладов молодых специалистов. Доклады молодых кардиологов отбирали по результатам независимого рецензирования тремя экспертами, рецензирование проводилось по пятибалльной системе, и на основании итогового балла отбирали доклады для участия в форуме.

Подготовительные работы включали переговоры с Президиумом правления РКО и Европейским обществом кардиологов.

Кто нас поддержал

Форум получил поддержку президиума правления РКО. Содействие научному и практическому развитию молодых кардиологов становится одним из векторов в развитии организации. В работе форума приняли участие Президент РКО, академик РАМН



Во время заседаний форума

Е.В. Шляхто, два вице-президента и члены президиума правления РКО, что является несомненным показателем серьезного отношения Общества к молодым коллегам.

Секция молодых кардиологов РКО является частью движения ESC Cardiologists of tomorrow, поэтому поддержка Европейского общества кардиологов не случайна. Европейское общество кардиологов широко анонсировало форум, информация о нем была размещена на сайте общества и в рассылках по всем Национальным обществам – членам Европейского общества кардиологов. На форум приехали представители Европейского общества: члены nucleus ESC Cardiologists of tomorrow – Stephane Zuily (Франция), Janine Poss (Германия) и председатель молодых кардиологов Чешской республики Michal Pazdernik.

Локальный организационный комитет провел огромную подготовительную работу.

Участники форума

В работе форума приняли участие 436 кардиологов из 8 стран (Россия, Франция, Германия, Чехия, Украина, Кыргызстан, Таджикистан, Эстония). В Самару приехали кардиологи из 25 российских городов.

Научная программа форума

Научная программа форума включала пленарное заседание, три сессии на английском языке, 18 сессий на русском языке. Спектр рассматриваемых проблем был очень широк: от генетических исследований в кардиологии, некоронарогенных заболеваний миокарда до вопросов профилактики и эпидемиологии.

На пленарном заседании с приветственным словом выступили ректор Самарского государственного ме-

дицинского университета, академик РАМН Котельников Г.П. и заместитель министра здравоохранения и социального развития Самарской области Кузнецов С.И. Президент РКО, академик РАМН, профессор Шляхто Е.В. выступил с обзором достижений трансляционной медицины.

В рамках пленарного заседания состоялось награждение 5 лучших научных работ, отобранных по результатам независимого рецензирования.

Выбранный формат сессий (сочетание докладов экспертов и молодых кардиологов) оказался очень удачным, все заседания сопровождались оживленной и неформальной дискуссией. Интересно было всем: молодым кардиологам – послушать ведущих отечественных ученых и получить от них оценку своих работ; экспертам – услышать молодых коллег, их точку зрения на проблему.

Большой интерес вызвали сессии на английском языке, на которых выступили молодые кардиологи России, Франции, Германии, Чехии, Украины. Английский язык не оказался препятствием ни для докладчиков, ни для слушателей, ни для активной дискуссии.

Модерируемая постерная сессия была организована в соответствии с принципами крупных международных конгрессов, каждый участник имел возможность обсудить свою работу с двумя модераторами и коллегами. В рамках 7 тематических рубрик постерной сессии было отобрано по 1 лучшему докладу, автор которого получил диплом и денежную премию.

Взаимодействие с европейским обществом кардиологов

В рамках форума состоялся совместный круглый стол Рабочей группы молодых кардиологов РКО и представителей nucleus ESC Cardiologists of tomorrow. В Самаре приехал французский кардиолог Stephane Zuily, основоположник движения молодых кардиологов в Европе. В рамках круглого стола участники в неформальной обстановке обсуждали дальнейшую интеграцию молодых российских кардиологов в европейское научное и образовательное пространство. Европейские кардиологи описали возможности, предоставляемые молодым специалистам: снятие регистрационного взноса на европейский конгресс, гранты для молодых специалистов, специальная научная и практическая программа и др. Европейские кардиологи приняли активное участие в обсуждении перспектив развития российской группы молодых кардиологов.

Перспективы секции молодых кардиологов РКО

Несомненно, прошедший форум дал мощный импульс для развития движения молодых кардиологов в России. Молодые кардиологи получили идеи, рекомендации и новые возможности для дальнейшего развития своей научной и практической деятельности.

Молодых кардиологов поддерживает правление РКО, которое учредило новые премии для молодых ученых. С 2012 г. введены специальные сниженные регистрационные взносы на Российский национальный конгресс. Молодые кардиологи будут принимать активное участие в переводе и подготовке к печати рекомендаций Европейского общества кардиологов.

В планах рабочей группы – привлечение активных молодых кардиологов из регионов к управлению секцией и разработке стратегии ее развития, проведение научных исследований, помощь в поиске и получении грантов и др. Также мы планируем расширить свое присутствие на различных интернет-площадках, и тем самым увеличить вовлеченность молодых кардиологов в наше движение.

Мы постараемся приложить все силы для реализации научного проекта с участием молодых кардиологов из разных регионов РФ и СНГ.

Организаторы форума выражают благодарность:

За поддержку и участие в форуме со стороны РКО: Президенту РКО, академику РАМН Шляхто Е.В., вице-президентам РКО Шальной С.А., Галевичу А.С., члену Президиума правления РКО Конради А.О., исполнительному директору РКО Юсуповой М.М., директору по социальным программам РКО Таничевой А.А.

За организацию форума: ректору СамГУ Котельникову Г.П., проректорам Крюкову Н.Н., Щукину Ю.В., главному кардиологу Самарской области Дуплякову Д.В.

За поддержку и распространение информации о форуме в Европе: Президенту-элект (избранному президенту) Паносу Вардасу, вице-президенту Фаусто Пинто, ответственной за программу ESC Cardiologists of tomorrow Марии Тессерон, европейскому обществу кардиологов в целом.

За участие в подготовке научной программы и организационную работу: Дроздовой Л.Ю., Гарькиной С.В., Курапееву Д.И., Лотиной А.С., Малышевой А.М., Мензорову М.В., Полупанову А.Г., Поповой И.В., Ротарь О.П., Сыромятниковой Л.И., Шестерне П.А., Школьнику Е.Л.

ТСТ RUSSIA — XIV МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ КУРС ПО РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СТАЛ СМОТРОМ НОВЕЙШИХ ТЕХНОЛОГИЙ И МЕТОДИК В ОБЛАСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ



Директор Курса, Председатель Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, академик РАМН Баграт Гегамович Алякян

Семинар по научно-образовательной программе «Транскатетерное лечение сердечно-сосудистых заболеваний» в России (Transcatheter Treatment of Coronary Diseases, TCT Russia) и XIV Московский международный курс по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению (Москва, 14 июня 2012) были организованы Фондом исследований сердечно-сосудистых заболеваний (The Cardiovascular Research Foundation, CRF) совместно с Российским научным обществом специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению.

Курс стал крупнейшим слетом ведущих мировых специалистов в области эндоваскулярной диагностики и лечения. Чрескожные вмешательства, гибридные методы хирургии и транскатетерные операции, которые еще 10 лет назад в России считались фантастикой, в настоящее время — уже реальность. В течение трех дней мероприятия крупнейшие ученые более чем из 40 стран мира представляли свои разработки и методики в области лечения врожденных и приобретенных пороков сердца, ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, кровеносных сосудов нижних конечностей (в том числе и «диабетической стопы»), аневризм аорты и т.д. Заболевания, которые прежде не удавалось даже диагностировать, в настоящее время лечат по всему миру, эндоваскулярные технологии год за

годом становятся все доступнее и безопаснее.

В рамках Курса работала выставка, на которой спонсоры и партнеры — Abbott Vascular, Boston Scientific, Cardiomedics, Cordis, Medtronic, Terumo, Nycomed, GE, Импланта, St. Jude Medical, Philips, The Medicine Company, Biosensors, InspiresMD и другие — представили новейшие разработки в области эндоваскулярной диагностики и лечения. Часть партнеров Курса представили свои материалы для проведения ряда симпозиумов по таким темам, как лечение острого инфаркта миокарда, лечение врожденных и приобретенных пороков сердца, лечение аневризм аорты, лечение ишемической болезни сосудов и сердца, лечение периферических сосудов и т.д. После симпозиумов врачи могли своими глазами увидеть новейшее медицинское оборудование, ознакомиться с принципами его работы и получить полные современные данные о проведении вмешательств с использованием последних технологий.

Первый день Курса был посвящен технологическим инновациям в эндоваскулярной диагностике и лечении. Новейшие направления в области рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения представили: Хуан Гранада, исполнительный директор Фонда исследований сердечно-сосудистых заболеваний, Грегг Стоун, президент ТСТ США, Карло Ди Марио, президент Европейской Ассоциации чрескожных коронарных вмешательств (EAPCI), Гари Минц, главный редактор Фонда исследований сердечно-сосудистых заболеваний, профессор Сергей Абугов, руководитель отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН, и многие другие. Особое внимание было уделено стентам с антипролиферативным покрытием (специальному оборудованию, позволяющему хирургам осуществлять чрескожные вмешательства на сосудах сердца без использования скальпеля). Важное место было отведено мировому опыту использования таких стентов при различных клинических случаях, а также ближайшим перспективам развития технологии стентирования. В рамках ряда секционных заседаний и симпозиумов, посвященных технологическим особенностям стентов, состоялись три демонстрации операций, проведенных в режиме реального времени специалистами Европы, США и России. Трансляция операций велась из НЦ ССХ им. А.П. Бакулева РАМН.

Параллельно прошли симпозиумы, посвященные новому направлению в интервенционной кардиологии, применяемому при лечении атеросклеротического поражения сердца и сосудов, острых состояний, связанных с поражением сосудов. Участникам форума были представлены последние мировые данные использования новейших стентов, а также методы использования внутрисосудистого ультразвука для сложных чрескожных вмешательств.

Второй день конгресса был всецело посвящен особенностям рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения заболевания сосудов. Более половины секционных заседаний и симпозиумов было посвящено лечению поражений артерий нижних конечностей. Большинство выступающих отметили, что эти заболевания, которые прежде было очень сложно диагностировать и которые некогда означали для больных инвалидность, теперь можно лечить. Также большое внимание было уделено особенностям эндоваскулярного лечения поражения митрального клапана, аорты и ее ветвей, а также — современному эндоваскулярному лечению сонных, почечных и других периферических артерий, эндопротезированию аорты. В прямом эфире были проведены операции по стентированию сонных и почечных артерий.

Ланч-симпозиум второго дня конгресса завершился докладами ведущих специалистов Германии и России о новых методах лечения и предупреждения синдрома диабетической стопы, одном из самых распространенных диагнозов среди больных с патологией сосудов нижних конечностей.

Впервые в России состоялась прямая трансляция операции по денервации почечных артерий, являющейся серьезным прорывом в области лечения артериальной гипертонии.

Третий день конгресса открыли два заседания, посвященные различным методам эндоваскулярного протезирования аортального клапана. Эта методика является сегодня революционной и позволяет тяжелой группе больных обойтись без открытой операции. В ходе заседаний крупнейшие ученые Франции, Германии, Италии и России обсудили основные факторы риска при различных случаях протезирования, участникам конференции были представлены многочисленные рекомендации на основе многолетних данных проведения этих сложнейших операций.

Важное место было отведено лечению аневризм аорты. В ходе соответствующего симпозиума были обсуждены сложные случаи этого заболевания, сделан ряд рабочих выводов относительно методик эндопротезирования как основного способа борьбы с этим недугом.

Заключительный день также ознаменовался крупным событием в российском сообществе специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению: впервые в России академиком РАМН Багратом Алесяном была выполнена операция с применением биодеградируемого стента — новейшей разработки, представляющей из себя стент, который в течение двух лет полностью растворяется в организме. Дело в том, что любое чрескожное вмешательство, несмотря на все совершенство современных технологий, связано с им-



В одном из залов Конгресса

плантацией инородного устройства, а некоторые особенности сосудов пациента могут стать причиной осложнений, возникающих после операции. С применением биodeградируемых стентов риск повышенной травматичности сосудов, а также осложнений в отдаленном периоде при стентировании резко снижается.

Баграт Алесян отметил: «С появлением таких технологий и подробных мировых данных мы смело можем утверждать, что в подавляющем большинстве случаев сердечно-сосудистых заболеваний мы сможем вылечить больного, вернуть его к полноценной жизни. Сейчас у нас в стране более 900 врачей, владеющих самыми передовыми методами рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения. В год проводятся тысячи операций, сотни больных возвращаются к нормальной жизни. Если прежде многие операции, которые мы делали на сосудах и сердце, были крайне опасны, то сей-

час процедуры стентирования, специальные процедуры с применением ультразвука, ангиографические установки позволяют сделать сложнейшие операции, как по лечению, так и по протезированию, совершенно безопасными для здоровья пациентов. Это технологии XXI века, и лечение заболеваний сердца и сосудов выходит на новый уровень. Да, пока количество операций, которые делаются в России, не так велико, как в странах Европы и в США, однако год от года их количество растет, у нас уже сейчас есть несколько мощнейших центров: в одной Москве их на настоящий момент 49. Достаточно внушительное присутствие российских врачей в президиумах многих заседаний говорит о том, что Россия становится все более значимой в разработке и внедрении новых методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний».

СООБЩЕНИЕ ОБ ОПЕЧАТКАХ

В **РФК 2012, №2** допущены опечатки в статье «Дополнительная терапия триметазидином у больных хронической сердечной недостаточностью. Мета-анализ», L. Zhang и соавт.

1. Подпись к рисунку №1 (стр. 243)

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

Следует читать: Рисунок 1. Схема последовательности выбора исследований, включенных в мета-анализ ИБС — ишемическая болезнь сердца; ТМЗ — триметазидин

2. Таблица 2 (стр.248)

А) Колонка «Функциональный класс NYHA», субколонка «BCP [95%ДИ]», строка «Возраст, лет», субстрока «≥65 лет»

Напечатано: -0,70[-1,09, -0,39]

Следует читать: -0,70[-1,09, -0,30]

Б) Колонка «ЧСС в покое», субколонка «BCP [95%ДИ]», строка «Возраст, лет», субстрока «≥65 лет»

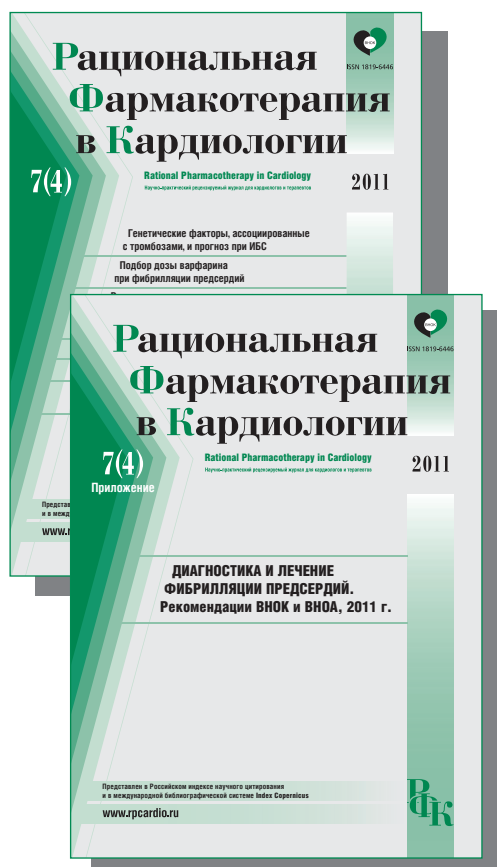
Напечатано: -270 [-7,27, 1,87]

Следует читать: -2,70 [-7,27, 1,87]

В) Колонка «КСО ЛЖ», субколонка «р», строка «Исходная ФВ ЛЖ», субстрока «<30%»

Напечатано: 0,0001

Следует читать: <0,0001



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 3 номера и приложения 2012 г. через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на 2012 г. (на оставшиеся 3 номера с приложениями)
Для индивидуальных подписчиков	570 руб
Для предприятий и организаций	870 руб

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"

(наименование получателя платежа)

ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

Квитанция

ООО "Столичная Издательская Компания"

(наименование получателя платежа)

ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

2012



Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА 2012 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на оставшиеся 3 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, Стромьнка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;**
 - по электронной почте (сканированные копии документов): **rpc@sticom.ru**

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. **(495) 585 4415**

E-mail: **rpc@sticom.ru**

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«Ф.И.О., адрес плательщика»

Анкета читателя

Фамилия.....

Имя.....

Отчество.....

Почтовый индекс.....

Адрес доставки (подробно).....

.....

.....

.....

Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций





МЕТАЛИЗЕ® СПАСАЕТ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ^{1,2}

- ✓ В любом месте
- ✓ В любых условиях
- ✓ В любое время



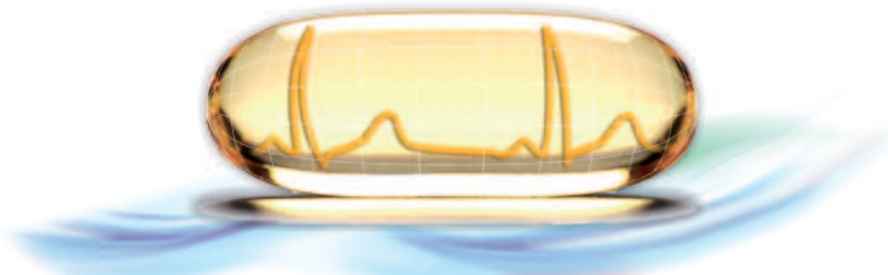
МЕТАЛИЗЕ® (тенектеплаза) – ТРОМБОЛИТИК №1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В США И ЕВРОПЕ³

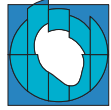
- ☑ Позволяет начать лечение инфаркта миокарда
НА ОДИН ЧАС РАНЬШЕ⁴
- ☑ **БОЛЕЕ 25% ПРЕРВАННЫХ ИНФАРКТОВ**
при применении в течение первого часа⁵



1. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Circulation 2003; 108: 135-42.
2. Danchin N et al. Circulation 2004; 110: 1909-1915.
3. Acute Coronary Syndrome Cardium Study, 2010 Decision Resources, Inc.
4. Morrison et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2000; 283: 2686-92.
5. Verheugt et al. Eur Heart J 2006; 27: 901-904.

Аритмии – причина смерти при ИБС¹



ОМАКОР 
90% Омега-3 ПНЖК специальная форма этиловых эфиров

У пациентов после инфаркта миокарда Омакор уменьшает³:

- Общую смертность -20%
- Сердечно-сосудистую смертность -30%
- Внезапную смертность -45%

У пациентов с ХСН Омакор уменьшает²:

- Общую смертность -14%*
- Смертность по причине желудочковых аритмий -17%
- Госпитализации по причине желудочковых аритмий -28%

- ✓ Повышает электрическую стабильность клеток сердца и блокирует запуск аритмий⁴
- ✓ Улучшает сократительную функцию миокарда⁵
- ✓ Побочные эффекты сравнимы с плацебо²⁻³

* У тех пациентов, кто соблюдал протокол исследования.

Регистрационный номер: ЛС-000559 МНН: Омега-3 триглицериды [ЭПК/ДГК = 1.2/1 - 90%] & **Фармакотерапевтическая группа:** гиполипидемическое средство. **Код АТХ:** C10AX06 **Показания к применению** Вторичная профилактика инфаркта миокарда (в сочетании с другими стандартными методами лечения: статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ). Гипертриглицеридемия: эндогенная гипертриглицеридемия - в качестве дополнения к диете при ее недостаточной эффективности, -тип IV (в качестве монотерапии), -типы IIb/III (в комбинации со статинами - в случае, когда концентрация триглицеридов остается высокой). **Противопоказания** Повышенная чувствительность к компонентам препарата. Экзогенная гипертриглицеридемия (гиперхиломикронемия типа I). Беременность и период лактации. **С осторожностью** Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Пожилой возраст (старше 70 лет). Выраженные нарушения функции печени. Одновременное применение с фибратами. Одновременный прием с пероральными антикоагулянтами. Тяжелые травмы, хирургические операции (в связи с риском увеличения времени кровотечения). **Способ применения и дозы** Внутрь, вместе с пищей. Для вторичной профилактики инфаркта миокарда рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Продолжительность лечения - по рекомендации врача. Гипертриглицеридемия: начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до 4-х капсул в сутки. Продолжительность лечения - по рекомендации врача. **Побочные эффекты:** диспепсия, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Передозировка** Рекомендована симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами** При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами - риск увеличения времени кровотечения. **Особые указания** В связи с умеренным увеличением времени кровотечения (при приеме высокой дозы - 4 капсулы) требуется наблюдение за пациентами, проходящими антикоагулянтную терапию, а при необходимости - соответствующая коррекция дозы антикоагулянта. У пациентов с нарушением функции печени (особенно при приеме высокой дозы - 4 капсулы) необходим регулярный контроль функции печени (АСТ и АЛТ). **Условия хранения** Список Б. В сухом месте при температуре не выше 25°C. Не замораживать. **Условия отпуска из аптек** По рецепту.

Для получения информации перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. Информация для медицинских работников, не для пациентов.

1. Bayers-de-Luna A. et al. Cardiovasc Drugs Ther 1994; 8(Suppl 2) 335-343.
2. Lancet 2008; 372: 1223-30.
3. GISSI-P Investigators. Lancet 1999; 354: 447-455.
4. Marchioli R et al. Circulation 2002; 105: 1897-1903.
5. European Journal of Heart Failure (2010) 12, 1345-1353.