



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

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

8(4)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2012

**Beta-blockers and metabolic parameters
in hypertension: the CABRIOLET trial /
Бета-адреноблокаторы и метаболические
параметры при АГ: исследование КАБРИОЛЕТ**

**Ингаляционный оксид азота при идиопатической
легочной гипертензии**

**Проблема взаимозаменяемости лекарственных
препаратов**

**Альтернативные подходы к антиагрегантной
терапии при ОКС**

**Современные возможности профилактики
фибрилляции предсердий**

**Риск кровотечений при фибрилляции предсердий на фоне
приема антикоагулянтов**

Варфарин при кардиоэмболическом инсульте

Влияние сердечно-сосудистых препаратов на костную ткань

В печать

02.09.2012

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

www.rpcardio.ru, www.rpcardio.com

РФК

Ибертан

правильный курс в лечении артериальной гипертензии



***АГ** - АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

****СД** - САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

*****ПН** - ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

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, №4 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2012; v.8, N 4

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 «Технология ЦД»

119606, г. Москва, Проспект Вернадского, д.84, корп.2

© 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 Translation

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 Design, desktop publishing

Меликян Т.Г. Melikyan T.G.

Администратор сайта Website Manager

Краджян Д.А. Kradjyan D.A.

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)

Дошечин 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)

Виджейаграван 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)

Podzolov 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

Как сделать российские медицинские публикации известными международному научному сообществу?

Р.Г. Оганов, Д.А. Аничков486

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение влияния длительной терапии, основанной на карведилоле или бисопрололе, на метаболические параметры у больных артериальной гипертонией и избыточной массой тела или ожирением. Результаты рандомизированного открытого параллельного ступенчатого исследования КАБРИОЛЕТ (часть 1)

С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина от имени рабочей группы по проведению исследования КАБРИОЛЕТ488

Ингаляционный оксид азота: клинические эффекты и влияние на профиль провоспалительных маркеров у пациентов с идиопатической легочной гипертензией

Т.В. Мартынюк, С.Н. Наконечников, В.П. Масенко, И.Е. Чазова500

Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у женщин с метаболическим синдромом и гипотиреозом

В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова, Н.Е. Пыхалова509

Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Триметазидин – эффективная терапия больных ишемической болезнью сердца

Л.Е. Чекулдаева, С.В. Обухова, А.А. Симаков, Л.В. Поляева, Е.И. Рязанова515

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Пути повышения доступности и эффективности догоспитального тромболизиса в реальной клинической практике

Л.А. Остроумова, С.В. Шалаев521

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Влияние квинаприла на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса: результаты несравнительного исследования

В.Г. Трегубов, С.Г. Канорский, В.М. Покровский526

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Альтернативные подходы к применению двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом: доказательства, рекомендации и реальная практика

С.Р. Гиляревский, В.А. Орлов, И.М. Кузьмина, А.Г. Ларин531

Современные статины в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Н.Ф. Пучиньян, Я.П. Довгалецкий, А.В. Панина538

CONTENTS

EDITORIAL

How to raise awareness of Russian medical publications among international scientific community?

R.G. Oganov, D.A. Anichkov486

ORIGINAL STUDIES

Comparison of the influence of long-term treatment based on carvedilol or bisoprolol on metabolic parameters in hypertensive patients with overweight or obesity. Results of the randomized open-label parallel-groups stepped trial CABRIOLET (part I)

S.Y. Martsevich, S.N. Tolpygina on behalf of the CABRIOLET trial working group488

Inhaled nitric oxide: clinical effects and influence on the profile of inflammatory markers in patients with idiopathic pulmonary hypertension

T.V. Martynyuk, S.N. Nakonechnikov, V.P. Masenko, I.E. Chazova500

The effect of combined antihypertensive therapy on the basic parameters of the left ventricle myocardium structure and function in women with metabolic syndrome and hypothyroidism

V.V. Skibitskiy, A.V. Fendrikova, N.E. Pykhalova509

The problem of interchangeability of drug products. Trimetazidine is an effective treatment of patients with ischemic heart disease

L.E. Chekuldaeva, S.V. Obuhova, A.A. Simakov, L.V. Poljaeva, E.I. Rjazanova515

ANALYSIS OF CLINICAL PRACTICE

Approaches to increase the availability and effectiveness of pre-hospital thrombolysis in real clinical practice

L.A. Ostroumova, S.V. Shalaev521

NOTES FROM PRACTICE

Influence of quinapril on the regulatory-adaptive status of patients with chronic heart failure NYHA class I: results of not comparative study

V.G. Tregubov, S.G. Kanorskiy, V.M. Pokrovskiy526

POINT OF VIEW

Alternative approaches to the use of two component antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: evidences, recommendations and real practice

S.R. Gilyarevskiy, V.A. Orlov, I.M. Kuz'mina, A.G. Larin531

Up to date statins in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases

N.F. Puchin'yan, Ya.P. Dovgalevskiy, A.V. Panina538

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



Защищая сосуды, продлевает жизнь



ХАРТИЛ® Д

рамиприл/гидрохлортиазид: таб. 2,5/12,5; 5/25 мг N 28

ХАРТИЛ®

рамиприл: таб. 2,5; 5; 10 мг N 14, 28



РН: ЛС-000346

Дополнительная информация:

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



Магний в клинической практике

Е.Л. Трисветова545

Высокоselectивный β_1 -адреноблокатор длительного действия с вазодилатирующими свойствами небиволол в лечении больных с хронической ишемической болезнью сердца

В.П. Лупанов554

Современные возможности профилактики фибрилляции предсердий

Е.А. Протасова, Н.В. Фурман, О.В. Решетько561

Риск развития кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне приема антикоагулянтов

М. Ю. Гиляров569

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**Ацетилсалициловая кислота: что нового в старом препарате?**

И.В. Жиров573

Применение варфарина у больных с кардиоэмболическим инсультом

Е.Н. Данковцева, С.Л. Архипов, Д.А. Затеишчиков581

Влияние сердечно-сосудистых препаратов на костную ткань и возможность их использования для профилактики остеопороза

И.А. Скрипникова, К.Е. Собченко, О.В. Косматова, Д.В. Небиеридзе587

ИЗ JACC**Рамиприл повышает чувствительность тромбоцитов к оксиду азота. Значение этого феномена для лечения больных с высоким сердечно-сосудистым риском**

S.R. Willoughby, S. Rajendran, W.P. Chan, N. Procter, S. Leslie, E.A. Liberts, T. Heresztyn, Y.Y. Chirkov, J.D. Horowitz595

Комментарии к статье «Рамиприл повышает чувствительность тромбоцитов к оксиду азота. Значение этого феномена для лечения больных с высоким сердечно-сосудистым риском»

Д.В. Небиеридзе604

ЮБИЛЕИ**Болезнь лучше предотвратить, чем лечить**

Н.В. Долгушина606

Карпов Ростислав Сергеевич: к 75-летию со дня рождения

.....611

К юбилею профессора

Николая Андреевича Грацианского614

ИНФОРМАЦИЯ**Московский международный форум кардиологов 26-28 марта 2013**

Информационное письмо616

НЕКРОЛОГ

Памяти Владимира Ивановича Маколкина619

Подписка на журнал621

Magnesium in clinical practice

E.L. Trisvetova545

High selective long-acting β_1 -blocker with a vasodilating effect nebivolol in patients with chronic ischemic heart disease

V.P. Lupanov554

Up to day possibilities of atrial fibrillation prevention

E.A. Protasova, N.V. Furman, O.V. Reshet'ko561

The risk of bleedings in patients with atrial fibrillation during anticoagulant therapy

M. Yu. Gilyarov569

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY**Acetylsalicylic acid: what's new in the old drug?**

I.V. Zhiron573

Warfarin in patients with cardioembolic stroke

E.N. Dankovtseva, S.L. Arkhipov, D.A. Zateyshchikov581

Effect of cardiovascular drugs on bone health and the possibility of their use for the prevention of osteoporosis

I.A. Skripnikova, K.E. Sobchenko, O.V. Kosmatova, D.V. Nebieridze587

FROM THE JACC**Ramipril Sensitizes Platelets to Nitric Oxide. Implication for Therapy in High-Risk Patients**

S.R. Willoughby, S. Rajendran, W.P. Chan, N. Procter, S. Leslie, E.A. Liberts, T. Heresztyn, Y.Y. Chirkov, J.D. Horowitz595

Comments to the paper «Ramipril Sensitizes Platelets to Nitric Oxide. Implication for Therapy in High-Risk Patients»

D.V. Nebieridze604

JUBILEE**It is better to prevent disease than treat it**

N.V. Dolgushina606

Rostislav S. Karpov: on the occasion of the 75th anniversary of the birth

.....611

To the jubilee of

Professor Nikolai A. Gratsiansky614

INFORMATION**Moscow international forum of cardiologists, March 26-28, 2012**

Information letter616

OBITUARY

In memory of Vladimir I. Makolkin619

Subscription to the journal621

КАК СДЕЛАТЬ РОССИЙСКИЕ МЕДИЦИНСКИЕ ПУБЛИКАЦИИ ИЗВЕСТНЫМИ МЕЖДУНАРОДНОМУ НАУЧНОМУ СООБЩЕСТВУ?

Р.Г. Оганов¹, Д.А. Аничков^{2*}

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

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

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

Публикация «Требований национальных кардиологических журналов Европейского общества кардиологов в отношении раскрытия конфликта интересов» [1] во 2 номере журнала «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» и после-довательное выполнение этих требований — важные шаги на пути к интеграции в международное научное сообщество. Предоставление сведений о конфликте интересов — одно из условий для включения любого медицинского журнала в PubMed, крупнейшую онлайн-ую англоязычную библиографическую базу данных медицинских и биологических публикаций, разработанную Национальным центром биотехнологической информации Национальной медицинской библиотеки США.

PubMed/MEDLINE предоставляет свободный доступ к широчайшему спектру биомедицинских публикаций (более 21 миллиона библиографических описаний, 5632 рецензируемых журнала, данные от июля 2012 г.), содержит ссылки на полнотекстовые статьи, в том числе находящиеся в открытом доступе (Open Access), поэтому поиск в базе данных PubMed/MEDLINE — обязательный этап научных проектов во всех странах мира. Индексирование национального медицинского журнала в PubMed — сложная задача, решение которой необходимо для интеграции в международное научное медицинское сообщество.

Тем не менее, индексирование в других международных биомедицинских базах данных тоже имеет больше значение. Прежде всего, следует выделить EMBASE (в прошлом Excerpta Medica).

EMBASE — международная база данных биомеди-

цинских журналов компании Elsevier. В настоящее время в этой базе данных представлено более 24 миллионов библиографических описаний, индексируются более 7600 рецензируемых журналов. Особенность данной базы данных — наличие библиографических описаний, не представленных в PubMed. Одновременный поиск информации в PubMed и EMBASE дает более полный результат [2]. В исследовании T. Wilkins и соавт. [3] проводилось сравнение возможностей обеих баз данных для поиска медицинской информации, релевантной для семейного врача/врача общей практики. Иными словами, проводили поиск ответов на насущные вопросы, возникающие в ежедневной клинической практике. Были сформулированы 15 запросов, касающихся лечения самых распространенных в общей практике заболеваний. Было получено 3445 библиографических описаний, из них 2246 (65,2%) пришлось на долю EMBASE, 1199 (34,8%) — MEDLINE. К удивлению авторов, только 177 статей (5,1%) были найдены обеими базами данных. К примеру, поиск по запросу «инфекции мочевыводящих путей» дал 60 статей в EMBASE и 25 статей в MEDLINE, причем, только 5 статей были найдены одновременно. Более того, 47 из 60 найденных в EMBASE статей индексируются в MEDLINE, что свидетельствует о различии в алгоритме поиска по ключевым словам. Авторами сделан вывод о необходимости поиска медицинской информации в EMBASE, в дополнение к MEDLINE, что существенно повышает его эффективность.

База данных EMBASE доступна по подписке через организации (университеты, больницы). Журналы, следующие политике открытого доступа (Open Access), предоставляют читателям свободный доступ к полным текстам статей. Директория журналов открытого доступа (Directory of Open access Journals, DOAJ), онлайн-ресурс, созданный Лундским университетом (Швеция) — постоянно расширяющаяся общенаучная база данных. Индексирование журнала в DOAJ дает дополнительные

Сведения об авторах:

Оганов Рафаэль Гегамович — академик РАМН, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики коморбидных состояний ГНИЦ ПМ

Аничков Дмитрий Александрович — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

преимущества: широкое распространение опубликованных материалов в международной аудитории.

Журналом «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» в последние годы были сделаны шаги в сторону интеграции в международное научное сообщество. Создан англоязычный сайт www.rpcardio.com, в каждом номере публикуется лучшая оригинальная статья (выбор редакции) на английском и русском языках, ведущие зарубежные кардиологи приглашены в международный редакционный совет (International Advisory Board), получен электронный ISSN (eISSN), журнал

включен в Ulrich's Periodicals Directory — самую крупную в мире базу данных периодических изданий (служит источником информации об издании для специализированных баз данных). В мае 2012 г. журнал «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» был включен в базу данных EMBASE.

Редакция журнала выражает надежду, что проделанная работа будет способствовать продвижению нашего издания и в другие библиографические базы данных, что позволит повысить его статус в международном научном сообществе.

Литература

1. Требования национальных кардиологических журналов Европейского общества кардиологов в отношении раскрытия конфликта интересов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012;8(2):132–40.
2. Sampson M., Barrowman N.J., Moher D., et al. Should meta-analysts search Embase in addition to Medline? J Clin Epidemiol 2003;56(10):943–55.
3. Wilkins T., Gillies R.A., Davies K. EMBASE versus MEDLINE for family medicine searches: can MEDLINE searches find the forest or a tree? Can Fam Physician 2005;51:848–9.

Поступила: 08.08.2012
Принята в печать: 10.08.2012

COMPARISON OF THE INFLUENCE OF LONG-TERM TREATMENT BASED ON CARVEDILOL OR BISOPROLOL ON METABOLIC PARAMETERS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OVERWEIGHT OR OBESITY

RESULTS OF THE RANDOMIZED OPEN-LABEL PARALLEL-GROUPS STEPPED TRIAL CABRIOLET (PART I)

S.Y. Martsevich, S.N. Tolpygina* on behalf of the CABRIOLET trial working group
State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per., 10, Moscow, 101990, Russia

The Principal Researchers in the centers, coordinators and participants of the trial: A.S. Galiavich, E.G. Volkova, M.V. Malishevsky, G.V. Matiushin, L.A. Sokolova, V.V. Skibicky, Z.M. Galeeva, A.A. Vasina, I.V. Vashurina, V.P. Voronina, N.A. Dmitrieva, V.N. Komelov, E.A. Kudriashov, A.P. Kuskaev, S.Y. Levashov, O.V. Lerman, M.R. Markarian, D.V. Sirotenko, D.V. Yurin, E.N. Hoseva

Comparison of the influence of long-term treatment based on carvedilol or bisoprolol on metabolic parameters in hypertensive patients with overweight or obesity
Results of the randomized open-label parallel-groups stepped trial CABRIOLET (part I)

S.Y. Martsevich, S.N. Tolpygina* on behalf of the CABRIOLET trial working group
State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per., 10, Moscow, 101990, Russia

The Principal Researchers in the centers, coordinators and participants of the trial: A.S. Galiavich, E.G. Volkova, M.V. Malishevsky, G.V. Matiushin, L.A. Sokolova, V.V. Skibicky, Z.M. Galeeva, A.A. Vasina, I.V. Vashurina, V.P. Voronina, N.A. Dmitrieva, V.N. Komelov, E.A. Kudriashov, A.P. Kuskaev, S.Y. Levashov, O.V. Lerman, M.R. Markarian, D.V. Sirotenko, D.V. Yurin, E.N. Hoseva

Aim. To compare antihypertensive and metabolic effects of long-term treatment with carvedilol or bisoprolol in patients with arterial hypertension (HT) of 1-2 degree and overweight/obesity. **Material and methods.** A total of 105 patients were enrolled into open-label comparative stepped trial in two parallel groups. The patients were randomized into two groups: the group 1 (n=53) started treatment with carvedilol 25 mg daily and the group 2 (n=52) – with bisoprolol 5 mg daily. If the effect was insufficient a dose of a beta-blocker was doubled, then amlodipine was added in the dose of 5 mg daily with its further increase if necessary or indapamide in dose 1.5 mg daily. The follow-up for each patient was 24 weeks. At the start and then 12 and 24 weeks later the frequency of target blood pressure (BP) achievement, body mass index, biochemical indices, ECG and treatment safety were evaluated.

Results. Significant distinctions in antihypertensive therapy effect between the groups were absent ($\Delta BP = -29.5 \pm 11.3 / 17.8 \pm 8.4$ and $-30.4 \pm 12.8 / 18.7 \pm 8$ mm Hg for groups 1 and 2, respectively, $p < 0.001$ for the both groups) as well as the necessity for additional therapy. All the patients completed the study had achieved target BP level. The patients of the both groups decreased body mass index after 6-month treatment (-0.57 ± 1.1 , $p = 0.001$ and -0.53 ± 0.8 kg/m², $p < 0.001$ for groups 1 and 2, respectively). Patients of the group 1 demonstrated significant reduction in fasting plasma glucose level (-0.45 ± 1.2 mM/l, $p = 0.01$), uric acid (-0.05 ± 0.01 mM/l, $p < 0.001$) and low-density lipoprotein cholesterol level (-0.28 ± 0.9 mM/l, $p < 0.05$) as well as a trend for HOMA index decrease. Serum creatinine level increased in patients of the group 2 (6.35 ± 22.4 mcM/l, $p = 0.05$) with no significant dynamics in metabolic indices. Glomerular filtration rate did not change significantly in the group 1, while there was significant decrease in the group 2 ($\Delta -3.8 \pm 15.2$ ml/min/1.73m², $p = 0.01$). The groups did not differ in adverse events incidence and severity.

Conclusion. The CABRIOLET study showed similar antihypertensive efficacy of carvedilol and bisoprolol in HT patients with abdominal obesity and confirmed favorable metabolic effects of long-term treatment with carvedilol, unlike bisoprolol.

Key words: arterial hypertension, overweight, obesity, metabolic effects, beta-adrenoblockers, carvedilol, bisoprolol.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):488-499

Сравнение влияния длительной терапии, основанной на карведилоле или бисопрололе, на метаболические параметры у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением. Результаты рандомизированного открытого параллельного ступенчатого исследования КАБРИОЛЕТ (часть 1)

С.Ю. Марцевич, С.Н. Толпыгина* от имени рабочей группы по проведению исследования КАБРИОЛЕТ
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д. 10

Главные исследователи в центрах, координаторы и участники исследования: А.С. Галиевич, Э.Г. Волкова, М.В. Малишевский, Г.В. Матюшин, Л.А. Соколова, В.В. Скибицкий, З.М. Галеева, А.А. Васина, И.В. Вашурина, В.П. Воронина, Н.А. Дмитриева, В.Н. Комелов, Е.А. Кудряшов, А.П. Кускаев, С.Ю. Левашов, О.В. Лерман, Ю.В. Лукина, М.Р. Маркарян, Д.В. Сиrotенко, Д.В. Юрин, Е.Н. Хосева

Цель. Сравнить гипотензивный и метаболические эффекты длительной терапии, основанной на карведилоле или бисопрололе у больных артериальной гипертензией (АГ) 1–2 ст. и избыточной массой тела/ожирением.

Материал и методы. В рандомизированное открытое сравнительное ступенчатое исследование в двух параллельных группах включено 105 больных. Пациенты рандомизированы в 2 группы: в группе 1 (n=53) лечение начиналось с приема карведилола 25 мг/сут, а в группе 2 (n=52) — бисопролола 5 мг/сут. При недостаточном эффекте доза бета-адреноблокатора увеличивалась вдвое, затем присоединялся амлодипин 5 мг/сут с последующим повышением его дозы или добавлением индапамида 1,5 мг/сут. Продолжительность исследования для каждого пациента составила 24 нед. Исходно, через 12 и 24 нед оценивались частота достижения целевого АД, индекс массы тела, биохимические показатели, ЭКГ и безопасность терапии.

Результаты. Показано отсутствие значимых различий в гипотензивном эффекте терапии ($\Delta AD = -29,5 \pm 11,3 / 17,8 \pm 8,4$ и $-30,4 \pm 12,8 / 18,7 \pm 8$ мм рт.ст. для групп 1 и 2, соответственно, $p < 0,001$ для обеих групп) и потребности в назначении дополнительных препаратов. Все пациенты, полностью завершившие участие в исследовании, достигли целевого уровня АД. В обеих группах за 6 мес терапии отмечено снижение индекса массы тела ($-0,57 \pm 1,1$, $p = 0,001$ и $-0,53 \pm 0,8$ кг/м², $p < 0,001$ для групп 1 и 2, соответственно). В группе 1 отмечено значимое снижение уровня глюкозы крови натощак ($-0,45 \pm 1,2$ ммоль/л, $p = 0,01$), мочевины ($-0,05 \pm 0,01$ ммоль/л, $p < 0,001$) и холестерина липопротеинов низкой плотности ($-0,28 \pm 0,9$ ммоль/л, $p < 0,05$), а также наблюдалась тенденция к снижению индекса НОМА. В группе 2 отмечался рост уровня сывороточного креатинина ($6,35 \pm 22,4$ мкмоль/л; $p = 0,05$) и не было значимой динамики метаболических показателей. Скорость клубочковой фильтрации в группе 1 значимо не изменилась, а в группе 2 значимо снизилась ($\Delta -3,8 \pm 15,2$ мл/мин/1,73м²; $p = 0,01$). По частоте и тяжести нежелательных явлений группы не различались.

Заключение. Исследование КАБРИОЛЕТ подтвердило, что при равном гипотензивном эффекте карведилол, в отличие от бисопролола, оказывает благоприятное метаболическое действие на пациентов, страдающих АГ и абдоминальным ожирением при длительном приеме.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, избыточная масса тела, ожирение, метаболические эффекты, бета-адреноблокаторы, карведилол, бисопролол.

РФК 2012;8(4):488-499

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

Authors' information:

Sergey Yu. Martsevich – PhD, MD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy. State Research Center for Preventive Medicine

Svetlana N. Tolpygina – PhD, MD, Leading researcher of the same department

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

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

Introduction

Arterial hypertension (HT) is considered as the most common cardiovascular diseases (CVD) risk factor. Antihypertensive therapy is aimed at decreasing cardiovascular morbidity and mortality incidence. Beta-adrenoblockers (BAB) decrease cardiovascular mortality in HT patients but in a lesser degree than one could expect [1]. This can be possibly explained by their influence on some of cardiovascular risk factors such as: dyslipidemia, overweight, hyperglycemia. BAB are known to increase atherogenic lipids level. This principally refers to nonselective beta-blockers, however β_1 -adrenoblockers are not without this negative effect as well. European guidelines for HT treatment (2007) do not recommend BAB as the first line drugs in patients with risk of diabetes mellitus (DM), in other words in HT patients with "multiple metabolic risk factors including metabolic syndrome and its main elements, such as: abdominal obesity, high normal or increased glucose level, decreased glucose tolerance...". Combination of BAB with thiazide diuretics is also not welcome in such patients as "thiazide diuretics, often prescribed with BAB in trials, led to relative increase in new-onset DM cases. ... This may not be applied to BAB with vasodilating effects, such as carvedilol and nebivolol" [1]. Vasodilating BAB were shown to increase insulin-dependent absorption of glucose and to impact favorably on lipid metabolism as well [2-4], this was confirmed in Russian studies, such as ACCORD [5] and CAMELIA [6]. One of trials demonstrated decrease in new-onset DM incidence rate in patients with heart failure treated with carvedilol [7]. This may be probably explained by its influence on peripheral vascular resistance due to α_1 -adrenoceptors blockade [8,9]. Besides, carvedilol was demonstrated to have antioxidative and antiproliferative effects in vitro and in vivo [10,11]. That is why comparative study of efficacy and safety of treatment with carvedilol (α , β -adrenoblocker) and bisoprolol (cardioselective β_1 -adrenoblocker) in men with elements of metabolic syndrome is of great practical interest.

The aim of the study

To compare antihypertensive efficacy, metabolic effects and influence on erectile function (EF) of long-term treatment with carvedilol and bisoprolol in patients with HT of 1-2 degree and overweight/obesity (data of EF dynamics will be presented in the second part of the article).

Material and methods

The total of 105 patients (aged 20-78 years) were enrolled into an open comparative stepped study and randomly assigned into two parallel groups.

Введение

Артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Целью антигипертензивной терапии является снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых событий. Лечение АГ бета-адреноблокаторами (БАБ) снижает сердечно-сосудистую смертность, однако в меньшей степени, чем следовало бы ожидать [1]. Это, вероятно, связано с их влиянием на такие факторы сердечно-сосудистого риска как дислипидемия, избыточная масса тела, гипергликемия. Известно, что лечение БАБ приводит к повышению уровня атерогенных липидов. В основном это касается применения неселективных БАБ, но и β_1 -адреноблокаторы не лишены этого отрицательного действия. В Европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертонии (2007) БАБ не рекомендовано использовать в качестве препаратов первой линии у больных с риском развития сахарного диабета (СД), т.е. у больных с АГ и «множественными метаболическими факторами риска, включая метаболический синдром и его главные компоненты — абдоминальное ожирение, высокий нормальный или повышенный уровень глюкозы, нарушенную толерантность к глюкозе...». Также не приветствуется их сочетание с тиазидными диуретиками у этой категории больных, т.к. «тиазиды, часто назначаемые вместе с БАБ в исследованиях, вызывали относительное увеличение числа новых случаев СД. ...Это может не иметь отношения к БАБ с вазодилатирующими свойствами, таким как карведилол и небиволол» [1]. Исследования БАБ с вазодилатирующими свойствами показали увеличение инсулинзависимого поглощения глюкозы и благотворное влияние на липидный обмен [2-4], что было подтверждено в российских исследованиях АККОРД [5] и КАМЕЛИЯ [6]. В одном исследовании было показано уменьшение частоты новых случаев СД на фоне лечения карведилолом пациентов с сердечной недостаточностью [7]. Вероятно, эти эффекты могут быть обусловлены влиянием на периферическое сосудистое сопротивление посредством блокады альфа₁-адренорецепторов [8,9]. Кроме того, карведилол обладает антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, показанными in vitro и in vivo [10,11]. В связи с этим представляет практический интерес проведение сравнительного исследования эффективности и безопасности терапии, основанной на карведилоле (α , β -адреноблокатор) и бисопрололе (кардиоселективный β_1 -адреноблокатор) у мужчин с компонентами метаболического синдрома.

Цель исследования

Сравнить гипотензивную эффективность, метаболические эффекты и влияние на эректильную функцию (ЭФ) длительной терапии, основанной на карведилоле и бисопрололе, у больных АГ 1-2 степени и избыточной массой тела/ожирением (данные о динамике ЭФ будут представлены во второй части статьи).

Inclusion criteria:

- informed consent for participation in the study
- male sex
- ≥ 18 years of age
- essential HT of 1-2 degree (blood pressure (BP) levels: $90 \geq$ diastolic BP (DBP) < 110 mm Hg and/or $140 \geq$ systolic BP (SBP) < 180 mm Hg)
- body mass index (BMI) 25-40 kg/m²
- possibility of previous antihypertensive therapy cessation for at least 2 weeks.

Exclusion criteria were as follows: severe HT (BP $\geq 180/110$ mm Hg); secondary HT; acute myocardial infarction or unstable angina pectoris in the previous 6 months; last hospitalization less than one month ago; severe chronic obstructive pulmonary disease or bronchial asthma; BMI > 40 kg/m²; decompensated DM (types 1 and 2); heart rate (HR) < 50 beats per minute, conduction abnormalities; severe heart rhythm disturbances; chronic heart failure (functional class II-IV according to NYHA); intake of drugs which could influence results of the study; known hypersensitivity or contraindications to the studied drugs; severe disturbances of peripheral circulation; bilirubin or hepatic transaminases level more than two norms; serum creatinine level > 140 mcM/l; severe acute/decompensated comorbidity; alcohol, narcotics or drugs abuse.

The study was approved by central and local Ethics Committee.

The trial design is shown in Fig. 1.

The studied drugs: carvedilol (ACRIDIOLE®, joint stock company AKRIKHIN, Russia), bisoprolol (CONCOR®, NYCOMED, Merck KGaA, Germany). Amlodipine (AMLORUS®, joint stock company SINTEZ, Russia) and indapamide (AKRIPAMIDE®, joint stock company AKRIKHIN, Russia) were used

Материал и методы

В рандомизированное открытое сравнительное ступенчатое исследование в двух параллельных группах включено (скринировано и рандомизировано) 105 больных в возрасте от 20 до 78 лет.

Критерии включения:

- наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании
- мужской пол
- возраст ≥ 18 лет
- эссенциальная АГ 1–2 степени (уровень артериального давления (АД): $90 \geq$ диастолическое АД (ДАД) < 110 мм рт.ст. и/или $140 \geq$ систолическое АД (САД) < 180 мм рт.ст.)
- индекс массы тела (ИМТ) 25–40 кг/м²
- возможность отмены предшествующей антигипертензивной терапии не менее 2 нед.

Критерии не включения в исследование: тяжелая АГ (АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.); вторичные формы АГ, острый инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия (менее 6 мес до включения в исследование); менее 1 мес от последней госпитализации пациента; тяжелые хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма; ИМТ > 40 кг/м²; СД 1 и 2 типа в стадии декомпенсации; частота сердечных сокращений (ЧСС) < 50 ударов в мин; нарушения проводимости; тяжелые нарушения ритма; хроническая сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по NYHA); прием лекарственных средств, способных повлиять на результаты исследования; известная повышенная чувствительность или противопоказания к назначению исследуемых препаратов; выраженные нарушения периферического кровообращения; повышение уровня билирубина или активности печеночных трансаминаз > 2 верхних границ нормы; креатинин сыворотки > 140 мкмоль/л; серьезные сопутствующие заболевания в фазе обострения/декомпенсации; злоупотребление алкоголем, наркотическими или лекарственными препаратами.

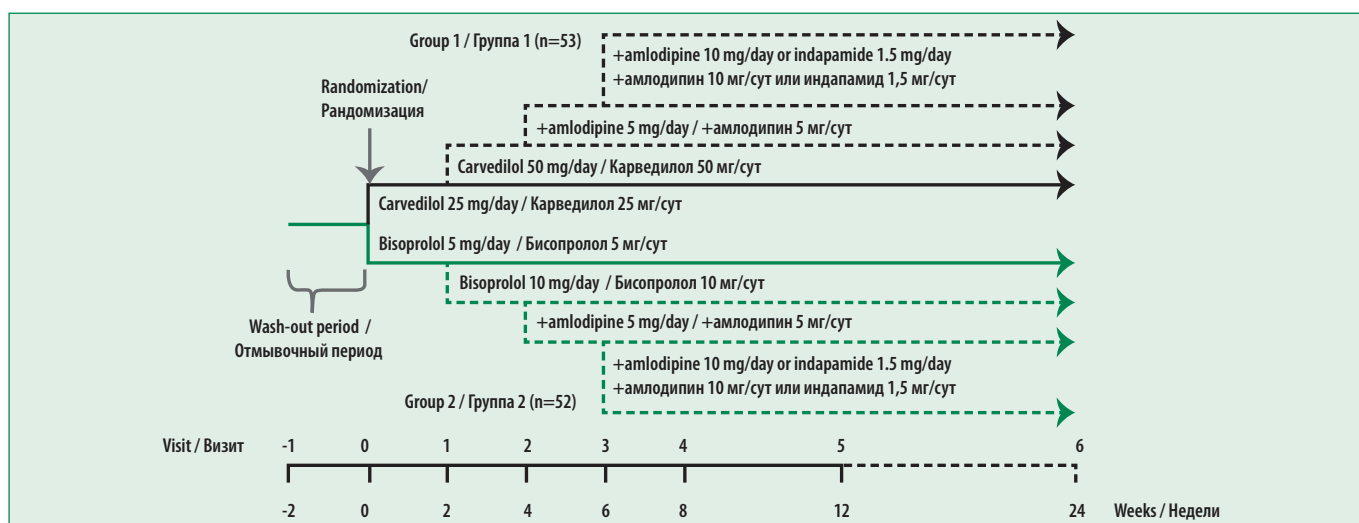


Figure 1. The CABRIOLET trial design

Рисунок 1. Схема исследования КАБРИОЛЕТ

as additional antihypertensive medication, agents in combination with carvedilol and bisoprolol.

Dose regimen and the scheme of dose titration. The study protocol provided carvedilol and bisoprolol doses titration and successive combined treatment (amlodipine, indapamide) for target BP level achievement. After washout period and randomization into two groups (Visit 0) patients of the first group ($n=53$) were prescribed carvedilol 12.5 mg twice a day, while patients of the second one ($n=52$) – bisoprolol 5 mg once a day (in just the same time). If target BP level was not achieved in two weeks (Visit 1) and bradycardia ($HR \leq 55$ beats per min) was absent BAB dose was doubled: carvedilol up to 25 mg twice a day and bisoprolol up to 10 mg once a day. In case of insufficient efficacy amlodipine 5 mg/day was added (Visit 2) with consequent dose doubling or indapamide 1.5 mg/day in case of amlodipine intolerance (Visit 3).

Registered parameters and the scheme of the follow-up. The following characteristics were registered in all patients enrolled into the study: age, sex, weight, height, CVD risk factors (RF), the primary disease duration, previous treatment, concomitant diseases and their therapy. Physical examination was performed as well as weight, height, waist and hips circumferences measurements, triple BP registration when seated after a 5-minute rest with 1-2 minute intervals with calculation of the average, HR during minute. 12-lead ECG was registered at visits -1, 0, 5, 6 and at every visit before and after the BAB dose change. The levels of following biochemical indices were controlled: total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL) using Friedwald formula, serum creatinine, uric acid, glucose, potassium, immunoreactive insulin levels. Insulin resistance index (HOMA) was calculated by HOMA formula (D. Matthews): $\text{insulin (mcU/ml)} \times \text{serum glucose (mM/l)} / 22.5$. Values < 2.77 were regarded as normal. Glomerular filtration rate (GFR) was calculated by MDRD formula: $\text{GFR} = 186.3 \times \text{serum creatinine level}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203}$, ml/min/1.73m².

Parameters of efficacy. Change in BP level with achievement of target values ($< 140/90$ mm Hg or $< 130/80$ mm Hg in DM patients), dynamics of biochemical indices.

Parameters of safety. Incidence, variants and severity of adverse events (AE) were evaluated. We registered cases of hypotension or high HT, clinically significant deviations of HR (bradycardia, conduction abnormality), and laboratory analysis. Diseases occurred after randomization were considered as AE.

Исследование было одобрено центральным и локальным этическим комитетом.

Схема исследования представлена на рис. 1.

Исследуемые препараты: карведилол (АКРИДИЛОЛ®, ОАО АКРИХИН, Россия), бисопролол (КОНКОР®, NYCOMED, Merck KGaA, Германия). В качестве дополнительных антигипертензивных препаратов в комбинации с карведилолом и бисопрололом использовался амлодипин (АМЛОРУС®, ОАО СИНТЕЗ, Россия) и индапамид (АКРИПАМИД®, производитель ОАО АКРИХИН, Россия).

Режим дозирования и схема титрования доз препаратов. По условиям протокола была предусмотрена титрация доз карведилола и бисопролола, а также последовательный перевод на комбинированную терапию (амлодипин и индапамид) для достижения целевого уровня АД. После отмычного периода и рандомизации на 2 группы (Визит 0) пациенты группы 1 ($n=53$) начинали лечение с приема 12,5 мг карведилола два раза в день, а группы 2 ($n=52$) – бисопролола 5 мг один раз в день (в одни и те же часы). При недостижении целевого АД и отсутствии противопоказаний (ЧСС ≤ 55 в мин) через 2 нед (Визит 1) доза БАБ увеличилась вдвое: для карведилола – до 25 мг 2 раза в день и для бисопролола – 10 мг 1 раз в день. При недостаточном эффекте к терапии добавлялся амлодипин 5 мг/сут (Визит 2) с последующим увеличением дозы до 10 мг/сут или присоединением индапамида 1,5 мг/сут при непереносимости амлодипина (Визит 3).

Учитываемые параметры и схема наблюдения. Для всех пациентов, включенных в исследование, учитывались следующие показатели: возраст, пол, вес, рост, наличие факторов риска (ФР) развития ССЗ, длительность основного заболевания, предшествующая терапия, сопутствующие заболевания и сопутствующая терапия. Проводилось физикальное обследование, измерение веса и роста, объема талии (ОТ) и бедер (ОБ), измерение АД в положении сидя после 5 мин отдыха трехкратно с интервалом в 1–2 мин с расчетом среднего, измерение ЧСС за 1 мин. Проводилась регистрация ЭКГ в 12-ти отведениях на визитах 1, 0, 5 и 6 и на каждом визите перед и после изменения дозы БАБ. Из биохимических показателей контролировались уровень общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) по формуле Friedwald W.T., креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), мочевиная кислота, глюкоза, калий, иммунореактивный инсулин и индекс инсулинорезистентности, который рассчитывался по формуле HOMA (D. Matthews) по формуле: $\text{инсулин (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)} / 22.5$. Значения HOMA < 2.77 принимали за норму. СКФ рассчитывалась по формуле MDRD: $\text{СКФ} = 186.3 \times \text{креатинин сыворотки}^{-1.154} \times \text{возраст}^{-0.203}$, мл/мин/1,73м².

Параметры эффективности. Изменение уровня АД от базового уровня по окончании исследования, достижение це-

Statistic analysis. Data were estimated by system of statistic analysis Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Both standard methods of descriptive statistics (mean, standard deviations and so on) and non-parametric statistics (Spearman, Fisher, Mann-Whitney tests and so on) were used. Data are presented as $M \pm Std$.

Results

The total of 98 patients of 105 initially recruited finished the study completely. The reasons for elimination of 7 patients were as follows: "refusal of further participation" ($n=5$: 4 patients of the group 1 and 1 patient of the group 2) and "deviations from the protocol" ($n=2$; 1 patient from each group). The mean follow-up was 23 weeks for each patient (from 4 to 24).

Principal clinical and demographic characteristics of the patients are presented in Table 1. The total of 40 patients (38.1%) were overweighted, 65 patients (61.9%; 32 of the group 1 and 33 of the group 2) had obesity ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$). Waist/hips circumferences ratio exceeded 1 in all the patients which indicated abdominal obesity. Ratio of patient number with 1st, 2nd and 3rd obesity degrees was as 23:7:2 in the group 1 and 28:4:1 in the group 2.

Table 2 shows drugs received by the patients at the baseline of the study.

So, less than half of the patients received anti-hypertensive treatment, at that it was adequate in 7 (6.7%) cases only.

Table 3 presents cardiovascular risk factors revealed in the study participants.

Tables 1-3 demonstrate homogeneity of the two groups. Significant distinctions in the main parameters were absent between the groups which testified to successful randomization. So, results of the study could be considered as statistically significant.

Evaluation of treatment efficacy and safety. As Fig. 2 and 3, Table 4 show, significant distinctions in both antihypertensive efficacy of the treatment and necessity for combined therapy were absent between the two groups. All of the patients who completed participation in the trial had achieved target BP level. Average daily doses for carvedilol and amlodipine in the group 1 were 36.5 and 8.1 mg, respectively, while in the group 2 – 7.1 mg of bisoprolol and 7.5 mg of amlodipine.

As some parameters were only estimated at 0, 5 and 6 visits, data of their dynamics are presented separately, because indices of the patients who completed the study entirely were only taken into account (98 of 105 initially enrolled; Table 4).

Along with antihypertensive effect, the drugs revealed statistically significant negative chronotrop-

левого АД ($< 140/90 \text{ мм рт.ст.}$, а при наличии СД – $< 130/80 \text{ мм рт.ст.}$), динамика биохимических показателей.

Параметры безопасности. Оценивали частоту, вид и тяжесть нежелательных явлений (НЯ). Регистрировали случаи гипотонии или высокого АД, клинически значимые отклонения ЧСС (брадикардия, нарушения проводимости) и лабораторных анализов. Заболевания, возникшие у пациента после рандомизации, рассматривались как НЯ.

Статистический анализ. Оценку данных проводили с помощью системы статистического анализа и информации – Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Использовали как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (Спирмана, Фишера, Манн-Уитни и т.д.) методом непараметрической статистики. Данные представлены в виде $M \pm Std$.

Результаты

Полностью исследование завершили 98 из 105 больных. Причиной выбывания 7 пациентов послужили: «отказ от дальнейшего участия» ($n=5$: 4 из группы 1 и 1 из группы 2, и «отклонения от протокола» ($n=2$; по 1 в каждой группе). Продолжительность исследования для каждого пациента составила в среднем 23 нед (от 4 до 24).

Основные клинко-демографические характеристики больных представлены в табл. 1. Избыточная масса тела имела у 40 (38,1%) пациентов, ожирение ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$) – у 65 пациентов (61,9%; 32 в группе 1 и 33 в группе 2). У всех пациентов соотношение ОТ/ОБ превышало 1, что свидетельствовало о наличии абдоминального ожирения. Соотношение количества больных с 1, 2 и 3 степенями ожирения составило 23:7:2 и 28:4:1 в группах 1 и 2, соответственно.

Данные по лечению, получаемому на момент включения в исследование, представлены в табл. 2.

Таким образом, до включения в исследование менее половины пациентов получали антигипертензивную терапию, при этом адекватной она была только в 7 (6,7%) случаях.

Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, зарегистрированные у участников исследования, представлены в табл. 3.

Представленные в табл. 1–3 данные демонстрируют однородность двух групп пациентов, случайным образом рандомизированных в группы 1 и 2. Значимых отличий по основным показателям между группами не было, что свидетельствует об успешности рандомизации и позволяет рассчитывать на достоверность полученных в исследовании результатов.

Анализ эффективности и безопасности терапии. Как видно из рис. 2 и 3, табл. 4, значимых различий в гипотензивном эффекте терапии, в потребности в комбинированной терапии в обеих группах выявлено не было. Все пациенты, полностью завершившие участие в исследовании, достигли целевого уровня АД. Среднесуточные дозы препаратов в группе 1 для

Table 1. Baseline characteristics of the patients

Таблица 1. Исходная клиничко-демографическая характеристика больных

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=53)	Group 2 / Группа 2 (n=52)
Age, years / Возраст, годы	46.6±13.3	45.6±12.8
BMI, kg/m ² / ИМТ, кг/м ²	31.5±3.7	31.0±3.1
Waist/hips circumferences ratio / ОТ/ОБ	1.02±0.08	1.0±0.08
SBP, mm Hg / САД, мм рт.ст.	154.8±11.4	152.5±10.8
DBP, mm Hg / ДАД, мм рт.ст.	94.6±8.0	94.7±6.0
HR beats per min / ЧСС, уд/мин	77.6±7,2	76.8±8.1
HT duration, years / Стаж АГ, годы	4.7±5.5	5.7±5.4
HT degree 1/2 / Степень АГ 1/2, n (%)	34 (64.5)/19 (35.5)	37 (71.2)/15 (28.8)
IHD / ИБС, n (%)	4 (7.5)	2 (3.8)
History of stroke / ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (1.9)	0
Atrial fibrillation / Фибрилляция предсердий, n (%)	1 (1.9)	1 (1.9)
GI erosion or ulcer / Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, n (%)	6 (11.3)	5 (9.6)
COPD / ХОБЛ, n (%)	2 (3.8)	1 (1.9)
DM / СД, n (%)	2 (3.8)	3 (5.8)
CRF / ХПН, n (%)	0	1 (1.9)

p>0.05 for all of the indices / p>0,05 для всех показателей
 BMI – body mass index, SBP – systolic BP, DBP – diastolic BP, HT – arterial hypertension, IHD – ischemic heart disease, GI – gastro-intestinal, COPD – chronic obstructive pulmonary disease, DM – diabetes mellitus, CRF – chronic renal failure
 ИМТ – индекс массы тела, ОТ – объем талии, ОБ – объем бедер, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, АГ – артериальная гипертония, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОНМК – острое нарушение кровообращения в анамнезе, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СД – сахарный диабет, ХПН – хроническая почечная недостаточность

Table 2. Treatment at the baseline

Таблица 2. Терапия на момент включения в исследование

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=53)	Group 2 / Группа 2 (n=52)
HT treatment / Лечение АГ, n (%):		
did not receive / не получали	29 (54.7)	19 (36.6)
inadequate / нерегулярное, в неадекватных дозах	21 (39.6)	29 (55.7)
optimal / оптимальное	3 (5.7)	4 (7.7)
ACEi/ARB / иАПФ/АРА, n (%)	13 (24.5)/2 (3.8)	19 (36.6)/2 (3.8)
Diuretics / Диуретики, n (%)	5 (9.4)	4 (7.7)
Beta-blockers / Бета-адреноблокаторы, n (%)	10 (18.9)	13 (25)
Calcium antagonists / Антагонисты кальция, n (%)	5 (9.4)	7 (13.5)
Medicines of central action / Центрального действия, n (%)	2 (3.8)	0
Combination of drugs / Комбинация препаратов, n (%)	14 (16.4)	13 (25)
Statins / Статины, n (%)	7 (13.2)	6 (11.5)
Antiplatelet agents / Дезагреганты, n (%)	7 (13.2)	6 (11.5)
Antidiabetic medications / Гипогликемические, n (%)	1 (1.9)	2 (3.8)
Others / Другие, n (%)	2 (3.8)	4 (7.7)

ACEi – angiotensin converting enzyme inhibitors, ARB – angiotensin II receptor blockers
 иАПФ – ингибиторы-ангиотензин превращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II

ic effect in the patients of the both groups, however, significant intergroup distinctions in HR and PQ interval dynamics were absent throughout the study (Table 4).

The patients of the both groups demonstrated statistically significant reduction in BMI, however abdominal type of fat distribution remained.

However, as Table 4 and 5 shows, dynamics of laboratory parameters in the both groups differed

карведилола и амлодипина составили 36,5 и 8,1 мг, соответственно, а в группе 2 для бисопролола и амлодипина – 7,1 и 7,5 мг, соответственно.

Поскольку ряд параметров оценивался только на визитах 0, 5 и 6, данные по их динамике представлены отдельно, т.к. учитывались показатели только тех пациентов, которые прошли все три визита, т.е. полностью завершили исследование в соответствии с протоколом (98 из 105 включенных; табл. 4).

Table 3. Cardiovascular risk factors

Таблица 3. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Risk factor / Фактор риска	Group 1 / Группа 1 (n=53)	Group 2 / Группа 2 (n=52)
Principal / Основные		
Age >55 years for men / Возраст >55 лет для мужчин, n (%)	14 (26.5)	14 (26.9)
Smoking at the present day / Курение в настоящее время, n (%)	22 (41.5)	28 (53.8)
Smoking duration, years / Длительность курения, годы	16.8±10.5	17.1±10.9
A number of smoked cigarettes per day / Количество выкуриваемых сигарет	16.6±5.1	15.1±5.9
History of smoking / Курение в прошлом, n (%)	7 (13.2)	3 (5.8)
Hyperlipidemia (total cholesterol >5 mM/l) / Гиперлипидемия (ОХС >5 ммоль/л), n (%)	18 (34)	19 (30.8)
Diabetes mellitus / Сахарный диабет, n (%)	2 (3.8)	3 (5.8)
Familial history of early CVD (under 55 years) / Семейный анамнез ранних ССЗ (до 55 лет), n (%)	24 (45.3)	22 (42.3)
Additional / Дополнительные		
Low level of HDLC / Низкий ХС ЛПВП, n (%)	10 (18.9)	9 (17.3)
High level of LDLC / Повышенный ХС ЛПНП, n (%)	17 (32.1)	17 (32.7)
Decreased glucose tolerance / НТГ, n (%)	3 (5.7)	2 (3.8)
Hypodynamia / Гиподинамия, n (%)	40 (75.5)	38 (73.1)
Obesity / Ожирение, n (%)	41 (77.4)	43 (82.7)
Socioeconomic factors / Социально-экономические факторы, n (%)	26 (49.0)	19 (36.5)
"Target organs" lesions / Поражение «органов-мишеней»		
LVH / CRF / atherosclerosis of HMA / ГЛЖ / ХПН / атеросклероз МАГ, n (%)	20 (37.7)/0/7 (13.2)	18 (34.6)/1 (1.9)/7 (13.5)
Additional risk of cardiovascular complications in HT patients / Добавочный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у лиц с АГ		
Low / Низкий, n (%)	4 (7.5)	3 (5.8)
Moderate / Средний, n (%)	25 (47.2)	25 (48.1)
High / Высокий, n (%)	17 (32.1)	17 (32.7)
Very high / Очень высокий, n (%)	7 (13.2)	7 (13.4)

Intergroup distinctions in all the indices were insignificant / Межгрупповые различия по всем показателям не значимы
CVD – cardiovascular diseases; HDLC – high-density lipoprotein cholesterol, LDLC – low-density lipoprotein cholesterol, LVH – left ventricle hypertrophy, CRF – chronic renal failure, HMA – head magistral arteries
ОХС – общий холестерин, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ХПН – хроническая почечная недостаточность, МАГ – магистральные артерии головы

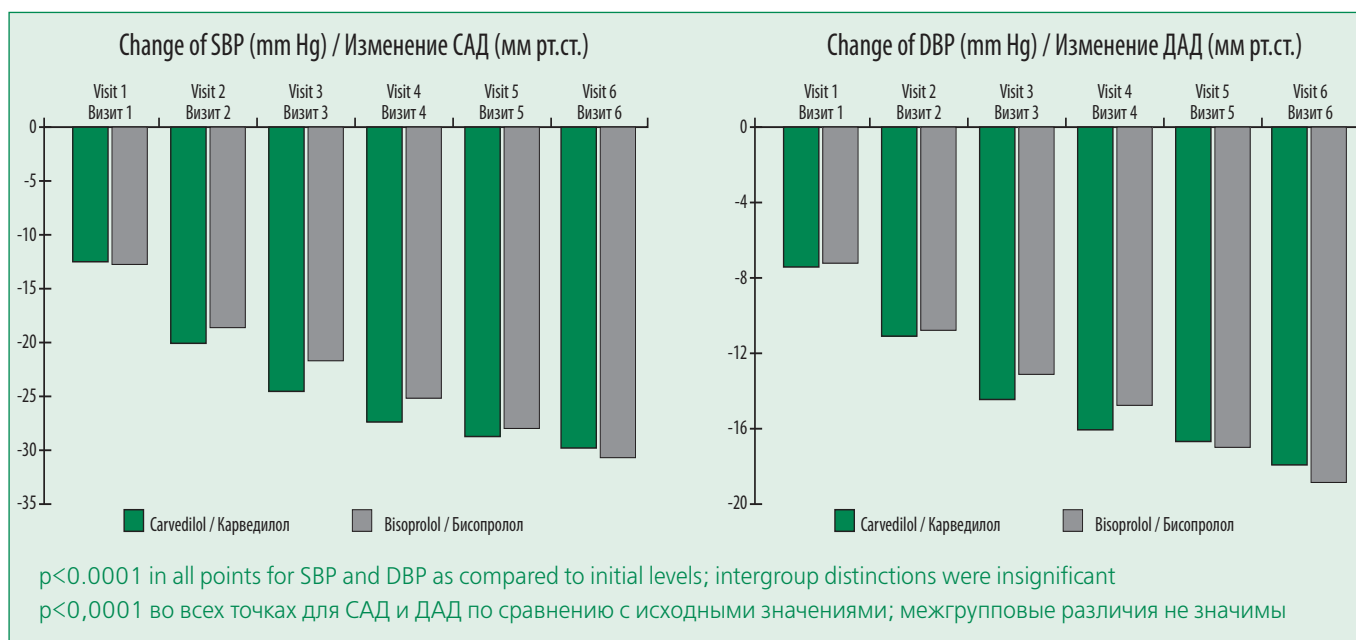


Figure 2. Change of SBP and DBP levels in 2, 4, 6, 8, 12 and 24 weeks of treatment

Рисунок 2. Изменение показателей САД и ДАД через 2, 4, 6, 8, 12 и 24 нед терапии

Table 4. Dynamics of the main clinical and instrumental indices after 12 and 24 weeks of the treatment
Таблица 4. Динамика основных клинических и инструментальных показателей через 12 и 24 нед терапии

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=48)			Group 2 / Группа 2 (n=50)		
	Visit 0 / Визит 0	Visit 5 / Визит 5	Visit 6 / Визит 6	Visit 0 / Визит 0	Visit 5 / Визит 5	Visit 6 / Визит 6
BMI, kg/m ² / ИМТ, кг/м ²	31.7±3.7	31.3±3.7**	31.2±3.5***	31.2±3.1	30.7±3.0**	30.6±2.9***
SBP, mm Hg / САД, мм рт.ст.	155.4±10.8	127.6±6.2***	126.2±6.8***	153.6±9.0	126.1±6.7***	123.3±7.1***
DBP, mm Hg / ДАД, мм рт.ст.	95.1±7.4	78.7±6.4***	77.4±5.9***	94.9±5.7	78.1±6.1***	76.3±5.8***
HR beats per min / ЧСС, уд/мин	77.4±7.4	65.9±6.2***	64.6±4.9***	76.7±9.7	64.4±5.3***	65.0±4.9***
HR (ECG) beats per min / ЧСС (ЭКГ), уд/мин	77.0±10.0	65.5±7.1**	65.4±6.1***	77.4±10.4	64.8±6.2***	64.6±6.0***
PQ, msec / PQ, мсек	142.8±31.4	147.5±36.1*	144.8±36.2	149.4±27.6	143.6±36.4	145.3±37.6

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 as compared to the initial level in the same group. Intergroup distinctions in all the indices were insignificant
 *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе. Межгрупповые различия по всем показателям не значимы

Table 5. Dynamics of laboratory indices in 12 and 24 weeks
Таблица 5. Динамика лабораторных показателей через 12 и 24 нед терапии

Parameter / Параметр	Group 1 / Группа 1 (n=48)			Group 2 / Группа 2 (n=50)		
	Visit 0 / Визит 0	Visit 5 / Визит 5	Visit 6 / Визит 6	Visit 0 / Визит 0	Visit 5 / Визит 5	Visit 6 / Визит 6
Glucose, mM/l / Глюкоза, ммоль/л	5.56±1.0	5.3±0.8*	5.1±1.0**	5.57±1.18	5.24±0.68	5.24±1.1
Creatinine, mcM/l / Креатинин, мкмоль/л	90.6±13.6	89.7±15.7	92.3±23.4	89.8±11.4	90.8±16.6	96.1±25.1*†
GFR (MDRD) ml/min/1.73 m ² / СКФ (MDRD) мл/мин/1,73м ²	80.6±14.8	82.0±17.7	80.7±17.9	81.7±14.1	81.9±16.7	77.9±17.8*
Uric acid, mM/l / Мочевая кислота, ммоль/л	0.338±0.07	0.370±0.07	0.333±0.07***	0.376±0.08	0.371±0.05	0.369±0.08†
Potassium, mM/l / Калий, ммоль/л	4.54±0.33	4.36±0.4	4.46±0.4	4.52±0.33	4.47±0.4	4.5±0.3
Total cholesterol, mM/l / ОХС, ммоль/л	5.42±1.17	5.22±0.8	5.23±0.96	5.5±0.98	5.6±1.0	5.46±1.1
LDLC, mM/l / ХС ЛПНП, ммоль/л	3.3±0.95	3.05±0.8*	3.01±0.9*	3.44±0.88	3.44±0.96	3.38±1.09
HDLc, mM/l / ХС ЛПВП, ммоль/л	1.16±0.36	1.17±0.33	1.22±0.3	1.18±0.31	1.14±0.31	1.24±0.38
TG, mM/l / ТГ, ммоль/л	1.91±1.0	1.75±0.78	1.76±0.8	1.82±0.99	2.02±1.14	1.66±0.8
Insulin, mCU/ml / Инсулин, мкМЕ/мл	11.0±10.7	10.2±7.7	10.1±7.4	10.0±10.3	9.3±6.6	11.9±11.8
IRI (HOMA) / ИИР (НОМА)	2.91±3.4	2.4±2.2	2.3±1.8	2.58±3.2	2.15±1.5	2.85±3.2

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 – as compared to initial value in the same group; †p<0.05 – as compared to the similar value in the opposite group
 *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе; †p<0,05 по сравнению с аналогичным значением в противоположной группе

despite similar decrease in BMI. The patients of the first group revealed significant reduction in glucose, uric acid and LDLC levels and a trend for insulin resistance decrease (HOMA index), what testified to favorable metabolic effects of the treatment. The patients of the second group demonstrated significant increase in plasma creatinine level and did not reveal change in metabolic parameters. GFR was not changing significantly in the group 1 throughout the study and was decreasing in the group 2 during 12-24 weeks of the treatment (p=0.01). Intergroup distinctions were statistically significant for creatinine and uric acid levels and revealed a trend for GFR.

Estimation of treatment safety. Data of type and incidence rate of adverse events are presented in Table 6.

So, adverse events related to the basic medicine intake, such as conduction abnormalities, and

Наряду с гипотензивным эффектом в обеих группах наблюдался статистически значимый отрицательный хронотропный эффект препаратов, однако значимых межгрупповых различий в динамике ЧСС, а также интервала PQ в течение всего исследования (табл. 4) не выявлено.

В обеих группах через 6 мес терапии отмечено статистически значимое снижение ИМТ, однако сохранялся абдоминальный тип распределения жира.

Как видно из табл. 4 и 5, несмотря на сходное снижение ИМТ, динамика лабораторных показателей в двух группах различалась. Так, в группе 1 наблюдалось значимое снижение уровня глюкозы, мочевой кислоты и ХС ЛПНП, а также тенденция к снижению инсулинорезистентности (индекс НОМА), что свидетельствует о благоприятных метаболических эффектах терапии. В группе 2 отмечался значимый рост уровня креатинина крови и не было выявлено динамики метаболических показателей. СКФ на протяжении всего исследования в группе 1 значимо не изменилась, а в группе 2 наблюдалось ее значимое снижение в период с 12 до 24 нед

Table 6. Adverse events during the study

Таблица 6. Нежелательные явления в период исследования

Adverse event (severity) / Нежелательное явление (степень тяжести)	Relationship to the drug intake / actions concerning the drug / Связь с приемом препарата / действия по отношению к препарату	Group 1 / Группа 1	Group 2 / Группа 2
Atrioventricular block, degree 1 (mild) / Атрио-вентрикулярная блокада 1 ст. (легкая), n	Possible/decrease in carvedilol dose / Вероятная/доза карведилола снижена	1	1
Bradycardia (mild), n	-	-	1
			Established/decrease in bisoprolol dose / Установлена/доза бисопролола снижена
Ankles oedema (mild) / Отек лодыжек (легкая), n	Possible to amlodipine / Вероятная с амлодипином	1	-
Sinus arrhythmia (mild) / Синусовая аритмия (легкая), n	-	-	1
			Possible to bisoprolol / Вероятная с бисопрололом
Creatinine level increase (mild) / Повышение креатинина (легкая), n	Doubtful / Сомнительная	1	2
Total / Всего, n (%)		3 (5.7)	5 (9.6)

bradycardia were detected in the groups 1 and 2 in 1 and 3 cases, respectively. The degree of severity was mild; the dose of the BAB was decreased in 1 case in each group. No one adverse event led to exclusion of a patient from the study. Correlation between creatinine level increase and studied drugs intake was regarded as doubtful.

Discussion

The efficacy of antihypertensive treatment estimated as achieved BP target level incidence in all pa-

терапии ($p=0,01$). Межгрупповые различия достигли статистической значимости для динамики уровней креатинина и мочевой кислоты и имели тенденцию для СКФ.

Анализ безопасности терапии. Данные о типе и частоте развития нежелательных явлений в обеих группах представлены в табл. 6.

Как видно из таблицы, нежелательные явления, связанные с основным препаратом (нарушение проводимости и брадикардия) отмечены в 1 и 2 группах в 1 и 3 случаях, соответственно. Степень тяжести была легкая, по одному случаю в каждой группе доза БАБ была снижена. Ни одно из не-

желательных явлений не привело к исключению пациентов из исследования. Связь между повышением уровня креатинина и исследуемыми препаратами была расценена врачами-исследователями как сомнительная.

Обсуждение

Эффективность антигипертензивной терапии, оцененная по частоте достижения целевого уровня АД у всех пациентов, включенных в исследование, составившая 52% и 54% для монотерапии карведилолом и бисопрололом, соответственно, и 97% и 96% для комбинированной терапии (в группах 1 и 2, соответственно), соответствует как нашим данным [6], так и данным других авторов о возможностях антигипертензивной терапии у пациентов с АГ 1–2 степени [12,13]. При учете данных только тех пациентов, кто полностью завершил участие в исследовании, эффективность терапии составила 100%. Значимых различий ни в гипотензивном эффекте терапии, ни в по-

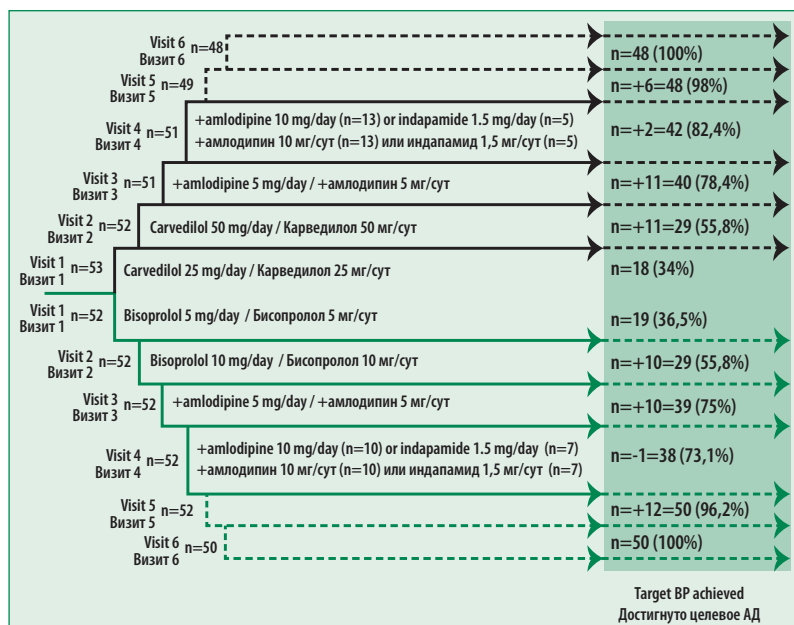


Figure 3. Achievement of target BP at the drugs doses titration
Рисунок 3. Достижение целевого АД в ходе титрования доз препаратов

tients enrolled into the study was in 52% and 54% of the patients who received monotherapy with carvedilol and bisoprolol, respectively, and in 97% and 96% of those receiving combined treatment (in groups 1 and 2, respectively). This is in correspondence with our data and data of other researches [6, 12, 13] on antihypertensive treatment possibilities in HT 1-2 degree. At that, treatment was 100% effective in those who completed the study entirely. Significant distinctions in antihypertensive effect of the drugs or in necessity for combined therapy were absent in the both groups. All of the patients who had completed the study had achieved BP target level. Dose-dependent negative chronotropic effect of the drugs was detected in the both groups, but intergroup distinctions were absent. Clinically significant conduction abnormalities were absent in the both groups despite decrease of HR during treatment both with carvedilol and bisoprolol. The study demonstrated safety of the treatment regardless of initial HR.

The patients of the both groups revealed statistically significant decrease in body mass index as well as in waist and hips circumferences size. This may be partly explained by spring-summer season when the main part of the study was carried out. This time is characterized by changing in dietary habits with lots of fresh vegetables and fruits and by increased physical activity during vacations as well. Similar data were received in the CAMELIA study where patients (men and women) with HT 1-2 degree and with overweight or obesity were prescribed carvedilol and metoprolol for 6 months. However intergroup distinctions in body mass dynamics turned out to be significant, which was probably explained by higher statistical power of the study with more than 300 participants [6].

Despite similar body mass reduction, the dynamics of laboratory values differed in the two groups. So, the group of carvedilol revealed significant reduction in plasma glucose level (probably due to increase in insulin-dependent glucose absorption in muscles), concentrations of uric acid and LDLC and also the trend for insulin resistance decrease (HOMA index), which testified to favorable metabolic effects of the treatment. At that the group of bisoprolol demonstrated significant increase in serum creatinine level and absence of changes in metabolic characteristics. Intergroup distinctions were statistically significant for creatinine and uric acid levels. The most likely reason for creatinine level increase was lowering of perfusion pressure in renal glomerulus due to significant fall in systemic BP. Two patients (by one in each group) had initially increased plasma creatinine lev-

требности в комбинированной терапии в обеих группах выявлено не было. Все пациенты, полностью завершившие участие в исследовании, достигли целевого уровня АД. В обеих группах наблюдался дозозависимый отрицательный хронотропный эффект препаратов, однако также не было выявлено межгрупповых различий. Несмотря на достоверное снижение ЧСС на фоне лечения как карведилолом, так и бисопрололом ни в одной из групп не было зарегистрировано клинически значимых нарушений сердечной проводимости. Проводимая терапия у пациентов в данном исследовании была безопасна, независимо от исходной ЧСС.

В обеих группах через 6 мес терапии отмечено статистически значимое снижение индекса массы тела, объема талии и бедер. Данный эффект отчасти может объясняться тем, что основной период проведения исследования пришелся на весенне-летний период, когда меняется тип питания (большее потребление свежих овощей и фруктов) и увеличивается физическая активность в дачный и отпускной период. Подобная ситуация была описана в исследовании КАМЕЛИЯ, в котором пациенты (мужчины и женщины) с АГ 1–2 степени и избыточной массой тела или ожирением, получали карведилол и метопролол в течение 6 мес, однако межгрупповые различия по динамике массы тела в нем оказались статистически значимыми, что, возможно, объяснялось большей статистической мощностью исследования, т.к. в нем принимало участие более 300 пациентов [6].

Несмотря на сходное снижение массы тела, динамика лабораторных показателей в двух группах различалась. Так, в группе приема карведилола наблюдалось значимое снижение уровня глюкозы (вероятно за счет увеличения инсулинзависимого поглощения глюкозы в мышцах), мочевой кислоты и содержания ХС ЛПНП, также наблюдалась тенденция к снижению инсулинорезистентности (индекс НОМА), что свидетельствует о благоприятных метаболических эффектах терапии, тогда как в группе приема бисопролола отмечался значимый рост уровня креатинина крови и не было выявлено динамики метаболических показателей. Межгрупповые различия достигли статистической значимости для уровня креатинина и мочевой кислоты. Наиболее вероятной причиной повышения уровня креатинина во время исследования было снижение перфузионного давления в почечных клубочках на фоне значительного снижения системного АД. У двух пациентов (по 1 в каждой группе) уровень креатинина был повышен исходно, однако повышение не достигало порога 140 мкмоль/л, когда диагностируется нарушение азотовыделительной функции почек. В дальнейшем у них наблюдался рост уровня креатинина, что, однако, не сопровождалось повышением уровня калия крови и клиническими проявлениями и не требовало дополнительной терапии.

Сходные данные по динамике уровня глюкозы и мочевой кислоты (значимое снижение в группе приема карведилола и отсутствие изменений в группе приема метопролола) были получены в исследовании КАМЕЛИЯ [6]. Также

el, but it did not achieve the threshold of 140 mcM/l when disturbance of nitrogen-excretory renal function is diagnosed. These patients revealed further creatinine level increase throughout the study but this was not accompanied by potassium level increase or any clinical signs and did not require any additional treatment.

The CAMELIA study demonstrated similar data of glucose and uric acid levels dynamics (significant reduction in the carvedilol group and absence of changes in the metoprolol group) [6]. This study also showed the trend for intergroup distinction in LDLC level dynamics; however decrease in this index in the carvedilol group was not statistically significant. Other indices of lipid spectrum did not differ, the same as in our study.

Nonselective beta-blockers are known to have negative influence on glucose and lipid metabolism due to blockade of β_2 -adrenoceptors and rise in peripheral vascular resistance. This results in glucose metabolism disorders predisposing to hypo- and hyperglycemic states, decrease in tissues sensitivity to insulin and sometimes in slowdown of insulin delivery by pancreas. It also leads to high triglycerides and low HDLC levels. β_1 -selective medications reveal less intensity of these side effects, however, selectivity is sometimes lost when high doses of the drugs are used. Nowadays such preparations as carvedilol and bisoprolol are recognized as safe for glucose and lipid metabolism due to their high β_1 -selectivity, as well as nebivolol and carvedilol due to their vasodilating effect and, in case of carvedilol, because of its ability to increase the sensitivity of tissues to insulin [14, 15].

Data of clinical trials, that compared safety and efficacy of the mentioned above BAB, allow to make a conclusion of adverse metabolic effects even of highly selective β_1 -blockers. For instance, one of the latest studies, in which metabolic effects of carvedilol and metoprolol were compared in HT patients without glucose and lipid metabolism disorders, demonstrated increase in triglycerides, insulin and C-peptide levels at metoprolol intake and absence of such effects in case of carvedilol [16]. The GEMINI study which included 1235 HT and type 2 DM patients, who received ACE inhibitors and were randomly assigned to subgroups of carvedilol and metoprolol tartrate treatment, is of particular interest. According to this research data carvedilol treatment showed statistically significant decrease in the total cholesterol level (on average of 2.9%; $p < 0.001$), triglycerides (on average of 9.8%; $p < 0.001$), LDLC and very LDLC levels as compared to metoprolol, which on the contrary increased all these indices. By the end of the study substantial part

в этом исследовании имелась тенденция к межгрупповому различию по динамике ХС ЛПНП, однако само снижение в группе приема карведилола не было статистически значимым. Другие показатели липидного спектра так же, как и в нашем исследовании, значимо не различались.

Неблагоприятное влияние неселективных БАБ на углеводный и липидный обмен, связанное с блокадой β_2 -адренорецепторов и повышением общего периферического сопротивления сосудов, хорошо известно. Следствием этого является нарушение метаболизма глюкозы, предрасполагающее к гипо- и гипергликемическим состояниям, снижение чувствительности тканей к инсулину и, в некоторых случаях, торможение выработки инсулина поджелудочной железой, а также повышение уровня триглицеридов и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности. В меньшей степени эти побочные эффекты выражены у β_1 -селективных препаратов, однако в ряде случаев при использовании высоких дозировок лекарственных средств селективность утрачивается. В настоящее время при нарушениях углеводного и липидного обмена считается безопасным применение таких препаратов, как бисопролол и метопролола сукцинат, благодаря их высокой β_1 -селективности, также небиволола и карведилола, благодаря вазодилатирующему эффекту, и карведилола — из-за его способности повышать чувствительность тканей к инсулину [14, 15].

Данные клинических испытаний, напрямую сравнивавшие профили эффективности и безопасности указанных БАБ, позволяют сделать вывод о наличии неблагоприятных метаболических эффектов даже у препаратов с высокой β_1 -селективностью. В частности, одно из последних исследований, в котором сравнивались метаболические эффекты карведилола и метопролола у больных с АГ, не имеющих нарушений углеводного и липидного обмена, продемонстрировало повышение уровня триглицеридов, инсулина и С-пептида на фоне приёма метопролола, при отсутствии подобных эффектов у карведилола [16]. Особого внимания заслуживает исследование GEMINI с участием 1235 пациентов с АГ и СД 2 типа, получавших терапию ингибиторами АПФ и рандомизированных на подгруппы лечения карведилолом и метопролола тартратом. По данным этого испытания, терапия карведилолом сопровождалась статистически значимым снижением уровня общего холестерина (в среднем на 2,9%; $p < 0,001$), триглицеридов (в среднем на 9,8%; $p < 0,001$), а также ХС ЛПНП и ХС ЛОНП по сравнению с терапией метопрололом, на фоне приёма которого все эти показатели, напротив, повышались. К концу исследования значительно больший процент пациентов, получавших метопролола тартрат, были вынуждены начать терапию статинами, либо увеличить дозу принимаемого статина (32% против 11% в подгруппе карведилола; $p = 0,04$) [17]. В этом же исследовании была выявлена способность карведилола уменьшать микроальбуминурию у больных с АГ и СД 2 типа независимо от действия ингибиторов АПФ, которые получали абсолютное большинство участников исследования. Этот эффект не зависел

of the patients treated with metoprolol had to start statin therapy or to increase the dose of earlier prescribed statin (32% vs 11% in the carvedilol subgroup, $p=0.04$) [17]. The same study demonstrated the ability of carvedilol to reduce microalbuminuria in HT and type 2 DM patients regardless of ACE inhibitors action, which were taken by absolute majority of the study participants. This effect did not depend on incidence of target BP achievement which was similar in the both subgroups. Authors of this study assume that nephroprotective activity of carvedilol can be explained by its antioxidative effect [15]. A number of previous studies had also confirmed antioxidative properties of carvedilol in contrary to other β_1 -blockers [10, 11, 18]. Different dynamics of GFR in our study is an indirect evidence for this hypothesis. The bisoprolol group revealed significant decrease in GFR from 12 to 24 weeks, while in the carvedilol group changes were absent.

Because of favorable metabolic effects of BAB with vasodilating properties, European Guidelines for HT treatment (2007) recommend preferably to use them in patients with high DM risk (i.e. with components of metabolic syndrome) when blockade of sympathoadrenal system is necessary [1].

Conclusion

The CABRIOLET study confirmed favorable metabolic effects of prolonged treatment with carvedilol in HT patients with abdominal obesity, unlike bisoprolol, with similar antihypertensive efficacy.

от частоты достижения целевого уровня АД, которая была одинаковой в обеих подгруппах. Авторы исследования предполагают, что нефропротективное действие карведилола при СД связано с его антиоксидантной активностью [15]. Антиоксидантные свойства карведилола, не обнаруженные у других β_1 -адреноблокаторов, были подтверждены ранее в ряде исследований [10, 11, 18]. Косвенным подтверждением данной гипотезы является различная динамика СКФ в нашем исследовании. СКФ значительно снизилась с 12 по 24 нед терапии в группе приема бисопролола, тогда как в группе приема карведилола изменения отсутствовали.

Именно в связи с наличием благоприятных метаболических эффектов у БАБ с вазодилатирующими свойствами в Европейских рекомендациях по лечению АГ (2007) рекомендуется отдавать предпочтение этим представителям группы БАБ при лечении пациентов с повышенным риском развития сахарного диабета, т.е. имеющих компоненты метаболического синдрома, если необходимо обеспечить блокаду симпато-адреналовой системы [1].

Заключение

Исследование КАБРИОЛЕТ подтвердило, что при равной гипотензивной эффективности карведилол, в отличие от бисопролола, при длительном приеме оказывает благоприятное метаболическое воздействие на пациентов, страдающих АГ и абдоминальным ожирением.

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

References / Литература

1. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25(9):1751–62.
2. Shuetze G., Sabin G., Janitzki I., Scherhag A. Treatment of essential hypertension with carvedilol: the results of open prospective study in more than 10000 patients. *Perfusion* 2003;16:424–429.
3. Marchi F., Ciriello G. Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria: a multicentre, randomized, open-label controlled study versus atenolol. *Adv Ther* 1995;12:212–221.
4. Giugliano D., Acampora R., Marfella R et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126(12):955–959.
5. Shalnova S.A., Martsevich S.I., Deev A.D., et al. First results of open randomized clinical study of Acridilol in combination therapy of patients with arterial hypertension and obesity or type 2 diabetes (Mellitus-Open Multicenter Clinical Study ACCORD). *Kardiologiya* 2008;48(8):28–33. Russian (Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Первые результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования по применению препарата Акридилон® в комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией и ожирением или сахарным диабетом 2-го типа (АККОРД). *Кардиология* 2008;48(8):28–33).
6. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Shilova E.V. et al. on behalf of working group on CAMELLIA trial. Comparison of therapies based on carvedilol and metoprolol in hypertensive patients with overweight or obesity. The first results of CAMELLIA trial. *Rational Pharmacother Card* 2009;1(1):23–27. Russian (Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Шилова Е.В., и др. от имени рабочей группы по проведению исследования «Камелия». Сравнение терапии, основанной на карведилоле или метопрололе, у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела/ожирением. Первые результаты исследования КАМЕЛИЯ. *РФК* 2009; (1): 23–27).
7. Torp-Pedersen C., Metra M., Charlesworth A. et al. COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007;93(8):968–73.
8. Sponer G., Bartsch W., Strein K., et al. A pharmacological profile of carvedilol as a beta-blocking agent with vasodilating and hypotensive properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9(3):317–327.
9. Weber K., Bohmeke T., van der Does R., Taylor S.H. Comparison of the hemodynamic effects of metoprolol and carvedilol in hypertensive patients. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10(2):113–117.
10. Lysko P.G., Webb C.L., Gu J.L., et al. A comparison of carvedilol and metoprolol antioxidant activities in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36(2):277–281.
11. Yue T.L. Antioxidant action of carvedilol. A potential role in treatment of heart failure. *Heart Failure Reviews* 1999;4:39–51.
12. Chazova I.E., Ratova L.I. Combination therapy of hypertension. Moscow: Media Medica; 2007. Russian (Чазова И.Е., Ратова Л.И. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: Media Medica; 2007).
13. Byrd J.B., Zeng C., Tavel H.M. et al. Combination Therapy as Initial Treatment for Newly Diagnosed Hypertension. *Am Heart J* 2011; 62: 340–346.
14. National guidelines for diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). Available at: <http://www.kardioforum.ru/files/articles/files/metab1-vse.pdf>. Date of access: 05/08/2012. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома (Второй пересмотр). Доступно на: <http://www.kardioforum.ru/files/articles/files/metab1-vse.pdf>. Дата доступа: 05.08.2012).
15. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. Differential Effects of I-Blockers on Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes. *Hypertension* 2005; 46: 1309–1315.
16. Fonarow G.C., Deedwania P., Fonseca V. et al. Differential effects of extended-release carvedilol and extended-release metoprolol on lipid profiles in patients with hypertension: results of the Extended-Release Carvedilol Lipid Trial. *J Am Soc Hypertens* 2009; 3(3): 210–20.
17. Bell D.S., Bakris G.L., McGill J.B. Comparison of carvedilol and metoprolol on serum lipid concentration in diabetic hypertensive patients. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 3: 234–8.
18. Singh D., Chander V., Chopra K. Carvedilol, an antihypertensive drug with antioxidant properties, protects against glycerol-induced acute renal failure. *Am J Nephrol* 2003; 23: 415–421.

Received/Поступила 25.06.2012
Accepted/Принята в печать 06.07.2012

ИНГАЛЯЦИОННЫЙ ОКСИД АЗОТА: КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И ВЛИЯНИЕ НА ПРОФИЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Т.В. Мартынюк*, С.Н. Наконечников, В.П. Масенко, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Ингаляционный оксид азота: клинические эффекты и влияние на профиль провоспалительных маркеров у пациентов с идиопатической легочной гипертензией

Т.В. Мартынюк*, С.Н. Наконечников, В.П. Масенко, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Цель. Изучить влияния курсовой терапии ингаляционным оксидом азота (iNO) на клинический статус пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ), а также — профиль провоспалительных цитокинов в периферической крови.

Материал и методы. В исследование включено 48 пациентов с ИЛГ. Исходно и на 21 день терапии iNO у больных оценивали функциональный класс (ФК) легочной гипертензии, проводили тест 6-минутной ходьбы (6MWT) с оценкой индекса по Боргу, ЭхоКГ, лабораторные исследования (клинический анализ крови, определение высокочувствительного С-реактивного белка (всСРБ), уровней интерлейкинов (IL), интерферона γ (INF γ), фактора некроза опухоли α (TNF α), макрофагального воспалительного протеина α (MIP1 α), растворимых молекул адгезии (sICAM-1, sVCAM-1) в периферической крови). Курсовое лечение iNO 40 ppm (parts per million — 40 частей NO на миллион частей воздуха) 5 ч в сутки в течение 21 дня проводили под контролем токсичности на приборе PrinterNOx (Англия) на фоне приема стандартной терапии ИЛГ.

Результаты. В результате терапии iNO у больных ИЛГ отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение ФК (с $3,35 \pm 0,52$ до $2,71 \pm 0,56$; $p=0,008$), снижение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) по данным ДопплерЭхоКГ (с $96,23 \pm 23,65$ до $82,36 \pm 20,92$ мм рт.ст.; $p<0,05$). При оценке исходных уровней провоспалительных цитокинов у больных ИЛГ удалось подтвердить значимость процессов воспаления в патогенезе заболевания. В результате 21-дневной ингаляционной терапии NO у больных ИЛГ отмечалось значимое снижение уровней провоспалительных цитокинов — IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α . У больных с ФК II в результате терапии iNO была выявлена существенная динамика IL-1 β и sVCAM, при ФК III-IV — уменьшение содержания IL-8 и TNF α и повышение INF γ ($p<0,05$). Изменения IL-1 β и sVCAM (Δ IL-1 β и Δ sVCAM) к 21 дню терапии по сравнению с исходным коррелировали с Δ СДЛА, а Δ IL-6 — с Δ ФК и Δ дистанции 6MWT ($30,5 [21,0; 53,0]$ м; $p<0,001$), что позволяет рассматривать указанные показатели в качестве маркеров эффективности терапии iNO.

Заключение. Ингаляционная терапия NO у больных ИЛГ в течение 21 дня способствовала значительному улучшению функционального статуса, снижению СДЛА и вызывала позитивную динамику уровней провоспалительных цитокинов в крови.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, оксид азота, цитокины, воспаление.

РФК 2012;8(4):500–508

Inhaled nitric oxide: clinical effects and influence on the profile of inflammatory markers in patients with idiopathic pulmonary hypertension

T.V. Martynyuk*, S.N. Nakonechnikov, V.P. Masenko, I.E. Chazova

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Aim. To study the effect of treatment with inhaled nitric oxide (iNO) on the clinical status of patients with idiopathic pulmonary hypertension (IPH), and the profile of proinflammatory cytokines in peripheral blood.

Material and methods. Patients with IPH ($n=48$) were included into the study. Evaluation of the IPH functional class (FC), the 6-minute walk test (6MWT) with the assessment of the Borg index, echocardiography, laboratory tests [blood count, evaluation of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukins (IL), interferon- γ (INF γ), tumor necrosis factor α (TNF α), macrophage inflammatory protein α (MIP1 α), soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1) in peripheral blood] were performed at baseline and on day 21 of iNO therapy course. The iNO course 40 ppm during 5 hours a day for 21 days was carried out additionally to the standard IPH therapy under the toxicity control by the PrinterNOx (England).

Results. Increase in exercise tolerance, improvement of IPH FC (from 3.35 ± 0.52 to 2.71 ± 0.56 ; $p=0.008$), reduction in systolic pulmonary artery pressure (SPAP) by Doppler echocardiography (from 96.23 ± 23.65 to 82.36 ± 20.92 mmHg; $p<0.05$) were found in IPH patients as a result of iNO therapy. The significance of inflammation in IPH pathogenesis was confirmed due to assessment of the initial levels of proinflammatory cytokines. iNO therapy resulted in significant decrease in proinflammatory cytokines-IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α levels. iNO induced significant dynamics of IL-1 β and sVCAM in patients with IPH FC II. It reduced IL-8 and TNF α and increase INF γ ($p<0.05$) in patients with IPH FC III-IV. Changes in IL-1 β and sVCAM levels (Δ IL-1 β and Δ sVCAM) by the 21 day of iNO therapy in comparison with these at baseline correlated with Δ SPAP, and Δ IL-6 correlated with Δ FC and Δ 6MWT distance ($30.5 [21.0; 53.0]$ m; $p<0.001$). This allows considering these indicators as markers of iNO treatment efficacy.

Conclusions. 21-day iNO therapy in IPH patients resulted in significant improvement of functional status, reduce SPAP and caused the positive dynamics of proinflammatory cytokines blood levels.

Key words: idiopathic pulmonary hypertension, nitric oxide, cytokines, inflammation

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):500–508

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

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) относится к числу редких тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы неустановленной этиологии. Процессы ремоделирования легочных сосудов приводят к выраженному повышению легочного сосудистого со-

противления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), перегрузке и декомпенсации правого желудочка, что определяет прогноз больных. В соответствии с современными представлениями о патогенезе заболевания ключевую роль в формировании сложной перестройки сосудистого русла легких при ИЛГ играет дисфункция эндотелия [1]. Повреждение эндотелия вызывает местные воспалительные реакции и процессы клеточной пролиферации. Воспаление в качестве самостоятельного повреждающего фактора может инициировать процессы свободно-радикального окисления, которые поддерживают и усиливают дисфункцию эндотелия.

Оксид азота (NO) — вазодилатор, который вырабатывается в эндотелии сосудов из L-аргинина в присутствии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). При ИЛГ продукция эндотелиального NO в легочном сосу-

Сведения об авторах:

Мартынюк Тамара Витальевна — к.м.н., в.н.с. отдела системных гипертензий ИКК им А.Л. Мясникова РКНПК

Наконечников Сергей Николаевич — д.м.н., ученый секретарь РКНПК

Масенко Валерий Павлович — д.м.н., профессор, руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований ИКК им А.Л. Мясникова РКНПК

Чазова Ирина Евгеньевна — д.м.н., профессор, член-корр. РАМН, руководитель отдела системных гипертензий, директор ИКК им А.Л. Мясникова РКНПК

дистом русле значительно снижена. Это связано как со снижением экспрессии eNOS в эндотелиальных клетках (ЭК) легочных сосудов, так и с усилением активности эндогенного ингибитора eNOS — диметиларгинина, а также со снижением содержания в эндотелиальных клетках легочных артерий диметиларгинин диметиламиногидролазы — фермента, инактивирующего диметиларгинин [2]. Кроме того, у пациентов с легочной гипертензией повышена активность аргиназы II в клетках эндотелия, которая конкурирует с eNOS за субстрат — L-аргинин [3]. Не исключается и постсинтетическая инактивация NO в качестве возможной причины нарушения его обмена у больных с ИЛГ. Роль эндогенного оксида азота (NO) при ИЛГ обусловлена его многогранным действием на сосудистый тонус, активность тромбоцитов и лейкоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) и фибробластов, а также иммунный и воспалительный ответ [2].

Дефицит NO при ИЛГ как причина хронического вазоспазма, клеточной пролиферации, внутрисосудистого тромбообразования является потенциальной терапевтической мишенью [1]. Первым способом повышения уровня эндогенного NO у пациентов с ИЛГ явилось использование ингаляционного оксида азота (iNO), который представляет особый интерес с точки зрения наиболее полного и комплексного воздействия на патологические процессы при ИЛГ.

На фоне применения iNO происходит уменьшение количества и снижение активности нейтрофилов легких, угнетается процесс хемотаксиса [4]. Под действием NO уменьшается экспрессия молекул адгезии, CD18 [5]. Аспекту противовоспалительной активности iNO при ИЛГ посвящены единичные работы, поэтому целью настоящего исследования явилось изучение влияния курсовой терапии ингаляционным оксидом азота на клинический статус пациентов с ИЛГ, а также профиль провоспалительных цитокинов в периферической крови.

Материал и методы

В одноцентровом пилотном исследовании, проведенном в отделе системных гипертензий Института Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, принимали участие пациенты в соответствии со следующими критериями включения/исключения:

Критерии включения:

- Возраст >18 лет
- Верифицированный диагноз ИЛГ
- Отрицательная острая фармакологическая проба (ОФП) или положительная при отсутствии улучшения на фоне терапии антагонистами кальция (АК)
- Функциональный класс (ФК) (ВОЗ) II-IV
- Стабильное течение заболевания на фоне проводимой стандартной терапии ИЛГ в течение последних 3 мес.

Критерии исключения:

- ЛГ установленной этиологии
- Несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста
- Беременность, лактация
- Хроническая обструктивная болезнь легких [форсированный объем выдоха за 1 сек (ФОВ1) <70% от должного], рестриктивные заболевания легких [общая емкость легких (ОЕЛ) <70% от должного]
- Систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт.ст.
- Заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению теста 6-минутной ходьбы (6MWT)
- Признаки системного воспаления (острые воспалительные заболевания, хронические воспалительные заболевания в стадии обострения)
- Изменения лекарственной терапии в течение последних 3 мес.

Диагноз ИЛГ устанавливался при повышении среднего ДЛА (ДЛА_{ср}) >25 мм рт.ст. в состоянии покоя по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) и исключения всех возможных причин ЛГ на основании тщательного обследования. Оценка параметров центральной гемодинамики по данным КПОС проводилась не ранее 3 мес, предшествующих включению больных в исследование при условии, что их клиническое состояние в течение указанного периода оставалось стабильным. Исходно и по окончании 21-дневного курса iNO всем пациентам проводилось клинико-лабораторное обследование. У больных оценивался ФК ЛГ по классификации ВОЗ. 6MWT проводился по стандартной методике и дополнялся оценкой индекса по шкале Борга (от 0 до 10 баллов) [1]. Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась на приборе SONOS 5500 (Philips), уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА) определялся по величине трикуспидальной регургитации. Традиционная ЭхоКГ дополнялась проведением повторной неинвазивной ОФП при ДопплерЭхоКГ (ДЭхоКГ). Критерием положительной ОФП считалось снижение СДЛА к 15 минуте ингаляции NO в дозе 40 ppm более чем на 20%. Все лабораторные исследования проводились исходно (до начала ингаляций NO) и в последний (21-й) день курсовой терапии.

Клинический анализ крови с развернутой формулой выполняли на гематологическом анализаторе Cell DYE-3700 (Abbott, США). Исследование уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в сыворотке крови проводили методом нефелометрии на анализаторе белков крови «Беринг Нефелометр» (BN ProSpec, Dade-Behring Marburg GmbH, Германия) с использованием реактивов фирмы Dade-Behring. Опре-

деление уровня антител к кардиолипину классов IgM и IgG, а также аутоантител класса IgG к нативной (двухспиральной) и денатурированной (однонитевой) ДНК проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов компании Orgentec Diagnostika GmbH, Германия.

Определение уровня интерлейкинов (IL-1 α , IL-6, IL-8, IL-10), интерферона γ (INF γ), фактора некроза опухоли α (TNF α – tumor necrosis factor α), макрофагального воспалительного протеина α (MIP1 α – macrophage inflammatory peptide α), растворимых молекул межклеточной адгезии (sICAM-1 – soluble intercellular adhesion molecule-1; sVCAM-1 – soluble vascular cell adhesion molecule-1) в периферической крови проводилось методом иммуноферментного анализа наборами реагентов Bender MedSystems (Австрия).

После исходной комплексной оценки клинического и иммунологического статуса все больные получали курсовое лечение iNO в течение 21 дня. Всем пациентам на протяжении 3 нед проводилась ежедневная ингаляция NO в дозе 40 ppm в течение 5 ч в сутки. Контроль токсичности и подбор дозы NO осуществлялись на приборе PrinterNOx (Англия). Пациенты получали стандартную терапию дигидропиридиновыми АК (при положительной ОФП), антикоагулянты или антиагреганты, а при наличии признаков задержки жидкости и отеочного синдрома – диуретики. При анализе результатов лечения iNO в зависимости от исходного клинико-функционального статуса больные ИЛГ были разделены на 2 группы. В 1 группу были включены больные с менее выраженными функциональными нарушениями, имевшие ФК II, во 2-ю – ФК III и IV. Оценка показателей системного воспаления и аутоиммунной патологии проводилась как в сравнении с нормальными значениями, так и с показателями в сопоставимой группе контроля (здоровые лица без признаков ЛГ).

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом пациентов, средним арифметическим значением (M) и стандартным отклонением от среднего арифметического значения (s) или медианой и [25-м; 75-м] процентилями. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, критерий Шефе множественных сравнений (сравнение более чем двух групп). Если выборки из переменных не подчинялись нормальному закону распределения, использовали непараметрические

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов ИЛГ (n=48)

Показатель	Значение
Возраст, годы	37,3 $\pm$ 9,2
Пол: мужчины/ женщины, n (%)	38 (79,2) / 10 (20,8)
Длительность периода от дебюта первых симптомов, годы	2,09 $\pm$ 0,87
Длительность ИЛГ от момента установления диагноза, годы	1,69 $\pm$ 0,79
ИМТ, кг/м ²	23,9 $\pm$ 4,7
ФК (ВОЗ): I/ II/ III/IV, n (%)	0 (0) / 17 (35,4) / 28 (58,3) / 3 (6,3)
ИМТ – индекс массы тела; ФК – функциональный класс	

тесты: U-тест по методу Манна и Уитни, H-тест по Крускалу и Уоллису. Для изучения взаимосвязи показателей использовался корреляционный анализ.

Результаты

В исследование было включено 48 пациентов с ИЛГ в возрасте 37,3 $\pm$ 9,2 (от 18 до 59) лет. Большинство пациентов составили женщины (79,2%). Только 7 (14,6%) больных имели избыточную массу тела. Длительность заболевания с момента дебюта симптомов составила 1,69 $\pm$ 0,79 лет. Длительность периода от дебюта первых симптомов до установления диагноза составила 2,09 $\pm$ 0,87 года. 15 (31,3%) больных получили курсовую терапию iNO непосредственно после верификации диагноза и определения отрицательной ОФП. При оценке функционального статуса в соответствии с классификацией ВОЗ II, III и IV ФК имели соответственно 17(35,4%), 28(58,3%) и 3(6,3%) больных. Исходная характеристика включенных пациентов представлена в табл. 1.

На момент включения в исследование все больные ИЛГ отмечали возникновение одышки при выполнении физической нагрузки, у 3(6,3%) больных одышка возникала в покое. Больные предъявляли жалобы на повышенную утомляемость (n=39; 81,3%), боли в грудной клетке, не связанные с нагрузкой (n=22; 45,8%), сердцебиения (n=14; 29,2%), головокружения (n=31; 64,6%), синкопальные состояния (n=12; 25%), отеки голеней и стоп (n=5; 10,4%).

При выполнении 6MWT средняя дистанция составила 289,89 $\pm$ 65,22м при выраженности одышки – 3,22 $\pm$ 1,76 балла.

Таблица 2. Функциональный статус больных с ИЛГ исходно и через 3 нед ингаляций NO

Показатель	Исходно	После курса iNO
Средний ФК (ВОЗ)	3,35 $\pm$ 0,52	2,71 $\pm$ 0,56**
6MWT, м	289,89 $\pm$ 65,22	321,54 $\pm$ 58,39***
Индекс по Боргу, баллы	3,22 $\pm$ 1,76	2.12 $\pm$ 0.79*
* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ – по сравнению с исходным значением; ФК – функциональный класс; 6MWT – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы		

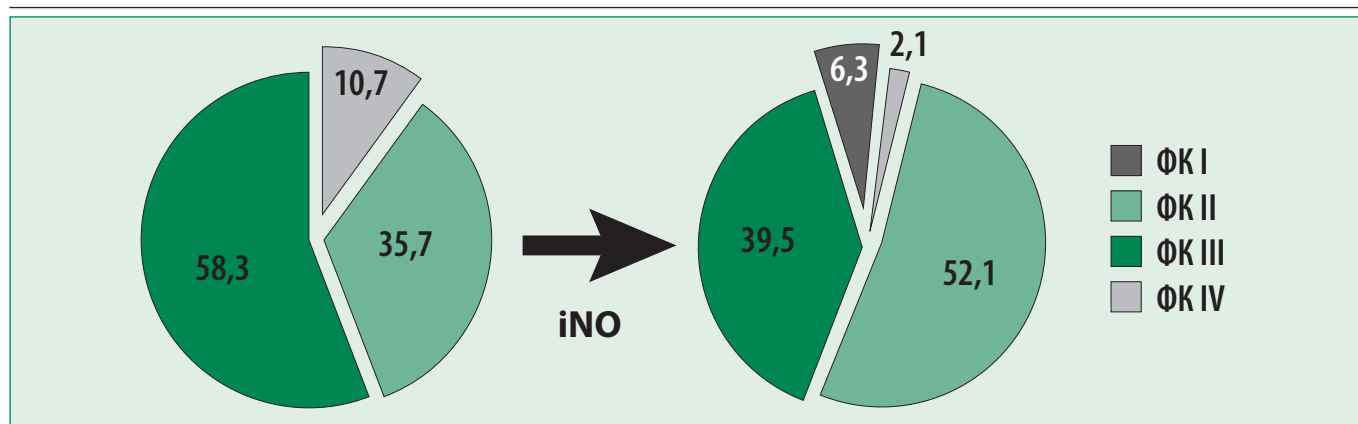


Рисунок 1. ФК у больных ИЛГ на фоне терапии iNOS (%)

Дозирование iNO проводилось под контролем системного АД и общего состояния больных ИЛГ. По окончании курсовой ингаляционной терапии NO у больных наблюдалось значительное улучшение переносимости физических нагрузок, которое субъективно отметили 25 (52,1%) больных. Одышка в покое сохранилась только у 1 (2,1%) больного, 28 (38,3%) больных отмечали повышенную утомляемость. Боли в грудной клетке сохранялись у 18 (37,5%), сердцебиения – у 11 (22,9%) больных. Значительно уменьшилось число больных с жалобами на головокружения ($n=23$; 47,9%) и отеки голеней и стоп ($n=2$; 4,2%). Синкопе за период лечения возникло у 1 (2,1%) пациентки.

Отмечено уменьшение ФК в среднем по группе с $3,35 \pm 0,52$ до $2,71 \pm 0,56$ ($p=0,008$) (табл. 2). Количество больных, имевших исходно ФК III, снизилось с 28 (58,3%) до 19 (39,5%) (рис. 1).

К 21-му дню iNO из 3 (6,3%) больных с исходным ФК IV только у 1 (2,1%) больного сохранялось крайне выраженное снижение толерантности к физическим нагрузкам. Число больных с ФК II увеличилось с 17 (35,4%) до 25 (52,1%). У 3 (6,3%) больных на фоне терапии iNO клинические симптомы появлялись только при выполнении чрезмерных физических нагрузок (ФК I).

При 6MWT пациенты прошли дистанцию на $30,5 [21,0; 53,0]$ м больше по сравнению с исходной

Таблица 3. Характеристика пациентов ИЛГ в зависимости от ФК

Показатель	Больные с ФК II (n=17)	Больные с ФК III-IV (n=31)	p
Возраст, годы	$36,76 \pm 10,74$	$37,06 \pm 11,20$	$>0,05$
Пол (м/ж), n (%)	3 (17,6)/ 14 (82,4)	7 (22,6)/ 24 (77,4)	$>0,05$
Длительность от дебюта первых симптомов, годы	$1,79 \pm 0,87$	$2,21 \pm 0,82$	$>0,05$
Длительность от момента установления диагноза, годы	$1,89 \pm 0,88$	$1,63 \pm 0,75$	$>0,05$
Дистанция в 6MWT, м	$442,90 \pm 25,59$	$263,99 \pm 87,67$	$<0,0001$
Индекс одышки по Боргу, баллы	$2,42 \pm 1,44$	$4,45 \pm 2,03$	$<0,001$
СДЛА, мм рт.ст. (ДЭхоКГ)	$80,80 \pm 18,09$	$105,17 \pm 31,12$	$<0,05$
ПЗР ПЖ, см	$3,92 \pm 0,70$	$4,52 \pm 0,68$	$<0,05$

6MWT – тест 6-минутной ходьбы; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДЭхоКГ – доплерэхокардиография; ПЗР ПЖ – передне-задний размер правого желудочка

Таблица 4. Динамика клинических показателей на фоне курсовой ингаляционной терапии NO

Показатель	Больные ИЛГ с ФК II (n=17)		Больные ИЛГ с ФК III-IV (n=31)	
	Исходно	Через 21 сут	Исходно	Через 21 сут
Дистанция в 6MWT, м	$442,90 \pm 25,59^{+++}$	$470,88 \pm 72,45^{***+++}$	$263,99 \pm 87,67$	$292,87 \pm 90,81^*$
Индекс по Боргу, баллы	$2,42 \pm 1,44^{+++}$	$1,0 \pm 0,76^{+++}$	$4,45 \pm 2,03$	$3,22 \pm 1,08^*$
СДЛА (ДЭхоКГ), мм рт.ст.	$80,80 \pm 18,09^+$	$73,55 \pm 24,82^{++}$	$105,17 \pm 31,12$	$99,56 \pm 21,70^*$
САД, мм рт.ст.	$118,20 \pm 7,84^{+++}$	$116,90 \pm 5,93^{***+++}$	$100,06 \pm 10,67$	$98,39 \pm 10,28^{***}$
ДАД, мм рт.ст.	$78,70 \pm 4,52^{+++}$	$73,20 \pm 5,12^{***+++}$	$71,0 \pm 5,02$	$68,17 \pm 4,30^{***}$
ЧСС, уд./мин.	$76,0 \pm 4,51^{++}$	$74,50 \pm 4,14^{***+++}$	$83,04 \pm 7,15$	$81,56 \pm 7,41^{***}$

6MWT – тест 6-минутной ходьбы; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДЭхоКГ – доплерэхокардиография; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.
 $^*p<0,05$; $^{**}p<0,01$; $^{***}p<0,001$ – по сравнению с исходным значением; $^+p<0,05$; $^{++}p<0,01$; $^{+++}p<0,001$ – по сравнению с аналогичным показателем в сравниваемой группе

($p < 0,001$), уменьшилась степень выраженности одышки по Боргу с $3,22 \pm 1,76$ до $2,12 \pm 0,79$ баллов ($p < 0,05$). СДЛА по данным ДЭХОКГ снизилось с $96,23 \pm 23,65$ до $82,36 \pm 20,92$ мм рт.ст. Через 3 нед ингаляции NO СДЛА в среднем по группе достоверно снизилось на $-5,3$ [-15,0; 0] ($p = 0,043$). При этом размеры правого предсердия, правого желудочка, легочной артерии, толщина миокарда правого желудочка существенно не изменились.

Как видно в табл. 3, группы больных с разным исходным клинико-функциональным статусом оказались сопоставимыми по возрасту, полу, длительности периода с момента появления первых симптомов и длительности ИЛГ с момента установления диагноза. 6MWT у больных с ФК II ($442,90 \pm 25,59$ м) была достоверно больше по сравнению с группой ФК III-IV ($263,99 \pm 87,67$ м) ($p < 0,0001$). Выполнение 6MWT сопровождалось возникновением более выраженной одышки у больных 2 группы ($4,45 \pm 2,03$ и $2,42 \pm 1,44$ баллов, соответственно; $p < 0,001$). Больные с более выраженными функциональными нарушениями характеризовались более высоким в среднем по группе СДЛА ($105,17 \pm 31,12$ по сравнению с $80,80 \pm 18,09$ мм рт.ст.; $p < 0,05$) и дилатацией ПЖ ($4,52 \pm 0,68$ и $3,92 \pm 0,70$, соответственно; $p < 0,05$). В результате курса терапии iNO в обеих группах больных наблюдалась положительная динамика в 6MWT. Прирост 6MWT в данных группах был сопоставимым — $29,0$ [9,5; 31,5] и $31,7$ [7,5; 37,5], соответственно. К 21-му дню лечения между группами сохранялись достоверные различия ($p < 0,001$) (табл. 4). Индекс по Боргу уменьшился в среднем на $1,42 \pm 0,54$ в 1-й группе и на $1,23 \pm 0,87$ баллов — во 2-й ($p < 0,05$). К 21 дню лечения iNO выраженность одышки между группами, как и исходно, достоверно различалась ($p < 0,001$).

Таблица 5. Данные иммунологического анализа крови у больных ИЛГ

Показатель, Ед/мл	Больные ИЛГ	Группа контроля
IgG к денатурированной ДНК	$7,59 \pm 10,75$ $3,3$ [0,1;13,2]	$6,19 \pm 7,25$ $4,5$ [0,1;16,8]
IgG к нативной ДНК	$4,73 \pm 10,76$ $0,1$ [0,1;3,3]	$5,12 \pm 6,26$ $3,2$ [0,1;15,7]
IgG к кардиолипину	$7,55 \pm 5,89$	$6,25 \pm 3,19$
IgM к кардиолипину	$4,69 \pm 2,34$	$3,83 \pm 2,14$
IgA к кардиолипину	$3,66 \pm 1,24$	$3,55 \pm 2,04$

По данным ДЭХОКГ СДЛА, в среднем, достоверно снизилось на $7,2$ [-16,8; 0] и $6,3$ [-15,6; 0] мм рт.ст., соответственно. Достигнутый уровень СДЛА во 2-й группе сохранялся достоверно выше по сравнению с группой 2 ($99,56 \pm 21,70$ и $73,55 \pm 24,82$ мм рт.ст., соответственно; $p < 0,01$).

Безопасность ингаляционной терапии NO. В целом, все больные хорошо переносили ингаляции NO. В первые дни терапии у 3 (6,3%) больных возникала головная боль средней интенсивности, проходящая самостоятельно и не требующая прекращения лечения. Эффекта отмены (ухудшение состояния, усиление одышки) после прекращения ингаляций NO не отмечалось. В целом, переносимость терапии больные характеризовали как «отличную» ($n = 12$; 25%), «очень хорошую» ($n = 25$; 52,1%), и «хорошую» ($n = 11$; 22,9%). При оценке динамики системного АД обращало на себя внимание снижение в среднем по группе как САД (с $106,54 \pm 13,06$ до $105,0 \pm 12,65$ мм рт.ст.; $p < 0,05$), так и ДАД (с $73,75 \pm 6,06$ до $71,21 \pm 6,07$ мм рт.ст.; $p < 0,001$), что не сопровождалось клинически значимыми побочными явлениями. Средняя ЧСС уменьшилась к 21 дню терапии NO с $80,54 \pm 7,15$ до $79,04 \pm 7,22$ уд/мин ($p < 0,001$). Группа больных ИЛГ с ФК I-II ха-

Таблица 6. Уровень цитокинов и молекул клеточной адгезии у больных ИЛГ в результате курсовой ингаляционной терапии NO

Показатель	Больные ИЛГ		Группа контроля
	исходно	после iNO	
IL-1 β , пг/мл	$2,05 \pm 1,36$ $2,08$ [0,8;3,0]	$1,55 \pm 1,19$ $1,09$ [0,98;1,90]***	$1,81 \pm 1,21$ $1,44$ [1,06; 2,26]
IL-6, пг/мл	$6,54 \pm 3,86$ †††	$3,05 \pm 1,73$ ***	$2,18 \pm 1,29$
IL-8, пг/мл	$16,10 \pm 18,53$ $8,44$ [6,10;15,84]	$10,55 \pm 13,70$ $5,63$ [4,05;9,41]***	$11,8 \pm 11,08$ $8,14$ [6,6; 9;12]
IL-10, пг/мл	$1,76 \pm 1,07$ $1,57$ [0,95;2,20]	$1,52 \pm 0,88$ $1,20$ [0,87;2,20]	$0,62 \pm 1,02$ $0,54$ [0,4;1,71]
TNF α , пг/мл	$22,01 \pm 3,72$ †††	$19,62 \pm 3,92$ ***††	$5,18 \pm 1,39$
INF γ , пг/мл	$2,56 \pm 3,01$ $1,50$ [1,10;2,73]††	$3,50 \pm 4,49$ $1,70$ [1,0;3,76]†	$4,84 \pm 1,49$
MIP1 α , пг/мл	$24,04 \pm 27,72$ $15,58$ [9,68;4,93] ††	$16,02 \pm 11,61$ $11,28$ [7,58;9,86]††	$1,55 \pm 1,15$
sICAM, нг/мл	$364,11 \pm 76,34$ †††	$360,80 \pm 56,03$ ††	$235,07 \pm 77,48$
sVCAM, нг/мл	$1043,93 \pm 512,29$ ††	$1001,94 \pm 611,16$ †††	$734,16 \pm 126,80$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным значением; † $p < 0,05$; †† $p < 0,01$; ††† $p < 0,001$ — по сравнению с контролем

рактировалась исходно более высоким, по сравнению с группой 1, уровнем системного АД (САД/ДАД 118,20/78,70 и 100,06/71,0 мм рт.ст.; $p<0,0001$) и более низкой ЧСС (76,0 и 83,04 уд/мин; $p<0,001$). На фоне ингаляционной терапии NO в группах больных с ФК II и III-IV снижение АД (-1,3/5,5 и -1,7/2,8, соответственно) и уменьшение ЧСС (-1,5 и -1,4 уд/мин) было сопоставимым. К 21-му дню сохранялись существенные различия АД и ЧСС между группами больных ИЛГ. Для исключения системного воспаления и аутоиммунной патологии у всех больных ИЛГ анализировался уровень вЧСРБ и аутоантител к ДНК и кардиолипину в периферической крови. У обследованных больных ИЛГ уровень вЧСРБ не превышал нормальных значений и составлял, в среднем, $0,89\pm0,09$ мг/мл у больных ИЛГ и $0,51\pm0,13$ мг/мл в группе контроля. Содержание аутоантител (ААТ) класса IgG к нативной и денатурированной ДНК, антител (АТ) классов IgG, IgM и IgA к кардиолипину также находились в пределах нормы (табл. 5).

В результате анализа системы цитокинов при ИЛГ было выявлено, что уровни IL-1 β превышали контрольные значения у 33,3% больных, однако в среднем по группе существенно не отличались от уровней у здоровых лиц ($p>0,05$) (табл. 6). На фоне терапии iNO уровень IL-1 β достоверно снизился с $2,05\pm1,36$ до $1,55\pm1,19$ пг/мл. При этом его повышение выше контрольных значений сохранилось только у 4,2% больных.

У больных ИЛГ имелось более чем трехкратное повышение содержания IL-6 до $6,54\pm3,86$ пг/мл ($p<0,001$). Курсовая терапия iNO приводила к значимому снижению уровней IL-6 до $3,05\pm1,73$ пг/мл ($p<0,001$).

Уровни IL-8 и IL-10 в среднем не превышали контрольные значения. Вместе с тем, содержание IL-8 и IL-10 исходно оказалось выше нормы у 31,3% и 25% больных, соответственно. Назначение iNO приводило к снижению IL-8 с 8,44 до 5,63 пг/мл ($p<0,001$) и IL-10 с 1,57 до 1,20 пг/мл ($p<0,05$), что сопровождалось нормализацией IL-8 и IL-10 у 25% и 16,7% больных.

Группа ИЛГ характеризовалась более чем 4-кратным превышением контрольных уровней TNF α ($22,01\pm3,72$ пг/мл; $p<0,001$) и почти 10-кратным повышением MIP1 α (до 15,58 пг/мл; $p<0,01$). iNO к 21 дню терапии приводил к достоверному снижению TNF α до $19,62\pm3,92$ пг/мл и некоторым снижением MIP1 α до 11,28 пг/мл. При этом достигнутые уровни TNF α и MIP1 α превышали контрольные ($p<0,01$).

Содержание интерферона (INF γ) у больных ИЛГ было ниже, чем у здоровых добровольцев ($1,50$ и $4,84\pm1,49$ пг/мл, соответственно; $p<0,01$) и существенно не изменилось к 21-му дню терапии iNO ($p>0,05$). У больных ИЛГ имелось значительное повышение по сравнению

с контролем уровней sICAM (до $364,11\pm76,34$ нг/мл; $p<0,001$) и sVCAM (до $1043,93\pm512,29$ нг/мл; $p<0,01$). Назначение ингаляционного NO сопровождалось тенденцией к снижению содержания молекул адгезии до $360,80\pm56,03$ и $1001,94\pm611,16$ нг/мл. Однако уровни sICAM и sVCAM к 21-му дню лечения iNO превышали контрольные ($p<0,01$).

При сравнительном анализе исходных уровней цитокинов и молекул адгезии у больных ИЛГ с различным ФК достоверных различий между группами выявлено не было. Вместе с тем, у больных с ФК II в отличие от ФК III-IV была выявлена существенная динамика IL-1 β и sVCAM в результате терапии iNO. У больных группы 2 наблюдалось достоверное уменьшение содержания IL-8 и TNF α , а также повышение INF γ ($p<0,05$). Содержание IL-6 существенно снизилось в обеих группах (-0,53 и -0,43 нг/мл, соответственно).

Обсуждение

В результате исследования удалось продемонстрировать клиническую эффективность и безопасность курсовой терапии iNO у больных ИЛГ. В результате 21-дневного применения iNO в дозе 40 ppm в течение 5 ч в сутки наблюдалось значимое улучшение функционального статуса у больных с ФК II-IV. При этом достоверно улучшался ФК, увеличивалась дистанция в 6MWT, что сопровождалось снижением индекса одышки по Боргу.

Исследования, посвященные изучению эффективности длительной терапии iNO у больных с ИЛГ, немногочисленны. Эти работы описывают отдельные клинические случаи или серии наблюдений. Так, в работе Channick R. и соавт. изучали особенности ингаляционной терапии NO у 8 пациентов с ИЛГ. Только у 2 пациентов из них при применении ингаляций на протяжении 24 ч и 9 мес, соответственно, достигалось улучшение клинического состояния [6].

У больных к 21 дню применения iNO отмечался достоверный прирост дистанции в 6MWT в среднем на 30,5м. Важно отметить, что позитивная динамика функционального статуса больных не зависела от исходного ФК. В связи с ограниченным числом работ по изучению влияния длительной ингаляции NO на толерантность к физической нагрузке, мы сравнили полученные нами данные с результатами исследования Parsons S. и соавт. [7]. При сравнении дистанции в 6MWT, проходимой больными при дыхании обычным воздухом и NO, авторы не получили статистически значимых различий по 6MWT (543 ± 83 против $540\pm79,6$ м; $p>0,05$). Следует обратить внимание на то, что, в отличие от нашего исследования, в указанной работе оценивалась динамика по 6MWT при краткосрочном применении NO, что объясняет различия в полученных результатах.

Таблица 7. Динамика уровней цитокинов и молекул клеточной адгезии у больных ИЛГ с различным ФК в результате курсовой ингаляционной терапии NO

Показатель	Больные ИЛГ с ФК II		Больные ИЛГ с ФК III-IV	
	исходно	после iNO	исходно	после iNO
IL-1 β , г/мл	3,51 $\pm$ 3,04 2,36 [1,40;4,17]	1,87 $\pm$ 1,26 1,15 [1,0;3,0]*	2,23 $\pm$ 2,34 1,55 [1,0;2,0]	1,38 $\pm$ 1,16 1,05 [0,9;1,41]
IL-6, пг/мл	5,27 $\pm$ 3,27	3,60 $\pm$ 0,74*	4,07 $\pm$ 3,07	2,74 $\pm$ 2,05*
IL-8, пг/мл	9,83 $\pm$ 9,38 6,82 [4,88;6,8,93]	5,38 $\pm$ 3,44 4,86 [3,0;7,0]	19,59 $\pm$ 21,65 10,53 [7,0;20,5]	13,42 $\pm$ 16,36 6,94 [4,6;12,0]*
IL-10, пг/мл	1,61 $\pm$ 1,34 1,05 [0,9;1,9]	1,35 $\pm$ 0,83 1,10 [0,87;2,0]	1,84 $\pm$ 0,92	1,60 $\pm$ 0,91
TNF α , пг/мл	20,75 $\pm$ 22,99 12,77 [6,4;28,3]	17,66 $\pm$ 21,93 8,6 [4,6;22,0]	15,76 $\pm$ 8,78	12,85 $\pm$ 7,04*
INF- γ , пг/мл	3,36 $\pm$ 5,16 1,37 [1,0;2,5]	4,49 $\pm$ 6,82 1,70 [1,20;1,90]	2,19 $\pm$ 1,32	2,88 $\pm$ 1,64*
MIP1 α , пг/мл	15,23 $\pm$ 10,19	16,12 $\pm$ 10,67	28,78 $\pm$ 33,09 21,94 [10,0;25,96]	15,90 $\pm$ 11,43
sICAM, нг/мл	329,55 $\pm$ 60,24	339,23 $\pm$ 51,40	408,54 $\pm$ 75,11	365,67 $\pm$ 62,20
sVCAM, нг/мл	1220,74 $\pm$ 815,79	1150,77 $\pm$ 836,53*	961,42 $\pm$ 292,42	932,49 $\pm$ 289,09

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

К 21-му дню ингаляций NO у больных ИЛГ мы отметили достоверное снижение СДЛА в среднем на 5,3 [-15,0; 0] мм рт.ст. Эти данные согласуются с результатами работы Perez-Penate G. и соавт., которые изучали эффективность и безопасность 12 месячной ингаляции NO у пациентки с ИЛГ [8]. Авторы показали безопасность и эффективность длительной терапии, которая вызвала снижение: среднее ДЛА на 9%, при этом не было отмечено значимых побочных эффектов и проявлений токсичности NO.

В настоящей работе нам удалось продемонстрировать не только клинические эффекты iNO. Процессы воспаления при ИЛГ являются важнейшим компонентом патогенеза заболевания. Воспалительные инфильтраты, включающие Т- и В-лимфоциты, а также дендритные клетки, обнаруживаются в плексиформных структурах у пациентов с ИЛГ. В ряде работ у больных ИЛГ были показаны повышенные уровни ряда провоспалительных цитокинов, в частности, IL-1 β и IL-6 в плазме крови [4,9].

При исследовании исходных уровней ряда провоспалительных цитокинов и молекул адгезии мы убедились, что при отсутствии признаков системного воспаления у больных ИЛГ отмечается изменение профиля провоспалительных цитокинов в виде значимого повышения в среднем по группе уровней IL-6, TNF α и MIP α , а также молекул адгезии.

Противовоспалительные свойства оксида азота представляют большой интерес. В экспериментальных условиях была показана способность оксида азота снижать экспрессию целого ряда провоспалительных цитокинов – IL-1 β , IL-6, INF γ , TNF α и молекул межклеточной адгезии – ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, CD11b/CD18 в клетках эндотелия и лейкоцитах [10]. Од-

ним из механизмов противовоспалительной активности NO является его способность влиять на экспрессию ряда генов путем подавления активности нуклеарного фактора NF-kB. Уменьшая провоспалительную активность ЭК и лейкоцитов, NO замедляет процессы хемотаксиса и клеточной адгезии, активирует В-лимфоциты, повышает продукцию иммуноглобулинов, вызывает пролиферацию как В-, так и Т-лимфоцитов [4].

В данной работе мы рассмотрели эффекты ингаляционного NO на уровни различных цитокинов и молекул адгезии. У больных ИЛГ исходные уровни IL-1 β превышали контрольные значения у трети больных с ИЛГ. Это совпадает с наблюдениями ряда авторов, которые описывали повышенные концентрации IL-1 β в периферической крови пациентов с ИЛГ [4,9]. При ИЛГ роль IL-1 β связана со снижением экспрессии NO-синтазы и активности цАМФ в ГМК легочных артерий [11]. В монокроталиновой модели ЛАГ у крыс было показано, что применение антагониста рецепторов IL-1 β способствует снижению легочного сосудистого сопротивления и регрессу морфологических проявлений заболевания [4].

На фоне терапии iNO уровень IL-1 β в плазме крови больных ИЛГ достоверно снизился с 2,05 $\pm$ 1,36 до 1,55 $\pm$ 1,19 пг/мл. При этом его повышение выше контрольных значений сохранилось только у 4,2% больных. iNO приводил к значимому снижению уровней IL-6, которые исходно более чем трехкратно превышали контрольные значения у больных ИЛГ. При ИЛГ описана повышенная экспрессия IL-6 в эндотелиальных клетках легочных сосудов. Furuya и соавт. рассматривают повышенную экспрессию IL-6 в качестве важнейшего элемента в каскаде процессов, ответственных за процессы ремоделирования легочного сосудистого русла вследствие индукции пролиферации, снижения апоп-

тоза ГМК, нарушения регуляции факторов роста (VEGF, TGF β R2) [12]. Роль IL-6 в патогенезе ИЛГ подтверждается тем, что в условиях повышенной экспрессии IL-6 наблюдалось значительное повышение ЛСС у мышей [10]. Считается, что именно IL-6 координирует взаимодействие с другими провоспалительными медиаторами, в частности, IL-1 β . В то же время, IL-1 β повышает экспрессию мРНК IL-6 независимо от активации протеинкиназы C [4].

Интересной находкой в нашем исследовании явилось то, что, несмотря на отсутствие значимых различий между уровнями IL-1 β и IL-6 в плазме крови у больных ИЛГ с различной тяжестью функциональных нарушений (ФК I-II и III-IV), удалось выявить слабую положительную корреляционную связь между Δ IL-6 и динамикой ФК в результате курсовой терапии iNO ($r = -0,3855$; $p = 0,043$). В то же время о важном клиническом значении динамики IL-6 на фоне iNO-терапии свидетельствует высокая негативная корреляция между приростом дистанции в 6MWT и Δ IL-6 ($r = -0,769$ $p = 0,003$). Динамика IL-1 β находилась в прямой взаимосвязи с Δ СДЛА ($r = -0,5117$; $p = 0,005$). Вполне вероятно, что такие показатели, как IL-1 β и IL-6 у больных ИЛГ можно рассматривать как маркеры клинической эффективности ингаляционной терапии NO. Уровни IL-8- хемоаттрактанта нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов у больных ИЛГ достоверно не превысили контрольные значения. У больных с ФК III-IV содержание в крови этого медиатора, ответственного за миграцию и адгезию воспалительных клеток, оказалось несколько выше. Именно за счет его динамики в группе 2 наблюдалось достоверное снижение IL-8 к 21 дню терапии iNO. Данные корреляционного анализа отражают основные комплексные эффекты iNO на уровни цитокинов. Так, слабые, но достоверные средние корреляции были обнаружены между динамикой IL-1 β и IL-6, соответственно, и Δ IL-10 ($r = 0,5595$, $p = 0,002$; $r = 0,5621$, $p = 0,002$), а также Δ IL-1 и Δ TNF α ($r = 0,4239$; $p = 0,025$). При этом в среднем по группе уровни как IL-10, так и TNF α у больных ИЛГ при назначении iNO существенно не менялись. Повышение исходного уровня TNF α у больных ИЛГ по сравнению с контролем согласуется с данными экспериментальной работы, в которой повторные инъекции эндотоксина или TNF α приводили к формированию характерных для ИЛГ сосудистых повреждений [14]. В нашей работе повышение TNF α отмечалось у всех больных ИЛГ, и степень его повышения не зависела от исходного ФК у больных ИЛГ.

Также исходно отмечались достоверно более низкие, по сравнению с контролем, уровни INF γ , что совпадает с наблюдениями ряда авторов, хотя роль этого плейотропного цитокина в патогенезе ИЛГ точно не определена. В экспериментальных работах доказано, что в моноцитах INF γ является мощным индуктором iNOS, в то

время как цитокины TNF α и IL-1 β оказывают обратные эффекты. В мезангиальных и ГМК клетках, напротив, INF γ , TNF α и IL-1 β повышают экспрессию этого фермента [15].

В результате терапии iNO в группах больных ИЛГ с различным ФК наблюдался прирост INF γ , достигающий статистической значимости только в группе наиболее тяжелых больных. Слабая позитивная корреляционная связь была выявлена между Δ INF γ и Δ 6MWT ($r = 0,6856$; $p = 0,014$), что позволяет рассматривать динамику INF γ для объективизации результатов лечения. При корреляционном анализе между динамикой INF γ и других провоспалительных цитокинов достоверных взаимосвязей не выявлено.

Кроме того, мы изучили влияние iNO на уровни растворимых молекул межклеточной адгезии. Эндотелиальные молекулы адгезии, рассматриваемые как маркеры активации ЭК, осуществляют адгезию воспалительных клеток к сосудистому эндотелию. При оценке sVCAM-1 и sICAM-1 в сыворотке крови больных ИЛГ до начала терапии iNO было обнаружено значительное превышение контрольных значений независимо от исходного ФК. ICAM-1 является основным лигандом эндотелия, осуществляющим адгезию к его клеткам полиморфноядерных лимфоцитов. Напротив, экспрессия VCAM-1 (CD106) осуществляется первично в ЭК и регулируется различными медиаторами, в частности, цитокинами. Роль VCAM-1 заключается в обеспечении взаимодействия лейкоцитов и ЭК за счет связывания с интегринами. Известно, что экспрессия молекул адгезии определяется влиянием таких провоспалительных цитокинов, как TNF α IL-1 β , повышенные уровни которых мы обнаружили исходно у больных ИЛГ [10]. Экспрессия молекул адгезии зависит от уровня NO в ЭК. Этот эффект опосредуется за счет ингибирования супероксида и последующего влияния на нуклеарный фактор (NF- κ B) [4]. В экспериментальной работе ингибирование eNO-синтазы за счет TNF α или IL-1 β сопровождалось существенным снижением экспрессии гена VCAM-1 [16]. Нам не удалось выявить достоверного снижения sVCAM-1 и sICAM-1 в сыворотке крови больных ИЛГ в результате терапии iNO. Динамика sVCAM-1 в результате терапии iNO находилась в прямой корреляции с Δ СДЛА ($r = 0,5136$; $p = 0,014$). При анализе динамики этих показателей в группах больных с различным ФК существенное снижение уровней sVCAM-1 в группе с ФК II.

Таким образом, до начала терапии iNO у больных ИЛГ независимо от исходного ФК было выявлено повышение содержания ряда цитокинов (ИЛ-6, TNF α , MIP1 α) и молекул адгезии (sVCAM-1, sICAM-1), а также снижение содержания INF γ . Очевидно, что воспалительный компонент при ИЛГ играет важную роль на всех этапах формирования заболевания, от незначительно выраженных клинических проявлений

до формирования признаков декомпенсации заболевания. Ингаляционный оксид азота у всех больных ИЛГ независимо от ФК достоверно снижал содержание IL-6. У больных с ФК II наблюдалось существенное снижение sVCAM-1 и IL-1 β . В группе пациентов ИЛГ с ФК III-IV отмечалось уменьшение содержания IL-8, TNF α и повышение INF γ . Таким образом, в настоящем исследовании удалось оценить, с одной стороны, клиническую эффективность терапии iNO у больных ИЛГ, с другой — установить ее влияние на уровни провоспалительных цитокинов и сделать следующие выводы:

Заключение

В результате 21-дневного применения ингаляционной терапии NO у больных ИЛГ отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке: достоверное улучшение ФК, увеличение дистанции в 6MWT, сопровождавшееся уменьшением выраженности одышки по шкале Борга. Ингаляции NO в течение 21 дня

у больных ИЛГ приводили к достоверному снижению уровня СДЛА по данным ДопплерЭхоКГ. Ингаляционная терапия NO (40 ppm на протяжении 5 ч в день) в течение 21 дня не сопровождалась у пациентов с ИЛГ клинически значимыми нежелательными явлениями. При оценке исходных уровней провоспалительных цитокинов у больных ИЛГ удалось еще раз подтвердить значимость процессов воспаления в патогенезе заболевания. В результате 21-дневной ингаляционной терапии NO у больных ИЛГ отмечалось достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α . Причем, Δ IL-1 β и Δ sVCAM к 21-му дню терапии, по сравнению с исходным, коррелировала с Δ СДЛА, Δ IL-6 — с Δ ФК и Δ 6MWT, что позволяет рассматривать указанные показатели в качестве маркеров эффективности терапии iNO.

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

Литература

1. National guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2007;6 (6) Prilozhenie 2: 1–42. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6 (6) Приложение 2: 1–42).
2. Johnson B.D., Beck K.C., Zeballos J., et al. Advances in pulmonary laboratory testing. *Chest* 1999; 116:1377–1387.
3. Xu W., Kaneko F.T., Zheng S., et al. Increased arginase II and decreased NO synthesis in endothelial cells of patients with pulmonary arterial hypertension. *FASEB J* 2004 18: 1746–1748.
4. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Clin Invest* 2008; 118(7):2372–2379.
5. Trachsel S., Deby-Dupont G., Maurenbrecher E., et al. Association between inflammatory mediators and response to inhaled nitric oxide in a model of endotoxin-induced lung injury. *Crit Care* 2008; 12(5): R131.
6. Channick R.N., Newhart J.W., Johnson F.W., et al. Pulsed delivery of inhaled nitric oxide to patients with primary pulmonary hypertension: an ambulatory delivery system and initial clinical tests. *Chest* 1996;109: 1545–1549.
7. Parsons S., Celermajer D., Savidis E., et al. The effect of inhaled nitric oxide on 6-minute walk distance in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114(1 Suppl):70S–72S.
8. Perez-Penate G., Julia-Serda G., Pulido-Duque J.M., et al. One-year continuous inhaled nitric oxide for primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001;119:970–973.
9. Nakonechnikov S.N., Zykov K.A., Martynyuk T.V. et al. Profile and other inflammatory markers in patients with various forms of pulmonary hypertension. *Sistemnye Gipertenzii* 2010; (3):61–67. Russian (Наконечников С.Н., Зыков К.А., Мартынюк Т.В. и др. Профиль провоспалительных маркеров у пациентов с различными формами легочной гипертензии. *Системные Гипертензии* 2010; (3):61–67).
10. Hassoun P.M., Mouthon L., Barberà J.A. Inflammation, Growth Factors, and Pulmonary Vascular Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S10–19.
11. Dorfmueller P., Perros F., Balabanian K., Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003;22:358–363.
12. Crosswhite P., Sun Z. Nitric Oxide, Oxidative Stress and Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2010; 28(2): 201–212.
13. Dias-Junior C.A., Cau S.B., Tanus-Santos J.E. Role of nitric oxide in the control of the pulmonary circulation: physiological, pathophysiological, and therapeutic implications. *J Bras Pneumol* 2008;34:412–419.
14. Stevens T., Janssen P.L., Tucker A.D. Acute and long-term TNF-alpha administration increases pulmonary vascular reactivity in isolated rat lungs. *J Appl Physiol* 1992; 73:708–712.
15. Beck K.F., Eberhardt W., Frank S., et al. Inducible NO synthase: role in cellular signalling. *J Exper Biology* 1999; 202: 645–653.
16. Takahashi M., Ikeda U., Masuyama J., et al. Nitric oxide attenuates adhesion molecule expression in human endothelial cells. *Cytokine* 1996;8:817–821.

Поступила: 16.08.2012
Принята в печать: 24.08.2012

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ГИПОТИРЕОЗОМ

В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова*, Н.Е. Пыхалова

Кубанский государственный медицинский университет. 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

Влияние комбинированной антигипертензивной терапии на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка у женщин с метаболическим синдромом и гипотиреозом

В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова*, Н.Е. Пыхалова

Кубанский государственный медицинский университет. 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

Цель. Изучить влияние комбинированной антигипертензивной терапии на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка (ЛЖ) у женщин с артериальной гипертензией (АГ), метаболическим синдромом (МС) и гипотиреозом.

Материал и методы. В исследование включены 196 женщин с АГ 2 и 3 степени и МС. Исходно и через 6 мес наблюдения проводили общеклиническое, лабораторное, а также инструментальное обследование, включавшее определение тиреоидного статуса, суточное мониторирование артериального давления (АД) и эхокардиографическое исследование. Больные были разделены на 3 группы: контрольную (без гипотиреоза), с субклиническим и манифестным гипотиреозом (СГ и МГ). Пациентки каждой из групп, в зависимости от исходной частоты сердечных сокращений (ЧСС) получали комбинацию амлодипин+лозартан (А+Л) при ЧСС <85 в мин или комбинацию амлодипин+моксонидин (А+М) при ЧСС ≥85 в мин.

Результаты. Значимый антигипертензивный эффект регистрировали у пациенток контрольной группы в результате применения А+Л и А+М комбинаций (целевое АД достигнуто в 85,7 и 88,2%, соответственно), а при гипотиреозе — в результате терапии А+М (целевое АД при СГ и МГ достигнуто в 82,8 и 82,4%, соответственно). В контрольной группе А+Л и А+М комбинации способствовали увеличению количества больных с нормальной геометрией (85,7 и 86,7%, соответственно) и диастолической функцией (78,6 и 80%, соответственно) ЛЖ. При гипотиреозе лечение комбинацией А+М приводило к более значимому увеличению количества больных с нормальной геометрией (75% как при СГ так и при МГ) и диастолической функцией (83,3 и 85,7% при СГ и МГ, соответственно) ЛЖ чем лечение комбинацией А+Л ($p < 0,05$).

Заключение. Комбинированная терапия, включающая амлодипин и моксонидин, имеет преимущества перед комбинацией амлодипина и лозартана в отношении влияния на показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у женщин с АГ и МС, сочетанных с гипотиреозом.

Ключевые слова: метаболический синдром, гипотиреоз, ремоделирование миокарда.

РФК 2012;8(4):509–514

The effect of combined antihypertensive therapy on the basic parameters of the left ventricle myocardium structure and function in women with metabolic syndrome and hypothyroidism

V.V. Skibitskiy, A.V. Fendrikova*, N.E. Pykhalova

Kuban State Medical University. Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063 Russia

Aim. To study the effect of combined antihypertensive therapy on the basic parameters of the left ventricle (LV) myocardium structure and function in women with arterial hypertension (HT), metabolic syndrome (MS) and hypothyroidism.

Material and methods. Women ($n=196$) with HT grade 2–3 and MS were included into the study. Standard clinical examination including an assessment of thyroid status, ambulatory blood pressure (BP) monitoring and echocardiography was performed at baseline and after 6 months. The patients were split into 3 groups: control (without hypothyroidism) with subclinical and manifested (symptomatic) hypothyroidism (SH and MH). Depending on baseline heart rate (HR) patients of each group received a combination of amlodipine+losartan (A+L) in HR <85/min or a combination of amlodipine+moxonidine (A+M) in HR ≥85/min.

Results. The significant antihypertensive effect was found in patients of the control group due to both A+L and A+M combination (target BP was reached in 85.7 and 88.2%, respectively). In patients with hypothyroidism significant antihypertensive effects was observed only during A+M therapy (target BP in SH and MH was achieved in 82.8 and 82.4%, respectively). In the control group A+L and A+M combinations increased a number of patients with normal LV geometry (85.7 and 86.7%, respectively) and diastolic function (78.6 and 80%, respectively). In hypothyroidism A+M therapy resulted in more prominent increase in a number of patients with normal LV geometry (75% in both SH and MH) and diastolic function (in SH and MH 83.3 and 85.7%, respectively) than these in A+L therapy ($p < 0.05$).

Conclusion. The combination of A+M has advantages over A+L combination in antihypertensive efficacy as well as in the effect on the structural and functional state of the LV myocardium in women with HT and MS associated with hypothyroidism.

Key words: metabolic syndrome, hypothyroidism, myocardial remodeling.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):509–514

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding authors): alexandra2310@rambler.ru

Своевременная диагностика и эффективное лечение метаболического синдрома (МС) остаются приоритетными задачами современной кардиологии. Метаболический синдром, ключевыми компонентами которого являются абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия, с высокой частотой диагностируется в женской популяции [1, 2]. В то же время у женщин АГ достаточно часто сочетается с гипоти-

реозом, манифестная форма которого встречается у них в 2% случаев, а субклиническая — в 8–10%, что более чем в 10 раз превышает распространенность гипотиреоза у мужчин [3–5]. Хорошо известно, что одной из главных причин развития осложнений АГ, в том числе фатальных, являются структурно-функциональные изменения миокарда, и, в частности, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и диастолическая дисфункция ЛЖ [1, 6, 7]. В свою очередь, дефицит тиреоидных гормонов способствует развитию ремоделирования миокарда и является независимым фактором риска атеросклероза, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН) [8–11]. Антиремоделирующая эффективность основных классов антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ и МС хорошо изучена. Одна-

Сведения об авторах:

Скибицкий Виталий Викентьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии КубГМУ

Фендрикова Александра Вадимовна — к.м.н.,

доцент той же кафедры

Пыхалова Наталья Евгеньевна — ассистент той же кафедры

ко исследований, посвященных оценке влияния на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ комбинированной антигипертензивной терапии при сочетании АГ и МС с гипотиреозом у женщин, ранее практически не проводилось.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния комбинированной антигипертензивной терапии на основные показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у женщин с АГ и МС, сочетанных с гипотиреозом.

Материалы и методы

В сравнительное открытое нерандомизированное исследование были включены 196 женщин с АГ и МС.

Критерии включения пациенток в исследование: АГ 2 и 3 степени; абдоминальное ожирение (окружность талии >80 см) в сочетании с любыми двумя дополнительными признаками МС; первичный гипотиреоз; предшествующая неэффективная антигипертензивная терапия или ее отсутствие; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. Больные не включались в исследование при наличии инфаркта миокарда в анамнезе, стенокардии напряжения III–IV функциональных классов (ФК), сложных нарушений ритма и проводимости, ХСН II–IV ФК (NYHA), тяжелых сопутствующих заболеваний, определяющих неблагоприятный прогноз на ближайшее время.

АГ 2–3 степени определялась при уровне артериального давления (АД) $\geq 160/100$ мм рт.ст. С учетом имеющейся у всех пациенток АГ, метаболический синдром диагностировался в соответствии с современными рекомендациями при наличии абдоминального ожирения (окружность талии более 80 см) в сочетании с любым из дополнительных критериев (дислипидемия, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе) [1].

В зависимости от выраженности тиреоидной гипотиреозной функции, согласно современным рекомендациям, выделяли субклинический (СГ) и манифестный (МГ) гипотиреоз [12]. Кроме того, проводилось ультразвуковое исследование щитовидной железы, а также консультация специалиста-эндокринолога для установления и (или) подтверждения диагноза гипотиреоза, а также контроля гормонзаместительной терапии левотироксином. В результате было сформировано 3 группы: пациентки с СГ ($n=73$), МГ ($n=90$) и пациентки без гипотиреоза (контрольная группа; $n=33$). В группу больных с МГ включали женщин с первичным гипотиреозом в стадии медикаментозной коррекции препаратами тиреоидных гормонов (левотироксин). В дальнейшем при анализе результатов исследования влияние на них гормонзаместительной терапии не учитывалось.

Согласно дизайну, пациенткам, получавшим неэффективную антигипертензивную терапию, отменялись

препараты на 2 нед, после чего их включали в исследование. В каждой группе больных (с СГ, МГ и без гипотиреоза) оценивалась эффективность двух вариантов комбинированной антигипертензивной терапии: 1) дигидропиридиновый антагонист кальция (АК) амлодипин (Нормодипин, Gedeon Richter) 5 мг/сутки и блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) лозартан (Козаар, MSD) 50 мг/сутки; 2) амлодипин 5 мг/сутки и агонист имидазолиновых рецепторов (АИР) моксонидин (Физиотенз, Solvay Pharma) 200 мкг/сутки. При назначении той или иной комбинации антигипертензивных средств учитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС). Так, с учетом наличия пульсурежающего эффекта у агонистов имидазолиновых рецепторов, обследованные лица с ЧСС ≥ 85 ударов в минуту получали комбинацию АК и АИР, а с ЧСС <85 ударов в минуту — АК с БРА.

Через 4 нед оценивалась эффективность проводимой антигипертензивной терапии и, в случае отсутствия достижения целевого уровня АД, проводилась коррекция доз препаратов. При недостаточной эффективности терапии, в течение последующих 4 нед эти пациентки исключались из исследования.

Исходно и через 6 мес комбинированной антигипертензивной терапии всем пациенткам проводили суточное мониторирование артериального давления («Тonoport V») и эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) при помощи ультразвукового аппарата «Siemens Sonoline Q 10». Оценивали основные показатели ремоделирования миокарда, в том числе — фракцию выброса (ФВ), толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ). Гипертрофию ЛЖ диагностировали при ИММЛЖ >110 г/м² [13]. По результатам ЭхоКГ выделяли следующие типы ремоделирования ЛЖ: эксцентрическая гипертрофия (ЭГЛЖ), концентрическая гипертрофия (КГЛЖ), концентрическое ремоделирование (КРЛЖ) [13].

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали в режиме доплер-ЭхоКГ. Определяли пиковую скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), пиковую скорость позднего диастолического наполнения (А), коэффициент Е/А, время замедления раннего диастолического кровотока (DT), время изоволюмического расслабления (IVRT). Выделяли гипертрофический, псевдонормальный и рестриктивный типы диастолической дисфункции ЛЖ [14].

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом КубГМУ.

Обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc, США). Применялись методы непараметрической статистики. Количественные признаки представлены медианами и интерквартильными интервалами. Сравнение выборок

по количественным показателям производили с помощью U-критерия Манна-Уитни (для двух независимых групп), метода Краскела-Уоллиса и медианного теста (для трех и более независимых групп), для качественных — использовали построение таблиц сопряженности и их анализ с применением критерия χ^2 по методу Пирсона ($p < 0,05$). При сравнении относительных частот внутри одной группы и в двух группах применяли двусторонний критерий статистической значимости. Исходно установленный уровень статистической значимости — $p < 0,05$.

Результаты

Медиана возраста пациенток, включенных в исследование, составила 53 (48–60) года.

Применение двухкомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии обеспечило достижение целевых значений АД через 8 нед лечения у большинства пациенток всех трех групп. В связи с неэффективностью терапии из исследования были исключены 55 (28,1%) пациенток. Таким образом, достигли целевого АД и продолжили наблюдение и лечение 74 из 116 (63,8%) женщин, получавших амлодипин и лозартан, и 67 из 80 (83,8%) пациенток, получавших амлодипин и моксонидин. В группах СГ, МГ и контроле при приеме комбинации АК+БРА целевого АД достигли 26 (59%), 34 (60,7%) и 14 (85,7%), соответственно, а при приеме АК+АИР 24 – (82,8%), 28 (82,4%) и 15 (88,2%), соответственно. Частота достижения целевого АД на фоне терапии АК+АИР в группах СГ и МГ оказалась значимо выше, чем на фоне терапии АК+БРА.

Исходно на гормонозаместительной терапии при СГ находилось 20 (27,4%) человек, а к моменту окончания исследования ее получали 38 (52%) пациенток с СГ.

Сравнение основных исходных показателей ремоделирования миокарда ЛЖ в исследуемых группах показало, что, по сравнению с контрольной группой у пациенток с СГ, имело место значимое утолщение ЗС ЛЖ и увеличение ММЛЖ, а у женщин с МГ — большие значения ФВ ЛЖ, ТМЖП, ТЗС ЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ

($p < 0,05$) (табл. 1). Кроме того, наличие гипотиреоза ассоциировалось с достоверным удлинением времени DT в сравнении с группой пациенток без нарушения функции щитовидной железы.

Через 6 мес на фоне лечения любой из используемых комбинаций антигипертензивных препаратов как у пациенток без гипотиреоза, так и с СГ и МГ регистрировалась позитивная динамика основных параметров, характеризующих структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ (табл. 2).

Вместе с тем, выраженность выявленных положительных изменений оказалась различной в группах больных СГ, МГ и без гипотиреоза, и определялась вариантом применявшейся комбинированной антигипертензивной фармакотерапии (табл. 2). Так, у пациенток без гипотиреоза регресс основных показателей, отражающих ремоделирование миокарда, был сопоставимым при использовании комбинации, включавшей как лозартан, так и моксонидин. В то же время при СГ на фоне применения АК+АИР отмечалось более значимое уменьшение IVRT (-18,7% против -6,7%; $p < 0,05$). В группе женщин с МГ терапия амлодипином и моксонидином в сравнении с лечением АК и БРА сопровождалась более выраженным уменьшением ТМЖП (-18,2% против -13,6%), ММЛЖ (-27,5% против -22,4%) и ИММЛЖ (-24% против -18,3%; во всех случаях $p < 0,05$).

Динамика основных показателей структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ сопровождалась изменением числа пациенток с различными вариантами ремоделирования. Исходно нормальная геометрия ЛЖ наблюдалась достоверно чаще в группе женщин без гипотиреоза в сравнении с группой больных с СГ и МГ. Концентрическое ремоделирование ЛЖ регистрировалось значимо реже при МГ в сравнении с контрольной группой и при СГ, а такой неблагоприятный вариант геометрии ЛЖ, как концентрическая гипертрофия ЛЖ — существенно чаще при СГ и МГ в сравнении с контрольной группой (рис. 1). Кроме того, КГЛЖ у женщин с МГ выявлялась с большей частотой, чем при СГ.

На фоне применения различных вариантов антигипертензивной терапии во всех группах наблюда-

Таблица 1. Основные исходные эхокардиографические показатели у пациенток исследуемых групп

Показатель	Контрольная группа (n=33)	СГ (n=73)	МГ (n=90)
ФВ ЛЖ, %	57 (55–61)	58 (55–64)	60,5 (57,5–65)*
ТЗС ЛЖ, мм	10 (10–11)	11 (10–12)*	11 (10–12)*
ТМЖП, мм	10 (10–11)	11 (10–12)	11 (10,5–12)*
ММЛЖ, г	190,6 (174–221)	213 (187–253)*	232(196–255,7)*
ИММЛЖ, г/м ²	108 (98–122,5)	115 (99,8–142)	123(107–141,4)*
Е/А	0,74 (0,67–0,87)	0,81 (0,71–0,93)	0,82 (0,78–0,89)
DT, мс	228 (220–232)	240 (224–270)*	247 (229,5–270)*
IVRT, мс	110 (104–118)	125 (110–145)	119 (110–130)

* $p < 0,05$ — по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе

Таблица 2. Основные показатели ремоделирования миокарда ЛЖ у пациенток исследуемых групп на фоне лечения

Показатель	Контрольная группа				СГ				МГ			
	АК и БРА (n=14)		АК и АИР (n=15)		АК и БРА (n=26)		АК и АИР (n=24)		АК и БРА (n=34)		(n=28) АК и АИР	
	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес	Исходно	Через 6 мес
ФВ, %	56,5 (55–61)	64,5 (62–67)*	58 (55–62)	65 (63–67)*	62 (55–65)	65 (60–65)	57 (55–61)	63 (61–67)*	63 (58–65)	65 (62–68)*	60 (58–65)	64 (63–67)*
ТЭС ЛЖ, мм	10 (9–10)	9 (8,5–9,5)*	10 (10–11)	9 (8–9)*	10 (10–12)	8,9 (8,5–10)*	11 (10–12)	9 (8,5–9,5)*	11 (10,5–11,5)	9 (9–10)*	11 (10–12)	9 (9–10)*†
ТМЖП, мм	10 (10–11)	8,8 (8,5–9,5)*	10,5 (10–11,5)	8,5 (8–10)*	11 (10–12)	10 (9–11)*	11,3 (11–12)	9 (8,5–10)*	11 (10–13,5)	9,5 (9–11)*	11 (10,5–12)	9 (8–9,5)*†
ММЛЖ, г	184,8 (156–216)	163,5 (150,5–184)*	206 (184–227)	157,5 (145–177)*	212,2 (181,6–260)	191 (145–220)*	216,2 (179–285,5)	173,4 (157–188)*†	236 (212–258,6)	183,2 (170–196,9)*	235 (176–248)	170 (157–171)*†
ИММЛЖ, г/м ²	106,5 (86,8–126)	95 (90,2–107,4)*	109,2 (105,7–123)	87,5 (83,5–100)*	110,9 (99,8–142)	101,4 (82,4–119)*	111,5 (100,4–148)	93,2 (87–105,7)*	125,4 (119–143,7)	102,4 (90,6–108)*	120,6 (104–134,6)	91,6 (84,5–97,5)*
Е/А	0,72 (0,67–0,87)	1,2 (1,08–1,28)*	0,81 (0,74–0,9)	1,26 (1,16–1,45)*	0,78 (0,71–0,95)	0,9 (0,87–1,06)	0,78 (0,71–0,93)	1,18 (0,92–1,45)*	0,81 (0,76–0,89)	1,09 (0,87–1,59)*	0,85 (0,76–0,94)	1,36 (1,13–1,47)*
DT, мс	228 (220–230)	194 (187–205)*	228 (220–235)	190 (180–210)*	248 (224–270)	227 (220–230)*	240 (220–270)	196 (187–228)*	234 (230–260)	202,5 (180–240)	250 (229–270)	195 (180–200)*
IVRT, мс	113 (105–118)	87 (87–104)*	115 (104–120)	97 (85–100)*	120 (110–140)	112 (105–117)	126 (110–150)	102 (98–110)	118 (110–130)	98,5 (82–110)*	115 (109–130)	90 (70–105)*

*p<0,05 – в сравнении с исходными данными; †p<0,05 – по сравнению с аналогичным показателем группы лечения АК+БРА

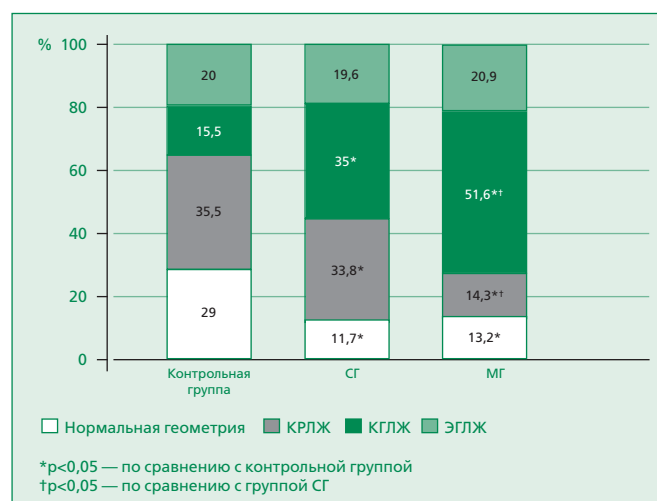


Рисунок 1. Частота (в %) различных типов ремоделирования миокарда ЛЖ у женщин с АГ и МС на фоне гипотиреоза и в контрольной группе до лечения

лось статистически значимое увеличение числа пациенток без признаков ремоделирования миокарда ЛЖ (рис. 2). В то же время при СГ и МГ использование комбинации АК и АИР сопровождалось нормализацией геометрии у достоверно большего числа женщин (в 75 % случаев), чем на фоне терапии АК и БРА.

Аналогичные положительные изменения были выявлены и при оценке диастолической функции ЛЖ. Исходно у большинства женщин в группах с гипотиреозом и в контрольной группе регистрировался гипертрофический тип диастолической дисфункции: при СГ – в 79,2%, МГ – в 83,5%, в группе контроля – в 85 % случаев. Использование каждого из двух вариантов ком-

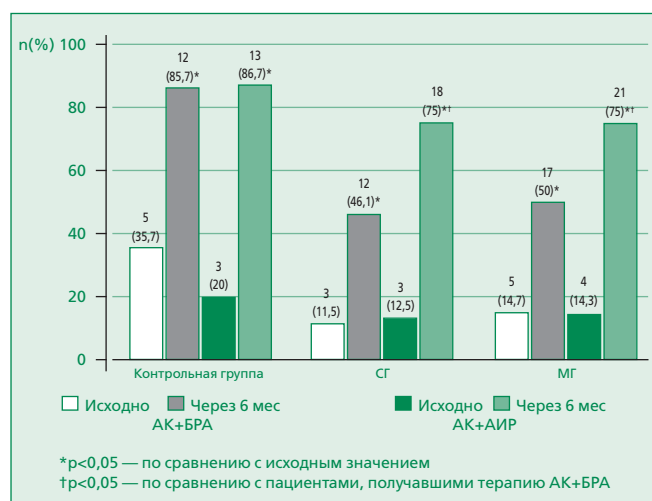


Рисунок 2. Количество пациенток с нормальной геометрией ЛЖ в группах контроля, СГ и МГ до и через 6 мес лечения

бинированной терапии во всех группах способствовало достоверному увеличению числа больных с нормализовавшейся диастолической функцией (рис. 3). Вместе с тем при гипотиреозе, как субклиническом, так и манифестном, применение АК и АИР способствовало нормализации диастолической функции в 83,3 % и 85,7 % случаев, то есть достоверно чаще, чем при лечении, включавшем АК и БРА.

Таким образом, у женщин с СГ и МГ более значимое влияние на структурно-функциональное состояние миокарда ЛЖ обеспечивала комбинация АК и АИР, тогда как у пациенток без гипотиреоза антиремоделирующая эффективность комбинаций амлодипина с

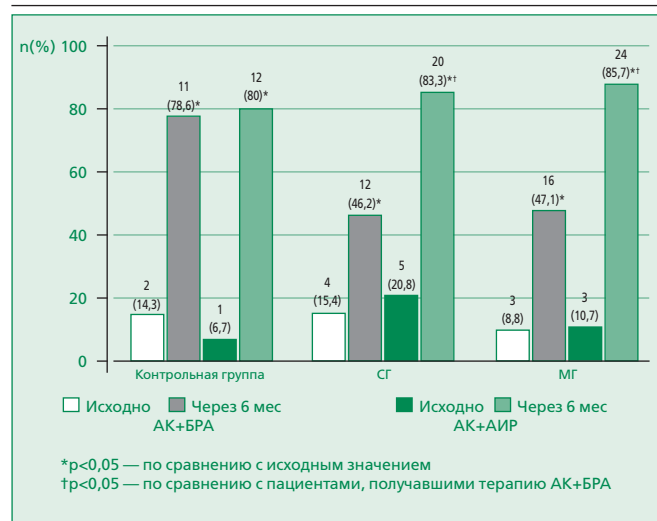


Рисунок 3. Количество пациенток с нормальной диастолической функцией ЛЖ в группах контроля, СГ и МГ исходно и через 6 мес лечения

лозартаном или моксонидином оказалась сопоставимой.

Следует отметить хорошую переносимость обоих вариантов проводимой терапии. Так, при использовании комбинации АК+АИР только у 3 пациенток контрольной группы, у 2 — с СГ и у 3 — с МГ имели место ощущения усталости, головокружение, головная боль. Кроме того, у 2 женщин с СГ и у 1 — с МГ отмечалась «тяжесть в ногах», отечность лодыжек. Данные нежелательные эффекты не потребовали отмены препаратов и самостоятельно прекратились через 1–2 нед лечения.

Важно и то, что к моменту окончания исследования показатели тиреоидного статуса свидетельствовали об относительной компенсации практически у всех пациенток.

Обсуждение

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что использование комбинированной антигипертензивной терапии у пациенток с АГ и МС как в контрольной группе, так и при гипотиреозе сопровождалось регрессом структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ. При этом в контрольной группе терапия, включавшая лозартан или моксонидин в комбинации с амлодипином, обеспечивала практически равнозначное влияние на ремоделирование миокарда ЛЖ, тогда как при СГ и МГ наиболее эффективной в этом отношении оказалась комбинация АК с АИР.

Значимый антиремоделирующий эффект комбинации АК и БРА у женщин с АГ и МС без гипотиреоза можно объяснить доказанными органопротективными, и, в частности, кардиопротективными свойствами блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, которые реализуются независимо от снижения АД [15]. Более

того, в исследовании LIFE, как и во многих других исследованиях, лозартан продемонстрировал способность обеспечивать существенный регресс гипертрофии миокарда ЛЖ [16].

Эффективность комбинации АК и АИР у пациенток контрольной группы, возможно, обусловлена способностью моксонидина снижать уровни ангиотензина II и альдостерона, и тем самым, уменьшать выраженность гипертрофии миокарда, а также улучшать диастолическую функцию ЛЖ [17, 18]. Кроме того, известно, что немаловажная роль в развитии ремоделирования миокарда ЛЖ у женщин с АГ и МС принадлежит повышенной активности симпато-адреналовой системы (САС). Способность моксонидина тормозить активацию САС на уровне центров ее регуляции в ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга обеспечивает кардиопротективные эффекты, в том числе у пациентов с МС [19].

При наличии гипотиреоза наиболее значимый регресс структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ имел место на фоне использования комбинированной терапии, включавшей моксонидин. С одной стороны, это может быть связано с влиянием АИР на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [20, 21], с другой — АГ при гипотиреозе, как правило, имеет гипорениновый характер [22]. Вероятно, в данной клинической ситуации реализация антиремоделирующего эффекта блокаторов ренин-ангиотензиновой системы менее выражена, и не исключено, что АИР имеют некоторое преимущество в этом отношении по сравнению с сартанами. Кроме того, дефицит тиреоидных гормонов, как правило, способствует повышению общего периферического сосудистого сопротивления. Применение моксонидина сопровождается торможением высвобождения катехоламинов как в центральной нервной системе, так и за счет стимуляции имидазолиновых рецепторов непосредственно в надпочечниках [20]. В результате наблюдается уменьшение сосудистого сопротивления, которое, как известно, играет существенную роль в развитии гипертрофии и нарушении диастолической функции миокарда ЛЖ.

Ограничения исследования

С учетом дизайна исследования на интерпретацию результатов оказывают влияние отсутствие рандомизации в исследовании, расчета размера выборки, учета гормонозаместительной терапии, а также достаточно большое количество групп наблюдения при ограниченном размере выборки.

Заключение

Таким образом, комбинированная терапия, включающая амлодипин и моксонидин, обеспечивала не

только достаточно выраженный антигипертензивный эффект, но и имела определенные преимущества перед комбинацией амлодипина и лозартана в отношении влияния на показатели структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ у женщин с АГ и МС, сочетанных с гипотиреозом, что может быть использовано в лече-

нии данной категории больных для оптимизации контроля АГ.

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

Литература

1. National guidelines for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2007;6 (6) suppl 2: 1–22. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2007;6 (6) Приложение 2: 1–22).
2. Chazova I. E., Mychka V.B. Metabolic syndrome. Moscow: Media Medika; 2004. Russian (Чазова И. Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика; 2004).
3. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. Ann Intern Med 2000; 132 (4): 270–278.
4. Luboshitzky R., Herer P. Cardiovascular risk factors in middle-aged women with subclinical hypothyroidism. Neuro Endocrinol Lett 2006; 25 (4): 262–266.
5. Vanderpump M.P., Tunbridge W. M. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. Thyroid 2005; 12: 839–847.
6. Kobalava Zh. D., Kotovskaja J. V., Moiseev V. S. Arterial hypertension. Keys to diagnostics and treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Russian (Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2009).
7. Mamedov M. N. Arterial hypertension in a framework of metabolic syndrome: special features and principles of drug correction. Cardiologia 2004; 44(4): 95–100. Russian (Мамедов М. Н. Артериальная гипертензия в рамках метаболического синдрома: особенности течения и принципы медикаментозной коррекции. Кардиология 2004; 44(4): 95–100.)
8. Bindels A.J., Westendorp R.G., Frolich M. et al. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case finding. Clin Endocrinol 1999; 50: 217–220.
9. Skibitskiy V.V., Pyhalova N.E., Fendrikova A.V. Features remodeling of the left ventricle myocardium in women with arterial hypertension and a metabolic syndrome against a hypothyroidism. Problemy Zhen'skogo Zdorov'ya 2011; 2 (6): 10–15. Russian (Скибицкий В.В., Пыхалова Н.Е., Фендрикова А.В. Особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом на фоне гипотиреоза. Проблемы Женского Здоровья 2011; 2 (6): 10–15).
10. Vanderpump M. P., Tunbridge W. M. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. Thyroid 2002;12:839–847.
11. Walsh J. P., Bremner A. P. et al. Subclinical Thyroid Dysfunction as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. Arch Intern Med 2005; 165: 2467–2472.
12. Dedov I. I., Mel'nichenko G. A. Endocrinology. A national management. The short edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. Russian (Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2011).
13. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J Am Coll Cardiol 1992; 19:1559–1560.
14. Cohen G.I., Pietrolungi J.F., Thomas J.D., Klein A.L. A particular guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1753–1760.
15. Thomas G.N., Chan P., Tomlinson B. The role of angiotensin II type 1 receptor antagonists in elderly patients with hypertension. Drugs Aging 2006; 23(2): 131–155.
16. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995–1003.
17. Sanjuliani A.F., Francischetti E.A., Genethu de Abreu V et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. Journal of Clinical and Basic Cardiology 2004; 7 (1–4):19–25.
18. Chazova I.E., Almazov V.A., Shlyakhto E.V. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin (ALMAZ). Diabetes, Obesity and Metabolism 2006; 8: 456–65.
19. Mitrovic V., Patyna W., Schepper W. Haemodynamic and neurohormonal effects of moxonidine in patients with essential hypertension. Cardiovasc Drugs Ther 1991; 5: 967–972.
20. Messerli F. Moxonidine: a new and versatile antihypertensive. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 35: 53–56.
21. Ernsberger P., Friedman J.E., Koletsky J. The I1 imidazoline receptor: from binding site to therapeutic target in cardiovascular disease. J Hypertens 1997; 15(1):9–23.
22. Dzhnashiya P.Kh., Selivanova G.B. Hypothyroidism and hypertension: unresolved questions of pathogenesis, diagnosis, and pharmacotherapy. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2004; 3:125–132. Russian (Джанашия П.Х., Селиванова Г.Б. Гипотиреоз и артериальная гипертензия: нерешенные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2004; (3):125–132).

Поступила: 06.07.2012

Принята в печать: 01.08.2012

ПРОБЛЕМА ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ТРИМЕТАЗИДИН МВ – ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Л.Е. Чекулдаева¹, С.В. Обухова¹, А.А. Симаков^{2*}, Л.В. Поляева¹, Е.И. Рязанова¹

¹ Медико-санитарная часть № 2. 443008, Самара, Физкультурная ул., 33а

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

Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Триметазидин — эффективная терапия больных ишемической болезнью сердца

Л.Е. Чекулдаева¹, С.В. Обухова¹, А.А. Симаков^{2*}, Л.В. Поляева¹, Е.И. Рязанова¹

¹ Медико-санитарная часть № 2. 443008, Самара, Физкультурная ул., 33а

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

Цель. Изучить возможность усиления антиангинальной эффективности пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией путем их комплексного применения с триметазидином.

Материал и методы. В исследование были включены 55 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС, стабильная стенокардия). Пациенты рандомизированы в группы приема триметазидина 35 мг 2 раза в сутки (основная группа) и плацебо (контрольная группа) в дополнение к стандартной терапии. Исходно и через 2 мес приема препаратов, и через 2 мес после их отмены у пациентов определяли тяжесть ИБС с оценкой суточной частоты ангинозных приступов, количества потребляемых в неделю таблеток нитроглицерина, физической активности методом парных велоэргометров с расчетом пороговой мощности и объема выполненной работы.

Результаты. В основной группе по сравнению с контрольной группой отмечали значимое сокращение количества потребляемых больными таблеток нитроглицерина в неделю: через 1 мес — на 61,8%, через 2 мес — на 72,5%. После отмены исследуемых препаратов низкий уровень потребления нитроглицерина в сравнении с исходным ($p < 0,05$) сохранялся в течение 2 мес. В группе 1 отмечали статистически значимое повышение пороговой мощности: через 1 мес — на 32,3%, через 2 мес — на 37,5% в сравнении с исходным уровнем и при сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

Заключение. Триметазидин в комплексной терапии стабильной стенокардии обладает высокой клинической эффективностью.

Ключевые слова: стенокардия, ишемическая болезнь сердца, триметазидин, дженерики.

РФК 2012;8(4):515–520

The problem of interchangeability of drug products. Trimetazidine is an effective treatment of patients with ischemic heart disease

L.E. Chekuldaeva¹, S.V. Obukhova¹, A.A. Simakov^{2*}, L.V. Poljaeva¹, E.I. Rjazanova¹

¹ Medical Care Unit №2. Fizkulturnaya ul. 33a, Samara, 443008 Russia

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

Aim. To study the possibility of enhancing the antianginal effect of long-acting nitrates by their combination with trimetazidine in patients with stable angina.

Material and methods. Patients with ischemic heart disease (IHD, stable angina; $n=55$) were included into the study. Patients were randomized to receive trimetazidine 35 mg 2 times a day (intervention group) or placebo (control group) in addition to standard therapy. A daily number of angina attacks, amount of short-acting nitroglycerin tablets consumed per week, exercise tolerance by the bicycle ergometry with the calculation of the threshold power and the work capacity were assessed at baseline and after 2 months of the drugs taking, as well as 2 months after the drugs withdrawal.

Results. Significant reduction in nitroglycerin tablets consumption (1 month — by 61.8%, after 2 months — 72.5%, $p < 0.05$) were found in the intervention group compared with the control group. Low intake of nitroglycerin compared with baseline ($p < 0.05$) was maintained for 2 months after discontinuation of study drug. Significant increase in the threshold power (1 month — by 32.3%, after 2 months — 37.5%, $p < 0.05$) was observed in the intervention group compared to baseline and with the control group.

Conclusion. Trimetazidine in the treatment of stable angina has high clinical efficacy.

Key words: angina, ischemic heart disease, trimetazidine, generics.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):515–520

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): doctor-simakov@rambler.ru

Вопросы взаимозаменяемости лекарственных средств — это наиболее сложные вопросы фармацевтического рынка. За последние несколько лет затраты на данную статью расходов выросли в пять раз, в связи с чем часто возникает проблема приверженности пациента назначенной терапии. Проблема взаимозаменяемости лекарственных средств (ЛС) в настоящее время обсуждается довольно активно на самых разных уровнях, и в нашей стране, и за рубежом. Она имеет как чисто терапевтическую, так и довольно актуальную экономическую подоплеку. Трактовка понятия «взаимозаменяемость ЛС» очень сильно за-

висит от мнения разных специалистов и опыта применения ими ЛС.

В законе № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2012 г. дается определение оригинальным и воспроизведенным лекарственным средствам. Оригинальное лекарственное средство — лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов.

Воспроизведенное лекарственное средство — лекарственное средство, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства.

Проблема эквивалентности воспроизведенных ЛС (дженериков) стоит достаточно остро ввиду большого количества на рынке препаратов различных произво-

Сведения об авторах:

Чекулдаева Людмила Евгеньевна — главный врач

МСЧ №2 г. Самары

Обухова Светлана Вячеславовна — зав. поликлиникой той же МСЧ

Симаков Александр Анатольевич — д.м.н., профессор кафедры клинической медицины Самарского медицинского института «РЕАВИЗ», главный кардиолог г. Самары

Поляева Лариса Владимировна — врач-кардиолог МСЧ №2 г. Самары

Рязанова Евгения Ивановна — врач-кардиолог той же МСЧ

дителей. Этот вопрос является актуальным во всем мире, но в нашей стране в последние два десятилетия он приобрел особую значимость, поскольку мы оказались не готовы к огромному потоку ЛС. Наша регуляторная система, научная база и все понятия были адаптированы для рынка, страдающего от дефицита ЛС. Теперь же ситуация изменилась кардинально. Российский фармацевтический рынок насыщен большим количеством препаратов. По некоторым действующим веществам (парацетамол, ацетилсалициловая кислота, диклофенак натрия, метамизол натрия, эналаприла малеат, ципрофлоксацин гидрохлорид и др.) еще 10 лет назад было зарегистрировано несколько сотен препаратов разных производителей (с учетом разных лекарственных форм и дозировок). Сейчас число соответствующих препаратов немного снизилось, но это проблему дженериков ни в коей мере не снимает [1].

Перед врачом стоит нелегкий выбор: дженерик или оригинальный препарат? И если дженерик, то какой именно, ведь их так много. Будет ли лечение дженерическим препаратом настолько же эффективно и безопасно, как лечение оригинальным препаратом?

На эти вопросы очень важно ответить при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Судьба этих больных, составляющих существенную часть контингента, наблюдаемого врачами, во многом зависит от адекватности проводимого амбулаторного лечения, от качества и своевременности диагностики тех клинических форм болезни, которые требуют оказания больному неотложной помощи или срочной госпитализации.

По статистике в мире от сердечно-сосудистых заболеваний умирает 48% населения, повышенное кровяное давление вызывает 51% смертей от инсультов и 45% случаев ишемической болезни сердца (по данным ВОЗ на 2012 г.). ИБС в течение последних десятилетий является главной причиной смертности населения в экономически развитых странах. В России в 2010 г. зарегистрировано 7 374 400 больных с ишемической болезнью сердца. Ежегодно в Российской Федерации от сердечно-сосудистых заболеваний умирают более 1 млн. человек. ИБС часто развивается у трудоспособных, творчески активных лиц, существенно ограничивая их социальную и трудовую деятельность, усугубляя социально-экономические проблемы в обществе [2].

ИБС — это патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий сердца. В терапии ИБС используются антиангинальные препараты: нитраты, бета-адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция (АК). Также в терапии ИБС применяются антитромботические препараты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел). В настоящее время важное место в фармакотерапии ИБС занимают препараты метаболического и кардиопротек-

тивного действия [3]. Нормализация энергетического метаболизма в кардиомиоцитах является важным и перспективным методом лечения больных ИБС.

Отсутствие влияния на параметры системной гемодинамики, высокая клиническая и биологическая активность миокардиальных цитопротекторов представляют особый интерес при лечении пациентов с ИБС. При дефиците кислорода в условиях временной или постоянной ишемии миокарда метаболизм глюкозы заканчивается на этапе пирувата, что сопровождается снижением выработки энергии примерно в 20 раз. Кроме того, формируется метаболический ацидоз, приводящий к повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция и натрия. Усугубляет ситуацию конкурентное — в условиях ишемии — окисление жирных кислот, исходом которого являются внутриклеточный ацидоз и еще большее накопление натрия и кальция. Возникающие метаболические нарушения, в конечном счете, и приводят к снижению сократимости миокарда и дальнейшему прогрессированию заболевания [3].

Первые попытки оптимизации метаболизма миокарда при ишемической болезни сердца были сделаны более 50 лет назад. Препаратами, призванными улучшить состояние энергообмена миокарда при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, стали средства, способствующие потреблению и анаболизму макроэргических соединений (АТФ). Традиционно в данную группу включают витамины группы В (особенно В1, В6, В12 и др.), инозин (рибоксин) и инозит (который также считается витамином группы В). Также ранее использовался препарат трифосаденин, оказывающий цитопротективное действие и улучшающий мозговое и коронарное кровообращение [3]. На определенном этапе развития медицинской науки эти препараты были достаточно известны и широко использовались в клинической практике, однако опыт их клинического применения не содержит доказательной базы эффективности такой терапии.

В середине 1980-х гг. был разработан препарат триметазидин, принципиальной особенностью которого является прямое воздействие на ишемизированный миокард, приводящее к более рациональному использованию поступающего кислорода [3].

Триметазидин рекомендован Европейским обществом кардиологов (ЕОК) в 1997 г. в качестве препарата для метаболической терапии при стабильной стенокардии напряжения. Эти рекомендации ЕОК подтверждены в 2006 г. [5]

Триметазидин модифицированного высвобождения — единственный миокардиальный цитопротектор, имеющий достаточную доказательную базу для использования в качестве антиангинального средства. Триметазидин МВ может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности БАБ, АК и нитратов, а так-

же в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению [6].

Началу многих исследований и рекомендаций положил оригинальный препарат Предуктал МВ. Серьезным недостатком оригинальных препаратов является их высокая стоимость, в которой 80% затрат приходится на его экспериментальное и клиническое изучение.

Однако для многих стран с невысокой покупательной способностью населения именно стоимость оригинальных препаратов ограничивает масштабное проведение вторичной медикаментозной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Использование препаратов-дженериков помогает решить эту проблему.

Увеличение доли дженерических препаратов на лекарственном рынке — закономерная и неизбежная тенденция во всем мире. В этой связи оценка их качества, терапевтической эквивалентности и эффективности становится ключевой для оптимизации фармакотерапии [7], особенно для больных с ИБС.

Самое важное для нас понятие — терапевтическая эквивалентность. Важное, потому что ближе всего стоит к пониманию того, какие препараты могут быть взаимозаменяемы. Согласно определению ВОЗ, взаимозаменяемый лекарственный препарат — это препарат, который является терапевтически эквивалентным при сопоставлении с препаратом сравнения, и на который препарат сравнения можно заменить в клинической практике [8]. Такая же позиция отражена и в документах FDA США [9].

Но согласно нашему законодательству от производителя дженерика требуется только исследование биоэквивалентности — то есть два лекарственных препарата являются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность лекарственного средства в организме. Возникает вопрос, может ли терапия препаратами-дженериками реально обеспечить тот результат в отношении улучшения прогноза жизни больных, который был доказан в крупных контролируемых исследованиях, использовавших оригинальные препараты? Формальная точка зрения гласит, что если препарат-дженерик зарегистрирован (т.е. предполагается, что имеются данные о его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному препарату), то он терапевтически эквивалентен оригинальному препарату. Однако очень многие исследователи высказывают сомнения по поводу того, всегда ли этих данных достаточно, чтобы гарантировать реальную терапевтическую эквивалентность дженерика оригинальному препарату. Существует несколько причин, вследствие которых даже при доказанной биоэквивалентности оригинального препарата и препарата-дженерика в их терапевтической эквивалентности могут быть существенные различия. Во-первых, исследование биоэквивалентности выполняется у здоровых добровольцев, фармакокинетика препарата у которых может существенно отличаться от таковой

у больных. Во-вторых, при изучении биоэквивалентности, за редким исключением, исследуется действие разовых доз препаратов, при регулярном применении параметры фармакокинетики могут существенно меняться. В-третьих, при изучении биоэквивалентности далеко не всегда есть возможность определить метаболиты лекарственных препаратов, многие из которых могут обладать собственной фармакологической активностью. В-четвертых, при исследовании биоэквивалентности, как правило, не определяют наличие наполнителей и примесей, содержание которых может быть различным в оригинальном препарате и дженерике, и которые могут (хотя и не должны) обладать собственной фармакологической активностью [10].

Крайне важно знать, обеспечивают ли существующие правила регистрации препаратов-дженериков их реальную клиническую эквивалентность оригинальным препаратам. Одним из важных критериев выбора препарата является его терапевтическая эквивалентность, доказывающая, что в терапевтическом плане дженерик полностью может заменить оригинальный препарат по своему действию. Назначив дженерик и получив у пациента отсутствие действия, врач сталкивается с необходимостью поиска замены, чем подвергает больного в еще большие расходы, либо процесс излечения сильно затягивается во времени с вялой положительной динамикой. 61 ФЗ дает определение терапевтической эквивалентности как виду клинического исследования лекарственных препаратов, проведение которого осуществляется для выявления одинаковых свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также наличия одинаковых показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении.

Выбор лекарственного препарата врачом должен в первую очередь основываться на клинических данных. Это касается выбора препарата внутри класса, выбора лекарственной формы и, особенно, выбора между оригинальным препаратом и дженериком (или между двумя дженериками).

В связи с вышесказанным нам было интересно изучить возможность усиления антиангинальной эффективности пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией путем их комплексного применения с отечественным триметазидином (Депренорм® МВ) в нашей клинической практике.

Депренорм® МВ (триметазидин) производится ЗАО «Канонфарма продакшн» — современной компанией новой генерации российских производителей, строящих свой бизнес в соответствии с передовыми тенденциями развития фармацевтического рынка и отвечающих современным стандартам качества.

В производстве Депренорма® МВ используется оригинальная матрица модифицированного высвобож-

дения, которая получила Евразийский патент №009810, изготовленная из оптимально подобранных количеств гидрофобных и гидрофильных производных эфиров целлюлозы и производного поливинилпирролидона (коповидона), что позволяет обеспечить пролонгированное высвобождение препарата и стабильно поддерживать эффективную концентрацию в плазме крови в течение суток. Известно также, что использование коповидонов значительно улучшает биодоступность препарата.

Важно отметить, что терапевтическая эквивалентность препаратов ЗАО «Канонфарма продакшн» оригинальным препаратам доказана в исследовании КАРДИОКАНОН, которое было посвящено сравнению комплексной терапии больных ИБС оригинальными и дженерическими препаратами [11]. 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.

В доступной литературе опубликовано достаточно большое количество работ, посвященных усилению эффективности действия основных антиангинальных препаратов (нитратов, БАБ и АК) при лечении стабильной стенокардии в сочетании с триметазидином. Однако неясно, с какими именно группами наиболее выражен этот эффект. Весьма противоречивы и данные о применении триметазидина при лечении ХСН вследствие ИБС, хотя есть информация, что дополнительное использование триметазидина у больных с ХСН может уменьшить госпитализацию по сердечно-сосудистым заболеваниям, улучшает клинические симптомы и сердечную функцию, одновременно улучшая ремоделирование левого желудочка [12].

Цель работы: изучить возможность усиления антиангинальной эффективности пролонгированных нитратов у больных стабильной стенокардией путем их комплексного применения с триметазидином, обладающим метаболической активностью.

Материал и методы исследования

В рандомизированное плацебо контролируемое исследование включено 55 пациентов в возрасте 48–62 лет с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III функциональных классов (ФК), длительно (более 6 мес) принимающих пролонгированные препараты нитроглицерина (Нитронг форте 3–4 табл/сут).

Критерии включения: возраст больных <65 лет; стенокардия напряжения II–III ФК; противопоказания или непереносимость БАБ; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: гемодинамически и кли-

нически значимые клапанные пороки сердца; иная клинически значимая патология, способная повлиять на результаты исследования; противопоказания к приему нитропрепаратов.

Все больные получали статины, дезагреганты и ингибиторы АПФ. В качестве основного антиангинального препарата назначались нитраты. При наличии признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) пациенты дополнительно получали сердечные гликозиды и диуретики.

Пациенты методом простой рандомизации были разделены на 2 группы. Пациенты основной группы (n=28) на фоне продолжающейся в прежних дозах терапии нитратами в течение 2 мес принимали триметазидин (Депренорм® МВ, ЗАО «Канонфарма продакшн») в суточной дозе 35 мг 2 раза в день. В контрольную группу входили 27 больных, принимавших плацебо.

У всех больных на фоне приема постоянной суточной дозы пролонгированных нитратов, традиционного образа жизни и неизменной физической активности методом парных велоэргометрий оценивали физическую толерантность с расчетом пороговой мощности (ПМ) и объема выполненной работы (ВР) на последнем этапе нагрузки, учитывали суточную частоту ангинозных приступов, количество потребляемых в неделю таблеток нитроглицерина. Исходно, через 1 и 2 мес лечения, а также через 1 и 2 мес после окончания приема триметазидина проводилось суточное холтеровское мониторирование с оценкой частоты, продолжительности периодов ишемии и суммарного интеграла смещения сегмента ST, а также отношение суточного количества болевых/безболевых периодов ишемии.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Статистический анализ проводили при помощи программы Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Данные представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий) был принят равным 0,05. Достоверность значений оценивали по t-критерию Стьюдента для независимых выборок. Для оценки корреляционной взаимосвязи применяли метод Спирмена. Качественные, дискретные количественные при ненормальном распределении величины оценивали методами непараметрической статистики Майн-Уини, χ^2 .

Результаты

По основным клинико-демографическим характеристикам группы были сопоставимы между собой (табл.1). Обращала на себя внимание высокая распространенность курения и артериальной гипертензии. В обеих группах наиболее часто определялся II ФК ХСН. Исследование закончили все пациенты обеих

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Основная группа (n=28)	Контрольная группа (n=27)
Возраст, годы	56,8±1,4	54,4±1,2
ИМТ, кг/м ²	9,5±1,2	10,2±2,2
Курение, %	85,6	78,9
Артериальная гипертензия, %	88,1	85,5
Сахарный диабет, %	12,2	10,1
Функциональный класс ХСН, %		
- II	66,5	58,9
- III	33,5	41,1
Фибрилляция предсердий, %	8,1	7,5

групп. Частота побочных эффектов в обеих группах была одинакова и была представлена, в основном, наличием головной боли.

Динамика параметров физической толерантности и степени ишемии миокарда больных, отмеченная в ходе исследования, представлена в табл. 2. Исходно на фоне антиангинальной терапии нитратами как в основной, так и в контрольной группах выявлена сниженная толерантность к физической нагрузке (ПМ – 74,6±6,9 Вт и 71,7±5,2 Вт, соответственно). При этом отмечено 8,1±0,4 и 8,7±0,4 периодов ишемии в сутки в основной и контрольной группах, соответственно, и продолжительностью 767,7±22,1 сек/сут и 839,7±20,2 сек/сут, соответственно. Суммарный интеграл смещения сегмента ST составил, соответственно – 197±5,1 мВхсек/сут и 211,4±6,9 мВхсек/сут. Отношение болевых/безболевых периодов ишемии в сутки в основной группе составило 1,86±0,12, в контрольной – 1,97±0,15. Полученные результаты свидетельствовали о недостаточной антиангинальной эффективности потребляемых больными пролонгированных нитратов.

Анализ результатов исследования показал, что в основной группе больных наблюдалось статистически значимое повышение ПМ: через 1 мес – на 32,3%, че-

рез 2 мес – на 37,4% ($p<0,05$ в сравнении с исходным уровнем и при сравнении с контрольной группой по критерию χ^2). Как через 1, так и через 2 мес после отмены препарата величина ПМ сохранялась на уровне, значительно ($p<0,05$) превышающем исходный (соответственно, на 29,6% и 24,5%). Объем ВР в основной группе также увеличился: через 1 мес лечения – на 48,2%, через 2 мес – на 91,8%. Через 1 мес после отмены препаратов на фоне продолжающегося приема нитратов ВР в основной группе превышала исходный уровень на 23,1%, через 2 мес – на 26,3%. На фоне сочетанной терапии в основной группе отмечено уменьшение частоты (на 39,6% – через 1 мес, на 55,4% – через 2 мес), продолжительности (на 57% и 67,8% соответственно) периодов ишемии при холтеровском мониторировании ЭКГ (табл. 2). В результате 2-х месячной терапии в основной группе соотношение числа болевых и безболевых периодов ишемии существенно уменьшилось (на 24,0%; $p<0,05$ по критерию χ^2) и составило 1,33±0,08. В контрольной группе значение указанного параметра не изменилось (1,82±0,13). За период лечения в основной группе сократилась величина суммарного интеграла депрессии ST за сутки (на 67,1%). Обращает внимание, что указанные параметры сохранялись на достигнутом уровне и достоверно отличались от их исходных значений в течение 2 мес после отмены триметазидина. В основной группе также сократилось количество потребляемых больными таблеток нитроглицерина в неделю: через 1 мес – на 61,8%, через 2 мес – на 72,5%. После отмены триметазидина низкий уровень потребления нитроглицерина в сравнении с исходным ($p<0,05$) сохранялся в течение 2 мес. Полученные результаты свидетельствуют о сокращении глубины и продолжительности ишемии на фоне приема триметазидина у больных стабильной стенокардией и способности препарата сохранять эффект последствия в течение 2 мес. Прием плацебо не отразился на величине исследуемых показателей.

Таблица 2. Динамика параметров физической толерантности и степени ишемии миокарда больных ИБС на фоне терапии в исследуемых группах

Показатели	Основная группа (n=28)			Контрольная группа (n=27)		
	Исходно	Через 1 мес лечения	Через 2 мес лечения	Исходно	Через 1 мес лечения	Через 2 мес лечения
Эпизоды ишемии, п/сут	8,1±0,4	4,9±0,5*	3,7±0,4*	8,7±0,4	8,5±0,4	8,8±0,4
Длительность ишемии, сек/сут	767,3±22,1	356,1±11,9	251,2±18,2*	839,7±20,2	820,4±27,1	814,2±25,9
Депрессия ST, (мВ х сек/сут)	197,4±5,1	118,4±5,0*	84,8±4,1*	211,4±6,9	227,0±7,9	213,8±6,9
Болевая/безболевая ишемия	1,76±0,11	1,35±0,08*	1,33±0,04*	1,97±0,13	1,89±0,12	1,82±0,12
Потребность в нитроглицерине, табл/нед	10,5±0,4	4,1±0,2*	3,1±0,2*	10,6±1,5	10,7±1,8	9,1±2,2
Пороговая мощность, Вт	74,6±6,9	112,1±7,6*	116,3±7,4*	71,7±5,1	86,8±3,7	81,3±6,1
Выполненная на последнем этапе работа, Вт/мин	172,4±8,6	265,3±11,9*	330,6±14,5*	187,7±9,8	221,2±10,4	191,6±10,2

* $p<0,05$ в сравнении с исходным значением

Обсуждение.

При длительном применении нитратов довольно быстро развивается резистентность к проводимой терапии, и увеличение дозы препарата при этом существенно ситуацию не изменяет. По современным взглядам, пролонгируемые нитраты оказывают свой вазодилатирующий эффект за счет образовавшегося под их действием экзогенного оксида азота, который вырабатывается эндотелием и затем обеспечивает релаксацию сосудов [13]. Также хорошо известно, что при ИБС развитие резистентности к нитратам и нарушения тонуса сосудов связаны с активацией процессов свободнорадикального окисления, приводящей к снижению активности антиоксидантных ферментов. Доказанное свойство триметазидина оказывать положительное действие на уменьшение образования свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена, а также способность регулировать активность ключевого этапа энергетического метаболизма миокарда — бета-окисления свободных жирных кислот, по-видимому, и являются факторами, объясняющими усиление антиангинальной эффективности пролонгируемых нитратов у больных стабильной стенокардией.

Триметазидин легко проникает через клеточные мембраны, так как находится в неионизированном состоянии при физиологических значениях pH. Биодоступность триметазидина — 90%, так как после приема внутрь он практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, легко проникает через гистогематические барьеры, связь с белками плазмы крови — 16%, выводится почками (около 60% — в неизмененном виде). Триметазидин блокирует окисление свободных жирных кислот (СЖК), подавляя активность 3-кетоацил-КоА-тиолазы (3-KAT), тем самым уменьшая образование ацетил-КоА и НАД-Н, способствует разблокированию пируватдегидрогеназы и переключению энергетического метаболизма миокарда на утилизацию

глюкозы путем более «рентабельного» получения энергии — гликолиза (анаэробное расщепление глюкозы в цикле Кребса) [4]. Избыток СЖК, поступающих в кардиомиоциты, в этих условиях направляется на синтез фосфолипидов, что обуславливает мембранопротекторные свойства триметазидина.

Основные метаболические эффекты триметазидина включают:

- 1) угнетение окисления СЖК
- 2) усиление окисления глюкозы и повышение синтеза АТФ
- 3) нормализацию трансмембранных ионных потоков
- 4) уменьшение образования свободных радикалов, недоокисленных продуктов обмена
- 5) уменьшение внутриклеточного ацидоза.

Эти эффекты обеспечивают способность триметазидина улучшать обмен мембранных фосфолипидов, снижать пассивную проницаемость мембран, а также повышать их устойчивость к гипоксическому повреждению в условиях гипертонии миокарда, что и проявляется в усилении действия пролонгированных нитратов.

Заключение

Назначение дженерика триметазидина (Депренорм МВ®) в суточной дозе 35 мг 2 раза в день больным ИБС стабильной стенокардией напряжения увеличивает физическую толерантность принимающих пролонгированные нитраты, уменьшает развитие резистентности к ним. Применение указанного препарата улучшает клиническое течение стенокардии и повышает антиангинальную эффективность пролонгированных нитратов при их длительном применении.

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

Литература

1. Dorofeev V.L. Approaches to assessing the interchangeability of medicines. *Remedium* 2011; 12: 51–57. Russian (Дорофеев В.Л. Подходы к оценке взаимозаменяемости лекарственных средств. *Ремедиум* 2011; 12: 51–57).
2. National guidelines for cardiovascular prevention. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika* 2011; 10 (6) suppl 2: 1–24. Russian (Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (6) Приложение 2: 1–24).
3. Kosarev V.V., Babanov S.A. Clinical features of modern pharmacology cytoprotectors. *Russkij Medicinskij Zhurnal* 2011; 26:1619–22. Russian (Косарев В.В., Бабанов С.А. Особенности клинической фармакологии современных цитопротекторов. *РМЖ* 2011; 26:1619–22).
4. Kantor P., Lucien A., Kozak R. et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circulation Res* 2000; 17: 580–588.
5. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris — executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341–1381.
6. National guidelines for diagnosis and treatment of stable angina. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika* 2008; 7(6) suppl 4: 1–42. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2008; 7(6) Приложение 4: 1–42).
7. Nedogoda S.V., Petrov V.I. Evidence-based medicine and medical advertising. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha* 2010; (12): 3–8. Russian (Недогода С.В., Петров В.И. Доказательная медицина и медицинская реклама. *Справочник Поликлинического Врача* 2010; (12): 3–8).
8. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. WHO Technical Report Series 2006; 937 Annex 7: 347–90.
9. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 32nd ed., FDA, 2012. Available on: <http://www.fda.gov/ucm/groups/ucm/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm071436.pdf>. Date of access: 23/08/2012.
10. Marcevic S.Ju., Kutishenko N.P., Deev A.D. Original drugs and generic drugs in cardiology. Can you solve the problem of interoperability? *Vestnik Roszdravnadzora* 2009; (4): 48–51. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии. Можно ли решить проблему взаимозаменяемости? *Вестник Росздравнадзора* 2009; (4): 48–51).
11. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L. et al. 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. *РФК* 2012; 8(2): 179–184).
12. Zhang L., Lu Y., Jiang H. et al. Additional Use of Trimetazidine in Patients With Chronic Heart Failure. A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:913–22.
13. Feilisch M. Biotransformation of organic nitrates to nitric oxide by vascular smooth muscle cells and endothelial cells. *Biochem Biophys Commun* 1991; 180: 286–293.

Поступила: 10.08.2012

Принята в печать: 10.08.2012

Депренорм® МВ

триметазидин

Позволяет снизить риск
возникновения «утренних приступов»
стенокардии и защищает миокард 24 часа*

Уникальная матрица
Евразийский патент №009810

Постепенное пролонгированное действие

Стабильная концентрация триметазидаина
в крови в течение суток



Российский
триметазидин
пролонгированного
действия



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

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



КАНОНФАРМА
продакшн

* Шостак Н.А., Смоленская О.Г., Панов А. В., Клименко А.А., Андрияшкина Д.Ю., Твердова Н.А. Возможности терапевтической кардиоцитопroteкции в комплексной терапии ИБС. «Российский кардиологический журнал» № 6, 2009.



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 at 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.



ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ДОСТУПНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОГОСПИТАЛЬНОГО ТРОМБОЛИЗИСА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Л.А. Остроумова^{1*}, С.В. Шалаев^{2,3}

¹Станция скорой медицинской помощи. 625002, Тюмень, ул. Немцова, 34

²Областная клиническая больница №1. 625023, Тюмень, ул. Котовского, 55

³Тюменская государственная медицинская академия. 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

Пути повышения доступности и эффективности догоспитального тромболитического лечения в реальной клинической практике

Л.А. Остроумова^{1*}, С.В. Шалаев^{2,3}

¹Станция скорой медицинской помощи. 625002, Тюмень, ул. Немцова, 34

²Областная клиническая больница №1. 625023, Тюмень, ул. Котовского, 55

³Тюменская государственная медицинская академия. 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

Цель. Выявить факторы повышения доступности и эффективности тромболитической терапии (ТЛТ) на догоспитальном этапе лечения больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (ОКСПСТ).

Материал и методы. В исследование включены 70 больных ОКСПСТ, стратифицированных на группы. Пациентам группы 1 (n=30) скорая медицинская помощь была оказана фельдшерскими бригадами, а больным группы 2 (n=40) — врачебными бригадами. Для анализа использован метод экспертных оценок.

Результаты. Частота совпадения диагнозов со стационаром составила во врачебных бригадах 97,5% в сравнении с 76,7% в фельдшерских бригадах ($p<0,05$), при этом эффективность догоспитального тромболитического лечения через 90 мин после его начала у врачей составила 60,1% против 73,3% у фельдшеров ($p>0,05$). Врачебными бригадами чаще допускались отклонения от принятого стандарта лечения больных инфарктом миокарда по сравнению с фельдшерскими бригадами. Время принятия решения о целесообразности начала ТЛТ, частота необоснованного назначения или необоснованного отказа от неё у фельдшерских и врачебных бригад не различались.

Заключение. Для повышения результативности догоспитального тромболитического лечения необходима нацеленность на выполнение стандарта лечения больных острым инфарктом миокарда. Одним из основных путей повышения доступности современных технологий лечения ОКСПСТ является проведение догоспитальной ТЛТ фельдшерскими бригадами.

Ключевые слова: острый коронарный синдром с подъемами сегмента ST, догоспитальный тромболитический, тромболитический.

РФК 2012;8(4):521–525

Approaches to increase the availability and effectiveness of pre-hospital thrombolysis in real clinical practice

L.A. Ostroumova^{1*}, S.V. Shalaev^{2,3}

¹Tyumen Ambulance Station. Nemcova ul. 34, Tyumen, 625002 Russia

²Tyumen Regional Clinical Hospital №1. Kotskovskogo ul. 55, Tyumen, 625023 Russia

³Tyumen State Medical Academy. Odesskaya ul. 54, Tyumen, 625023 Russia

Aim. To identify the factors of the increasing the availability and effectiveness of pre-hospital thrombolytic therapy of patients with ST segment elevation acute coronary syndrome (STEACS).

Material and methods. STEACS patients (n=70) were included in the study and stratified into two groups. Patients of the 1st group (n=30) received emergency medical assistance from the feldsher teams and patients of the 2nd group (n=40) — from the doctor teams. Expert estimation approach was used for the real practice assessment.

Results. The hospital-matched diagnose rate was 97.5% in the doctor teams in comparison with 76.7% in feldsher teams ($p<0.05$). The efficiency of pre-hospital thrombolysis in 90 minutes after its beginning was 60.1% for the doctor teams versus 73.3% for the feldsher teams ($p>0.05$). The deviation from the standard operating procedure of the medical care for myocardial infarction patients was observed more often in the doctor teams in comparison with this in the feldsher teams. Time for the decision about pre-hospital thrombolysis start, the rate of unreasonable use or unreasonable refusal of thrombolysis did not differ significantly in feldsher and doctor teams.

Conclusion. To increase the effectiveness of pre-hospital thrombolysis therapy it is necessary to follow strictly the standard of the medical care for patients with acute coronary syndrome. One of the main approaches to improve the availability of up to date medical care technologies in STEACS treatment is implementation of pre-hospital thrombolysis in practice of feldsher teams.

Key words: ST segment elevation acute coronary syndrome, pre-hospital thrombolysis, tenecteplase.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):521–525

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lidia-ost@mail.ru

Высокая вероятность возникновения опасных для жизни осложнений и летального исхода в первые часы развития острого коронарного синдрома предполагает реализацию стратегии максимально раннего восстановления перфузии миокарда [1]. Восстановление коронарного кровотока в первые 12 ч начала ишемической атаки достоверно улучшает прогноз. Наиболее эффективна тромболитическая терапия (ТЛТ) в первые 2 ч развития острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСПСТ) [2,3].

Фармакоинвазивная стратегия лечения ОКСПСТ связана с максимально ранней фармакологической ре-

перфузией, которая должна осуществляться на догоспитальном этапе, с последующей транспортировкой в специализированное учреждение для проведения инвазивного вмешательства [4].

В ряде стран для проведения ТЛТ используются бригады парамедиков при наличии дистанционной ЭКГ-диагностики и развитой сети специализированных кардиологических центров. Результаты сравнительного анализа проведения ТЛТ бригадами парамедиков и врачей показали, что время до начала ТЛТ было меньше при оказании помощи врачебными бригадами, при этом врачи выполняли весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий, а не только первую помощь. При использовании дистанционной системы принятия решений о догоспитальном проведении ТЛТ при передаче данных анамнеза и ЭКГ бригадами парамедиков в больничные коронарный блок только 14% больных, которые впоследствии в стационаре получили ТЛТ, был рекомендован догоспитальный тромболитический после консультации [5].

Сведения об авторах:

Остроумова Лидия Александровна — к.м.н., главный врач станции СМП, главный специалист по СМП Тюменской области

Шалаев Сергей Васильевич — д.м.н., профессор, руководитель кардиологического диспансера ОКБ №1; заведующий кафедрой кардиологии ТюмГМА, главный кардиолог Тюменской области

В России имеется опыт проведения ТЛТ силами специализированных бригад на базе крупных станций скорой медицинской помощи [6–8]. По мнению Комитета экспертов Всероссийского Научного Общества Кардиологов (ВНОК), любая бригада, в том числе фельдшерская, в случаях ОКСПСТ должна начать антитромботическое лечение, включая введение тромболитиков в течение первых 30 мин контакта с пациентом [9]. По данным Министерства здравоохранения около половины бригад скорой медицинской помощи в России являются фельдшерскими. В Тюменской области врачебные бригады развернуты только в крупных городах, населению сельских районов скорая медицинская помощь оказывается силами фельдшерских бригад. Таким образом, доступность современных технологий лечения больных ОКС невозможна без участия фельдшерских бригад.

Цель исследования: выявление факторов повышения доступности и эффективности реперфузионной терапии на догоспитальном этапе лечения больных ОКСПСТ.

Материалы и методы

Исследование проводилось в период с января по июнь 2012 г. на базе ГБУЗ ТО «Станция скорой медицинской помощи» (г. Тюмень) и станции скорой медицинской помощи ГБУЗ ТО «Областная больница №4» (г. Ишим). Объект исследования — пациенты с ОКСПСТ, обратившиеся за скорой медицинской помощью. В исследование включены 70 случаев оказания скорой медицинской помощи пациентам с ОКСПСТ, в том числе 30 случаев — фельдшерскими бригадами, и 40 случаев оказания скорой медицинской помощи врачебными бригадами интенсивной терапии (БИТ). Бригады действовали на основании специально разработанных алгоритмов и стандартов, утвержденных приказом Департамента здравоохранения Тюменской области и Департамента здравоохранения администрации г. Тюмень.

Из исследования исключены случаи, когда выезд бригад скорой медицинской помощи к пациентам с ОКСПСТ осуществлялся для транспортировки по вызову стационара или поликлиники, или БИТ вызывалась линейной или фельдшерской бригадой в помощь, а также случаи, закончившиеся летально на догоспитальном этапе.

Показаниями для догоспитального тромболизиса являлись клинические критерии: типичные боли в грудной клетке, некупирующиеся нитратами. Время появления жалоб не более 6 ч; ЭКГ-критерии: подъем сегмента ST >0,1 мВ в двух и более отведениях от конечностей и/или ≥0,1 мВ в двух и более последовательных грудных отведениях или остро возникшая блокада левой ножки пучка Гиса при типичной клинике. При отборе пациентов учитывались относительные и абсолютные противопоказания, рекомендованные про-

изводителем препарата.

Тромболитическая терапия проведена 35 пациентам. Догоспитальный тромболизис фельдшерскими бригадами выполнялся в 14 случаях тенектеплазой (Метализе, Boehringer Ingelheim), в 1 случае — алтеплазой (Актилизе, Boehringer Ingelheim), БИТ — тенектеплазой в 20 случаях. На каждого пациента заполнялась реперфузионная карта.

Протокол проведения догоспитального тромболизиса:

1. Если пациент еще не принял аспирин — дать аспирин 250 мг для разжевывания;
2. Регистрация ЭКГ в 12 отведениях. Для фельдшерских бригад — получение консультации по диагностике острого инфаркта миокарда (ОИМ), выбору тактики и оценке показаний к проведению ТЛТ, в карте вызова фиксируется время консультации, должность и фамилия консультанта, его рекомендации;
3. Оценка показаний и противопоказаний к проведению ТЛТ;
4. Начало заполнения реперфузионной карты;
5. Принятие решения о проведении ТЛТ;
6. Обеспечение венозного доступа (периферическая вена);

7. Введение тромболитического препарата с соблюдением методики введения:

7.1. Методика введения тенектеплазы: требуемая доза рассчитывается по массе тела (30 мг — при массе тела до 60 кг, 35 мг — при массе тела 60–70 кг, 40 мг — при массе тела 70–80 кг, 45 мг — при массе тела 80–90 кг, 50 мг — при массе тела более 90 кг) и вводится однократно, внутривенно, в виде болюса, в течение 5–10 секунд. Для применения может быть использован ранее установленный венозный катетер, но только в случае, если он заполнялся 0,9% раствором натрия хлорида. Если использовался венозный катетер, то после введения тенектеплазы (Метализе) он должен быть хорошо промыт (в целях полной и своевременной доставки препарата в кровь). Тенектеплаза не совместима с раствором декстрозы, не вводится капельно. Какие-либо другие лекарственные препараты добавляться в инъекционный раствор или в магистраль для инфузий не должны;

7.2. Методика введения алтеплазы: развести в 100–200 мл 0,9% раствора хлористого натрия, внутривенно болюсом вводится 15 мг, затем в течение 30 мин — 50 мг внутривенно капельно, затем 35 мг в течение 60 мин — внутривенно капельно. При массе тела менее 65 кг — внутривенно болюсом 15 мг, затем в течение 30 мин внутривенно капельно — 0,75 мг/кг массы (не более 50 мг), затем в течение 60 мин — внутривенно капельно 0,5 мг/кг (не более 35 мг). При работе линейных врачебных и фельдшерских бригад пред-

почтительнейшее использование тенектеплазы.

8. Введение нефракционированного гепарина из расчета 60 мг/кг массы, но не более 4000 ЕД внутривенно при отсутствии противопоказаний;

9. Назначение клопидогрела в нагрузочной дозе 300 мг;

10. Передача информации о пациенте в приемное отделение стационара, в который планируется госпитализация через фельдшера по приему вызовов и передаче их выездным бригадам оперативного отдела;

11. Транспортировка пациента в стационар;

12. Постоянный динамический контроль состояния пациента и гемодинамических показателей, мониторинг ЭКГ, пульсоксиметрия;

13. Передача наиболее важных анамнестических данных пациента и копии ЭКГ врачу стационара;

14. После выполнения вызова реперфузионная карта, записи ЭКГ до проведения тромболизиса, после проведения тромболизиса и по прибытии в стационар сдаются вместе с картой вызова фельдшеру по приему вызовов и передаче их выездным бригадам подстанции, станции, отделения скорой медицинской помощи.

Выбор тенектеплазы для догоспитального тромболизиса обусловлен удобным для использования в условиях скорой медицинской помощи способом введения, улучшенным профилем безопасности, высокой фибринспецифичностью и быстрым действием.

При принятии решения о введении тромболитика фельдшерские бригады самостоятельно интерпретировали ЭКГ, в необходимых случаях обращаясь по телефону за консультацией к старшему врачу. Все пациенты доставлялись в специализированные кардиологические отделения).

Оценка качества диагностики и показаний к проведению тромболитической терапии осуществлялась экспертным путем на основании данных карт вызова скорой медицинской помощи, ЭКГ и диагноза стационара. Оценка полноты выполнения стандарта антитромботической терапии происходила в соответствии с утвержденным региональным стандартом. В качестве экспертов привлечены врачи скорой медицинской помощи, имевшие высшую квалификационную категорию по специальности, подготовку по экспертизе качества. Результативность догоспитального тромболизиса оценивалась на основании регресса сегмента ST не менее чем на 50% от исходного уровня через 90 мин после его выполнения.

Результаты обрабатывались с помощью пакета MS Excel 2003 (Microsoft, США). Для анализа выборки рассчитывались относительные показатели, средние величины и стандартные отклонения. Для оценки статистической значимости различий сравниваемых выборок использовался расчет t-критерия. Если значимость t-критерия была меньше 0,05, то гипотеза о равенстве сравниваемых групп по определенному показателю отвергалась.

Результаты

Среди пациентов, которым оказана скорая медицинская помощь по поводу ОКС/ПСТ, 53% составляли мужчины и 47% — женщины. Средний возраст пациентов в группах по признаку оказания скорой медицинской помощи врачами или фельдшерами значительно не различался (табл. 1). Сопутствующую патологию имели 83,3% пациентов, помощь которым оказывалась фельдшерскими бригадами и 47,5% пациентов, помощь которым оказывалась врачебными бригадами. В группе, где скорая медицинская помощь оказывалась фельдшерами, число пациентов, имеющих артериальную гипертонию, было выше, чем в группе, где помощь оказывалась врачами ($p < 0,05$). В одном случае после проведения ТЛТ фельдшерской бригадой было отмечено развитие малого кровотечения (кровоточивость десен).

В нашем исследовании удельный вес совпадения диагнозов со стационаром составил у врачей — 97,5% в сравнении с 76,7% — у фельдшеров ($p < 0,05$) (табл. 2). Совпадение диагнозов со стационаром ожидаемо было выше в группе, где помощь оказывалась БИТ, что обусловлено более высоким уровнем медицинского образования. Фельдшерами исследование крови на маркеры некроза (Т-тропонин) проведен в 53,3% случаев в сравнении с 22,5% случаев у врачей ($p < 0,05$).

При выборе тактики лечения ОКС/ПСТ на догоспитальном этапе и фельдшерские и врачебные бригады руководствовались стандартными критериями (табл. 3). Выбор в пользу ТЛТ обоими профилями бригад сделан при отсутствии противопоказаний, как относительных, так и абсолютных. Фельдшерские и врачебные бригады различались подходом к интерпретации клинических данных ($p < 0,05$), что совпадает с заключением экспертов. Интерпретация ЭКГ в плане оценки критериев для проведения ТЛТ фельдшерами не совпадает с заключением экспертов, которые только в 80% случаев находят показания для ТЛТ по данным ЭКГ. В 27,5% случаев врачебными бригадами регистрировались относительные противопоказания к проведению ТЛТ, в то время как по заключению экспертов таковые имелись только в 4% случаев. Время принятия решения о проведении ТЛТ фельдшерами составило $17,29 \pm 10,37$ мин в сравнении с $21,75 \pm 9,70$ мин врачами, не имело статистически значимых различий и соответствовало рекомендациям Комитета экспертов ВНОК.

Гипердиагностика показаний к ТЛТ не имела существенных различий и у фельдшеров составила 3,33% против 5% у врачей, гиподиагностика — 10,05% и 10%, соответственно ($p > 0,05$).

По данным нашего исследования эффективность догоспитального тромболизиса через 90 мин у врачей составила 60,1% против 73,3% у фельдшеров ($p > 0,05$).

Таблица 1. Характеристика пациентов ОКСПСТ, стратифицированных по профилю бригады скорой медицинской помощи

Характеристики	Фельдшерская бригада (n=30)	Врачебная бригада (n=40)	p
Женщин, n (%)	15 (50)	18 (45)	0,684
Возраст, лет	62,6±12,5	63,2±13,7	0,849
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (60)	12 (30)	0,0002
Сахарный диабет, n (%)	3 (10)	2 (5)	0,254
Онкологические заболевания, n (%)	0	2 (5)	0,254
Ожирение, n (%)	3 (10)	2 (5)	0,254
Инсульт в анамнезе, n (%)	1 (3,3)	1 (2,5)	0,842
Время от начала болевого приступа до введения тромболитика (симптом-игла)			
<2 ч	4 (26,7)	7 (35)	
2–6 ч	11 (73,3)	12 (65)	
>6 ч	0	0	
Время от прибытия бригады до введения тромболитика			
<20 мин	6 (40)	6 (30)	
20–30 мин	7 (46,7)	11 (55)	
>30 мин	2 (13,3)	3 (15)	
Данные представлены в виде n (%) или M±m			

Причиной более низкой эффективности догоспитального тромболизиса у врачей является неполное выполнение комплексного стандарта антитромботической терапии (аспирин+клопидогрел+гепарин) (табл. 4).

Обсуждение

Диагностика ОИМ в реальной клинической практике должна основываться на комплексной оценке клинических проявлений, регистрации ЭКГ и, при необходимости, — исследовании на маркеры некроза мио-

Таблица 2. Качество диагностики ОКСПСТ фельдшерскими и врачебными бригадами скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе

Характеристики	Фельдшерская бригада (n=30)	Врачебная бригада (n=40)	p
Совпадение диагнозов со стационаром, n (%)	23 (76,7)	39 (97,5)	0,016
Осложнения ОКСПСТ, выявленные бригадой, в т.ч.			
нарушения ритма, n (%)	4 (13,3)	5 (12,5)	0,63
нарушения проводимости, n (%)	6 (20)	2 (5)	0,07
отек легких, n (%)	1 (3,3)	1 (2,5)	0,84
кардиогенный шок, n (%)	2 (6,7)	4 (10)	0,62
Осложнения ОКСПСТ, выявленные экспертом, в т.ч.			
нарушения ритма, n (%)	4 (13,3)	10 (25)	0,40
нарушения проводимости, n (%)	4 (13,3)	11 (27,5)	0,14
отек легких, n (%)	1 (3,3)	1 (2,5)	0,84
кардиогенный шок, n (%)	1 (3,3)	4 (10)	0,26

карда. Реальное использование критериев диагностики ОИМ не всегда совпадает с рекомендованными стандартами [10].

Расхождение диагнозов в группах, где проводилась ТЛТ, и у врачей, и у фельдшеров обусловлено сложностью диагностики ТЭЛА на догоспитальном этапе, а у фельдшеров — дифференциальной диагностики ОКС при интерпретации ЭКГ. Фельдшерские бригады отличались склонностью к гипердиагностике как жизнеугрожающих осложнений, так и нарушений проводимости. БИТ же, напротив, не регистрировали в картах вызова нарушение ритма и проводимости, имевшие место как у пациентов, которым проведена ТЛТ, так и без ТЛТ. Различия в диагностике осложнений у врачей и фельдшеров не имели статистической значимости.

Результаты сравнительного анализа проведения ТЛТ бригадами парамедиков и врачей показали, что время до начала ТЛТ было меньше при оказании помощи врачебными бригадами, при этом врачи выполняли весь комплекс лечебно-диагностических мероприятий, а не

Таблица 3. Качество принятия решения о проведении ТЛТ фельдшерскими и врачебными бригадами скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе

Характеристики	Фельдшерская бригада (n=30)	Врачебная бригада (n=40)	p
Решение бригады:			
Наличие ЭКГ-критериев для ТЛТ, n (%)	30 (100)	40 (100)	>0,05
Наличие клинических критериев для ТЛТ, n (%)	18 (60)	38 (95)	0,01
Абсолютные противопоказания для ТЛТ, n (%)	1 (3,3)	1 (2,5)	0,84
Относительные противопоказания для ТЛТ, n (%)	6 (20)	11 (27,5)	0,69
Заключение эксперта:			
Наличие ЭКГ-критериев для ТЛТ, n (%)	24 (80)	38 (95)	0,07
Наличие клинических критериев для ТЛТ, n (%)	21 (70)	38 (95)	0,01
Абсолютные противопоказания для ТЛТ, n (%)	1 (3,3)	1 (1)	0,84
Относительные противопоказания для ТЛТ, n (%)	7 (23,3)	4 (4)	0,15
Время принятия решения о проведении ТЛТ бригадой, мин	17,29±10,37	21,75±9,70	0,33
Время принятия решения о проведении ТЛТ по заключению эксперта, мин	18,9±6,73	19,12±6,53	н.д.
Необоснованный отказ от выполнения ТЛТ по заключению эксперта, n (%)	3 (10,1)	4 (10)	н.д.
ТЛТ выполнена без показаний по заключению эксперта, n (%)	1 (3,3)	2 (5)	н.д.
Эффективность ТЛТ через 90 мин, n (%)	11 (73,3)	6 (60,1)	0,46
Данные представлены в виде n (%) или M±m; н.д. — нет данных			

Таблица 4. Качество выполнения стандарта комплексной антитромботической терапии ОКС/ПСТ фельдшерскими и врачебными бригадами скорой медицинской помощи на догоспитальном этапе

Характеристики	Фельдшерская бригада (n=15)	Врачебная бригада (n=20)	p
Выполнено бригадой			
аспирин+гепарин +клопидогрел, n (%)	15 (100)	17 (85)	0,498
тенектеплаза, n (%)	14 (93,3)	20 (100)	н.д.
алтеплаза, n (%)	1 (6,7)	0	н.д.
Заключение эксперта			
аспирин+гепарин +клопидогрел, n (%)	15 (100)	19 (95)	н.д.
тенектеплаза, n (%)	14 (93,3)	20 (100)	н.д.
алтеплаза, n (%)	1 (6,7)	0	н.д.
н.д. — нет данных			

только первую помощь [5].

Время принятия решения до начала ТЛТ врачами и фельдшерами не имело статистически значимых различий, что с нашей точки зрения является свидетельством уровня подготовки фельдшеров по вопросам диагностики и лечения острых коронарных синдромов, достаточного для принятия адекватного решения в стандартной ситуации. Результаты исследования показали, что и фельдшерские, и врачебные бригады выполняют полный комплекс лечебно-диагностических мероприятий. В отличие от врачей, которые в выборе тактики лечения руководствуются не только принятыми рекомендациями и алгоритмами, но и полагаются на навыки собственного клинического мышления и свой опыт, фельдшеры в силу особенностей своей подготовки избирают строгое следование общепринятым рекомендациям или стандартам.

Заклучение

Врачебные бригады имеют преимущество перед

фельдшерскими в качестве диагностики ОИМ за счет уровня медицинского образования. В ситуации, требующей стандартного решения, врачебные бригады иногда необоснованно отступают от комплексного стандарта антитромботической терапии, что снижает эффективность их работы. В стандартизированной ситуации врачебные бригады не имеют преимуществ перед фельдшерскими в выборе тактики лечения ОКС/ПСТ, времени и качестве принятия решения по проведению тромболитической терапии. Фельдшерские бригады следуют стандарту, что позволяет достигать планируемой результативности догоспитального тромболизиса. Для повышения эффективности догоспитального тромболизиса необходим постоянный контроль соблюдения стандарта антитромботической терапии. Основным путем повышения доступности современных технологий лечения ОКС/ПСТ для населения является проведение догоспитального тромболизиса фельдшерскими бригадами. Фельдшерские бригады могут эффективно использоваться для проведения догоспитального тромболизиса при условии обеспечения их стандартами и алгоритмами действий и подготовки по клинике ОКС и интерпретации ЭКГ-данных, либо оперативного обеспечения дистанционной записи и интерпретации ЭКГ с учетом времени принятия решения о проведении тромболитической терапии в течение 30 мин от момента контакта с пациентом.

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

Благодарность

Авторы выражают благодарность О.Ф. Нестерову, А.И. Елисееву и А.В. Бражину за помощь в проведении экспертной оценки карт вызова скорой медицинской помощи и ЭКГ.

Литература

- Anderson H.R., Neilsen T.T. et al. For the DANAMI-2 Investigators. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 349:733–742.
- Shalaev S.V., Urvanceva I.A., Akinina S.A. Strategy patency occluded coronary artery in myocardial infarction with elevation ST. Ural'skij Medicinskij Zhurnal 2006;(7):2–4. Russian (Шалаев С.В., Урванцева И.А., Акинина С.А. Стратегии восстановления проходимость окклюзированной коронарной артерии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. Уральский Медицинский Журнал 2006;(7):2–4).
- Dalby M., Bouzamondo A. et al. Transfer of angioplasty infarction immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Circulation 2003;108:1809–1814.
- Welsh R.C., Armstrong P.W. Contemporary pharmacological reperfusion in ST elevation myocardial infarction. Curr Opin Cardiol 2012;27(4):340–6.
- Vaisanen O., Makijarvi M., Pietila K., Silfvast T. Influences of medical direction on the management of prehospital myocardial infarction. Resuscitation 2006;70(2):207–214.
- Ustjugov S.A., Gnedash A.A., Linev K.A. et al. First Impressions metalize for acute myocardial infarction in the prehospital setting in Krasnoyarsk. Skoraja Medicinskaja Pomosh' 2008; 9(3):51–52. Russian (Устюгов С.А., Гнедаш А.А., Лиев К.А. и др. Первый опыт применения металлизе при остром инфаркте миокарда на догоспитальном этапе в г. Красноярск. Скорая Медицинская Помощь 2008; 9(3):51–52).
- Jurkin E.P., Tarasov N.I., Zemljanuhin Je.P. Pilot study of the clinical efficacy of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in the pre-hospital emergency medical conditions. Medicina v Kuzbasse 2005;(1):124–125. Russian (Юркин Е.П., Тарасов Н.И., Землянухин Э.П. Пилотное исследование клинической эффективности применения тромболитической терапии для лечения острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе в условиях скорой медицинской помощи. Медицина в Кузбассе 2005;(1):124–125).
- Fokina EG, Grachev VG, Lipchenko AA Prehospital thrombolytic therapy with tenecteplase in patients with ST-elevation myocardial infarction. Kardiologiya. 2008;48(4):14–7. Russian (Фокина Е.Г., Грачев В.Г., Липченко А.А. и др. Догоспитальная тромболитическая терапия тенектеплазой у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиология 2008; 48(4):14–17).
- National guidelines for diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation ECG. Kardiologiya. 2007;6(8) suppl 1: 415–500. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиология 2007;6(8) Приложение 1: 415–500).
- Kondalskaya YA, Naumov, EA Diagnosis of acute myocardial infarction in clinical practice. Abstracts of the III International Congress "Cardiology at the crossroads of the sciences." Tyumen, May 16–18, 2012: 124–125. Russian (Кондальская Ю.А., Наумова Е.А. Диагностика острого инфаркта миокарда в реальной клинической практике. Тезисы III Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук». Тюмень, 16–18 мая 2012: 124–125).

Поступила: 09.08.2012
Принята в печать: 14.08.2012

ВЛИЯНИЕ КВИНАПРИЛА НА РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ I ФУНКЦИОНАЛЬНОГО КЛАССА: РЕЗУЛЬТАТЫ НЕСРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.Г. Трегубов^{1*}, С.Г. Канорский², В.М. Покровский²

¹ Городская больница № 2. 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан 6/2

² Кубанский государственный медицинский университет. 350063, Краснодар, ул. Седина 4

Влияние квинаприла на регуляторно-адаптивный статус пациентов с хронической сердечной недостаточностью I функционального класса: результаты несравнительного исследования

В.Г. Трегубов^{1*}, С.Г. Канорский², В.М. Покровский²

¹ Городская больница № 2. 350012, Краснодар, ул. Красных Партизан 6/2

² Кубанский государственный медицинский университет. 350063, Краснодар, ул. Седина 4

Цель. Оценить влияние квинаприла на регуляторно-адаптивный статус (РАС) пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I функционального класса (ФК) и артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В открытое несравнительное исследование включено 49 пациентов с ХСН I ФК на фоне АГ I–II стадий (25 мужчин и 24 женщины, возраст 52,5±8,4 лет). Исходно и через 6 мес терапии квинаприлом (в суточной дозе 17,3±7,9 мг) выполняли пробу сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), тест 6-минутной ходьбы, тредмил-метрию с оценкой максимального потребления кислорода при нагрузке, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиографию, определяли уровень N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови.

Результаты. Терапия квинаприлом улучшала структурное и функциональное состояние миокарда, повышала толерантность к физической нагрузке, уменьшала нейрогормональную активность, положительно влияла на РАС — значимо изменялись основные показатели пробы СДС: увеличивались диапазон синхронизации кардиореспираторных циклов в минуту с 8,0±2,1 до 11,0±2,5 ($\Delta 27,3\%$; $p<0,01$) и индекс РАС с 52,6±7,8 до 89,7±8,9 ($\Delta 41,4\%$; $p<0,01$), уменьшалась длительность развития СДС на минимальной границе кардиоциклов с 15,5±3,5 до 12,9±2,8 ($\Delta 15,8\%$; $p<0,01$).

Заключение. Квинаприл оказывает положительное влияние на РАС пациентов с ХСН I ФК и АГ I–II стадий.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, квинаприл, сердечно-дыхательный синхронизм, регуляторно-адаптивный статус.

РФК 2012;8(4):526–530

Influence of quinapril on the regulatory-adaptive status of patients with chronic heart failure NYHA class I: results of not comparative study

V.G. Tregubov^{1*}, S.G. Kanorskiy², V.M. Pokrovskiy²

¹ City hospital № 2. Krasnykh partisan ul. 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

² Kuban State Medical University. Sedina ul. 4, Krasnodar, 350063, Russia

Aim. To assess effects of quinapril on the regulatory-adaptive status (RAS) in patients with chronic heart failure (CHF) NYHA class I and arterial hypertension (HT).

Material and methods. Patients (n=49) with CHF NYHA class I and HT stage I–II (25 men and 24 women, aged 52.5±8.4 years) were included into an open noncomparative study. A cardio-respiratory synchronization (CRS) test, 6 minute walk test, treadmill test with evaluation of the maximal oxygen uptake during exercise, ambulatory blood pressure monitoring, echocardiography, determination of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) plasma level were performed at baseline and after 6 months of quinapril therapy.

Results. The quinapril treatment (average daily dose 17.3±7.9 mg) improved myocardium structural and functional parameters, increased the exercise tolerance, reduced neurohumoral activity, improved the RAS according to CRS test: increase in synchronization range of cardiorespiratory cycles per minute from 8.0±2.1 to 11.0±2.5 ($\Delta 27.3\%$; $p<0.01$), as well as RAS index from 52.6±7.8 to 89.7±8.9 ($\Delta 41.4\%$; $p<0.01$), and decrease in the duration of CRS development at the minimal border of cardiac cycles from 15.5±3.5 to 12.9±2.8 ($\Delta 15.8\%$; $p<0.01$).

Conclusion. Quinapril has a positive effect on the RAS in patients with CHF NYHA class I and HT of stage I–II.

Key words: chronic heart failure, quinapril, cardio-respiratory synchronism, regulatory-adaptive status.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):526–530

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) становится все более актуальной проблемой кардиологии. Отмечается неуклонный рост числа новых случаев ХСН и ожидается, что с увеличением продолжительности жизни эта тенденция будет нарастать [1]. Наиболее распространенная причина ХСН — артериальная гипертензия (АГ). Фремингемское исследование показало, что при снижении артериального давления (АД) уменьшается риск ХСН, причем, не только вследствие более редкого развития инфаркта миокарда (ИМ). В исследовании NYVET лечение АГ у лиц старше 80 лет со-

проводилось снижением риска инсульта на 30% и общей смертности на 21%, но особенно эффективно удавалось предупреждать развитие ХСН — она встречалась на 64% реже [2].

Средства, ингибирующие активность ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), являются основным классом препаратов для лечения АГ. Они же — терапия первой линии у пациентов с клинически выраженной ХСН, бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), а также с его систолической дисфункцией после перенесенного ИМ. В исследованиях SOLVD и SAVE длительная терапия ингибиторами АПФ у больных с ХСН и низкой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ уменьшала смертность, частоту госпитализаций, риск острых ишемических событий [3, 4].

В экспериментах на животных и клинических исследованиях показано, что тканевые воздействия ингибиторов АПФ приводят к восстановлению эндоте-

Сведения об авторах:

Трегубов Виталий Германович — к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения, ГБ № 2

Канорский Сергей Григорьевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии КубГМУ

Покровский Владимир Михайлович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии КубГМУ

лиальной функции, подавлению пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, нейтрофилов и мононуклеарных лимфоцитов, снижению окислительного стресса, усилению эндогенного фибринолиза, снижению агрегации тромбоцитов, антиатерогенному действию [5]. Многие положительные эффекты ингибиторов АПФ, имеющие отношение к развитию атеросклеротического процесса, реализуются через эндотелий сосудов [6].

Современные методы диагностики позволяют определять структурные и функциональные нарушения сердца, выяснять их причины и механизмы развития, оценивать органопротективное влияние проводимой терапии [7, 8]. Между тем, в процессе лечения меньше всего внимания уделяется функциональному состоянию организма в целом — резерву его прямых и опосредованных физиологических реакций, направленных на поддержание гомеостаза [9]. Общепринято, что положительный результат базисной антигипертензивной терапии обусловлен достигаемым снижением АД независимо от используемых лекарственных средств. Тем не менее, признается и то, что их эффективность может быть различной даже у сходного контингента больных, следовательно, существуют ситуации, в которых определенные средства могут оказаться предпочтительными [10].

Поэтому медикаментозная терапия ХСН нуждается в чувствительных методах контроля, учитывающих не только динамику сердечно-сосудистого ремоделирования, но и функциональное состояние организма — его способность к регуляции и адаптации. Так как любой регуляторно-адаптивный сдвиг — это, в первую очередь, многоуровневая реакция вегетативной нервной системы, при оценке функционального состояния организма необходимо исходить из представлений о комплексном взаимодействии вегетативных функций, их взаимосвязи с окружающей средой. Для объективной количественной оценки состояния регуляторно-адаптивного статуса (РАС) предложена проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС), которая учитывает взаимодействие двух важнейших функций вегетативного обеспечения — сердечную и дыхательную, и исходит из тесной функциональной связи центральных механизмов ритмогенеза сердца и дыхания, возможности произвольного управления ритмом дыхания, участия многоуровневых афферентных и эфферентных структур центральной нервной системы [11].

Поиск новых антигипертензивных препаратов, оказывающих воздействие только на органы-мишени, пока не привел к стопроцентному клиническому результату ни в одной из групп фармакологических средств [12–14], сведения об их влиянии на регуляторно-адаптивные возможности больных с ХСН или отсутствуют, или малочисленны.

Цель исследования — оценить влияние ингибитора АПФ квинаприла на РАС пациентов с ХСН I функционального класса (ФК) и АГ I–II стадий.

Материал и методы

В открытое несравнительное исследование включено 49 пациентов с ХСН I ФК и АГ I–II стадий без предшествующей терапии.

Критерии включения:

- ХСН I ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, установленной на основании оценки клинических симптомов и дистанции 6-минутной ходьбы (426–550 м)
- АГ I–II стадий
- Письменное информированное согласие пациента.

Критерии исключения: алкогольная и наркотическая зависимость, острые церебральные и коронарные события в предшествующие 12 мес, стенокардия напряжения, фибрилляция и трепетание предсердий, синоатриальная и атриовентрикулярная блокады, кардио- и нейрохирургические вмешательства в анамнезе, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства.

Проведенное исследование одобрено локальным Этическим комитетом.

Исходно и через 6 мес выполнялось комплексное обследование:

- тест с 6-минутной ходьбой по стандартному протоколу для оценки ФК ХСН
- тредмилметрия с контролем показателей газообмена на аппаратах SHILLER CARDIOVITCS 200 (Швейцария) и OXYCON ALPHA (Германия), по протоколу Bruce, включавшая 4 ступени нагрузок по 3 мин каждая, для оценки толерантности к физической нагрузке, максимального потребления кислорода (VO_{2max}) при нагрузке и выявления скрытой коронарной недостаточности
- эхокардиография на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) датчиком 3,25 МГц по стандартной методике, для определения структурного и функционального состояния миокарда
- суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате МН СДП 2 (Россия), для определения суточного профиля АД и контроля эффективности терапии
- тест определения уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) плазмы крови на аппарате COBAS E (Швейцария), для верификации ХСН
- проба СДС на аппарате ВНС МИКРО (Россия), для оценки состояния РАС организма [15], за-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов с ХСН I ФК (n=49)

Показатель	Значение
Возраст, годы	52,5±8,4
Мужчины	25 (51)
Анамнез гипертонической болезни, годы	4,9±1,3
САД, мм рт. ст.	152,3±17,1
ДАД, мм рт. ст.	98,1±12,8
Индекс массы тела, кг/м ²	27,2±2,3
Сахарный диабет 2 типа	3 (6,1)
Данные представлены в виде M±SD или n (%)	

ключающаяся в установлении синхронизации между заданным ритмом дыхания и сердцебиений при высокочастотном дыхании в такт вспышкам фотостимулятора. В ходе пробы анализировались исходная частота сердечных сокращений (ЧСС), минимальная и максимальная границы диапазона синхронизации, диапазон синхронизации, длительность развития СДС на минимальной и максимальной его границах, индекс РАС, интегрирующий два наиболее информативных параметра пробы СДС (индекс РАС = диапазон синхронизации/длительность развития на минимальной границе × 100): индекс РАС > 100, регуляторно-адаптивные возможности высокие, 95–50 — хорошие, 49–25 — удовлетворительные, 24–10 — низкие, < 9 — неудовлетворительные [16]. Проба проводилась в изолированном помещении после 10–15 минутного отдыха. Перед ней исключались курение и употребление продуктов, содержащих кофеин, в течение часа.

Всем пациентам, соответствующим критериям включения, после проведенного исходного обследования назначался квинаприл (Аккупро; Pfizer, США) в стартовой дозе 5 мг/сут. При недостижении целевого АД доза препарата повышалась с интервалом 5–7 дней с учетом переносимости лечения пациентом до 20–30 мг/сут.

Статистическая обработка проводилась методами вариационной статистики при помощи пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.) с расчетом средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD) и коэффициента достоверности Стьюдента (t). Различия признавались статистически значимыми при p < 0,05.

Результаты

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Среднесуточная доза квинаприла составила 17,3±7,9 мг. В течение первого месяца у 2 пациентов отмечено появление сухого кашля на прием квинаприла, вслед-

Таблица 2. Показатели суточного мониторингирования АД у пациентов с ХСН I ФК исходно и через 6 мес терапии (n=47)

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Δ%
САД день, мм рт. ст.	147,4±15,2	122,4±12,1*	16,9
САД ночь, мм рт. ст.	134,6±12,2	110,7±8,8*	17,8
ДАД день, мм рт. ст.	96,5±10,7	84,4±9,4*	12,5
ДАД ночь, мм рт. ст.	88,9±9,9	69,5±7,7*	21,8
ИБ САД день, %	40,1±12,2	25,1±7,9*	37,4
ИБ САД ночь, %	38,7±10,6	21,3±8,0*	44,9
ИБ ДАД день, %	40,4±9,7	17,9±6,6*	55,6
ИБ ДАД ночь, %	40,8±8,2	23,4±6,4*	42,5
Данные представлены в виде M±SD; *p<0,05 при сравнении с исходным значением; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИБ — индекс времени			

ствие чего они были исключены из исследования. В анализ включены данные больных, полностью выполнивших протокол исследования.

В соответствии с данными СМАД на фоне терапии квинаприлом за 6 мес отмечено значимое снижение САД и ДАД как днем, так и ночью, а также индекса времени (ИБ) САД и ДАД (табл. 2), что свидетельствуют об адекватном контроле АД.

Результаты проведенной пробы СДС показали, что на фоне терапии квинаприлом достоверно увеличивались минимальная (на 8,1%) и максимальная (на 10,6%) границы диапазона синхронизации, диапазон синхронизации (на 27,3%), индекс РАС (на 41,4%); уменьшалась длительность развития СДС на минимальной (на 15,8%) и максимальной (на 16,8%) границах; существенно не изменялась исходная ЧСС (табл. 3). Перечисленные изменения демонстрируют улучшение РАС обследованных.

Результаты эхокардиографии показали, что на фоне терапии квинаприлом значимо увеличивались ФВ ЛЖ (Δ3,5%), пиковая скорость трансмитрального диастолического потока Е (на 8,5%), отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков Е и А (Δ15,7%); уменьшались конечный диастолический размер ЛЖ (Δ2,6%), толщина задней стенки ЛЖ (на 4%) и межжелудочковой перегородки (Δ3,7%), пиковая скорость трансмитрального диастолического потока А (Δ10,5%), время изоволюметрического расслабления (Δ13,4%); существенно не изменялись передне-задний размер левого предсердия, время замедления трансмитрального диастолического потока Е (табл. 4). Указанные изменения отражают улучшение структурного и функционального состояния сердца пациентов.

По данным тредмилотрии на фоне терапии квинаприлом значимо увеличивались максимальная нагрузка (на 13,3%) и VO_{2max} при нагрузке (на 11,1%), при этом существенно не изменялось двойное про-

Таблица 3. Показатели СДС у пациентов с ХСН I ФК исходно и через 6 мес терапии (n=47)

Показатель	Исходно	Через 6 мес
ЧСС, мин ⁻¹	69,6±5,2	69,0±4,7
Минимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в минуту	69,6±5,3	75,7±5,5**
Максимальная граница диапазона, кардиореспираторные циклы в минуту	76,6±4,6	85,7±5,1**
Диапазон синхронизации, кардиореспираторные циклы в минуту	8,0±2,1	11,0±2,5**
Длительность развития СДС на минимальной границе, кардиоциклы	15,2±2,9	12,8±2,4**
Длительность развития СДС на максимальной границе, кардиоциклы	15,5±3,5	12,9±2,8**
Индекс РАС	52,6±7,8	89,7±8,9**

Данные представлены в виде M±SD; **p<0,01 по сравнению с исходным значением; РАС – регуляторно-адаптивный статус; СДС – сердечно-дыхательный синхронизм; ЧСС – частота сердечных сокращений

Таблица 4. Показатели эхокардиографии у пациентов с ХСН I ФК исходно и через 6 мес терапии (n=47)

Показатель	Исходно	Через 6 мес
КДР ЛЖ, мм	49,3±1,8	48,0±1,2**
ЗС ЛЖ, мм	10,1±0,4	9,7±0,3*
МЖП, мм	10,8±0,5	10,4±0,4*
ФВ ЛЖ, %	63,2±2,8	65,5±2,9*
ЛП, мм	39,6±1,9	38,9±1,7
V _E , см/с	60,6±6,9	66,2±7,1*
V _A , см/с	78,4±9,9	70,2±8,8*
E/A	0,80±0,06	0,95±0,07**
DT _E , мс	170,0±17,1	174,7±18,3
IVRT, мс	97,8±13,3	87,4±12,0*

Данные представлены в виде M±SD; *p<0,05, **p<0,01 по сравнению с исходным значением; КДР – конечный диастолический размер; ЗС – задняя стенка; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; V_E – пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E; V_A – пиковая скорость трансмитрального диастолического потока A; E/A – отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков E и A; DT_E – время замедления трансмитрального диастолического потока E; IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка

Таблица 5. Показатели тредмилотрии у пациентов с ХСН I ФК исходно и через 6 мес терапии (n=47)

Показатель	Исходно	Через 6 мес
Двойное произведение	271,4±23,2	258,2±20,3
Максимальная нагрузка (METs)	9,1±1,3	10,5±1,5*
VO _{2max} , мл × кг ⁻¹ × мин ⁻¹	19,2±2,5	21,6±2,7*

Данные представлены в виде M±SD; *p<0,05 по сравнению с исходным значением; VO_{2max} – максимальное потребление кислорода

изведение (табл. 5). Полученные результаты свидетельствуют в пользу повышения толерантности к нагрузкам.

В результате терапии квинаприлом уменьшалось содержание NT-proBNP в плазме крови с 234,0±30,3 до 210,3±23,4 пг/мл ($\Delta 10,1\%$; p<0,05), что соответствует снижению нейрогуморальной активности и выраженности ХСН.

Обсуждение

При проведении пробы СДС расширение диапазона синхронизации и укорочение времени его развития на минимальной и максимальной границах, увеличение индекса РАС свидетельствуют об улучшении регуляторно-адаптивных возможностей [17]. Результаты нашего исследования показали, что терапия квинаприлом в течение 6 мес у пациентов с ХСН I ФК на фоне АГ I–II стадий достоверно улучшала структурное и функ-

циональное состояние миокарда, повышала толерантность к физической нагрузке, уменьшала нейрогуморальную активность. Указанные позитивные сдвиги сопровождались значительным улучшением РАС обследованных. Данный результат получен впервые, ранее изучения влияния ингибиторов АПФ на РАС пациентов с ХСН не проводилось.

Эффективность квинаприла при лечении ХСН доказана в крупных многоцентровых исследованиях [18, 19]. Его высокая липофильность обеспечивает возможность подавления активности АПФ не только в кровяном русле, но и в тканях. Применение квинаприла при систолической ХСН (ФВ ЛЖ ≤40%) в дозе 20 мг/сутки сопровождалось улучшением ФК по NYHA у 94% больных, которые переходили из 3 во 2 ФК. В группе сравнения лечение каптоприлом в дозе 50 мг/сутки улучшало ФК с 3 до 2 только в 78% случаях [20]. В рандомизированном исследовании у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца применение квинаприла в дозе 20 мг/сутки течение 3 лет в сравнении с плацебо приводило к уменьшению риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и клинически значимого нарушения перфузии коронарных артерий [21]. Эффективность квинаприла доказана и у больных с АГ и избыточной массой тела. При использовании его в дозе 20–40 мг/сутки, частично в комбинации с диуретиком, отмечалось более частое достижение целевого уровня АД (у 74% пациентов) по сравнению с контрольной группой (только 46% больных) [22].

У пациентов с АГ и нормальной систолической функцией ЛЖ ингибиторы АПФ оказывают незначительное влияние на сердечный выброс. При их применении, в отличие от других вазодилататоров, не развивается рефлекторного учащения сердечного ритма. Это может быть сопряжено с изменением чувствительности барорецепторов, легкой стимуляцией парасимпатической и/или снижением гиперактивности симпатической нервной системы. Кроме того, ангиотензин II, повышая симпатический тонус, стимулирует секрецию катехоламинов в мозговом слое надпочечников. Вследствие сбалансированного подавления нейрогуморальной активности (снижения уровней адреналина, норадреналина, вазопрессина, повышения уровня брадикинина в плазме), ослабления вазоконстрикции и усиления выработки оксида азота ингибиторы АПФ улучшают расслабление и растяжимость сердца, вызывают регресс гипертрофии ЛЖ, улучшают нарушенную функцию эндотелия [23].

Поскольку регуляторно-адаптивные возможности опосредуются взаимодействием двух отделов вегета-

тивной нервной системы (симпатического и парасимпатического), можно предположить, что в нашем исследовании у пациентов с ХСН I ФК на фоне АГ I–II стадий положительные эффекты квинаприла выражались не только регрессом кардиальных нарушений, но и позитивным влиянием на РАС вследствие оптимальной коррекции вегетативного дисбаланса.

Данные, полученные в ходе настоящей работы, следует рассматривать с учетом ряда ограничений: несравнительный характер исследования, открытый способ назначения квинаприла, небольшое количество исследуемых, отсутствие «золотого» стандарта оценки РАС.

Заключение

В нашем исследовании показано, что квинаприл у пациентов с ХСН I ФК на фоне АГ I–II стадий не только улучшал структурное и функциональное состояние сердца, но и положительно влиял на РАС.

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

Литература

- Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics 2010 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121 (12): 948–954.
- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358 (18): 1887–1898.
- Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327 (10): 669–77.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325 (5): 351–353.
- Ma T.K., Kan K.K., Yan B.P., Lam Y.Y. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for cardiovascular diseases: current status. *Br J Pharmacol* 2010; 160 (6): 1273–1292.
- Cecconi C., Fox K.M., Remme W.J. et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007; 73 (1): 237–246.
- Gurevich M.A. Arterial hypertension and chronic heart failure – unity of pathogenesis and treatment methods. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2005; 11(6): 91–95. Russian (Гуревич М.А. Артериальная гипертония и хроническая сердечная недостаточность – единство патогенеза и принципов лечения. *Российский Кардиологический Журнал* 2005; 11(6): 91–95).
- Trushinskiy Z.K., Dovgalyuk G.R., Skritskaya O.Yu. About correlation between hypertrophy of the left ventricle and disorder in its diastolic function during arterial hypertension. *Terapevticheskii arkhiv* 2003; 75 (3): 57–59. Russian (Трушинский З.К., Довгалоук Г.Р., Скрицкая О.Ю. О связи между гипертрофией левого желудочка и нарушением его диастолической функции при артериальной гипертонии. *Терапевтический архив* 2003; 75 (3): 57–59).
- Agadzhanian N.A., Bykov A.T., Trukhanov A.I. Modern technologies of rehabilitation medicine. Moscow: Meditsina; 2004. Russian (Агаджанян Н.А., Быков А.Т., Труханов А.И. Современные технологии восстановительной медицины. М.: Медицина; 2004).
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiologic studies. *BMJ* 2009; 338: 1665–1683.
- Pokrovsky V.M. Heart rhythm formation in the organism of humans and animals. Krasnodar: Kuban-Kniga; 2007. Russian (Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. Краснодар: Кубань-Книга; 2007).
- Astakhova A.V., Lepakhin V.K., Medication. Adverse drug reactions and safety monitoring. Moscow: Eksmo; 2008. Russian (Астахова А.В., Лепахин В.К. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности. М.: Эксмо; 2008).
- Belousov Yu.B., Leonova M.V. Basics of clinical pharmacology and rational medicamentous therapy. Guide for practicing physicians. Moscow: Bionika; 2002. Russian (Белюсов Ю.Б., Леонова М.В. Основы клинической фармакологии и иррациональной фармакотерапии. Руководство для практикующих врачей. М.: Бионика; 2002).
- Zborovsky A.B., Tyurenkov I.N. Complications in pharmacotherapy. Moscow: Meditsina; 2004. Russian (Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. М.: Медицина; 2003).
- Pokrovsky V.M., Ponomarev V.V., Artyushkov V.V., et al. System for determining cardio-respiratory synchronism in a human. 2009; Russia, patent 86860. Russian (Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В. и др. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. 2009; Россия, патент 86860).
- Pokrovsky V.M. Cardio-respiratory synchronism in assessment of regulatory-adaptive capabilities of an organism. Krasnodar: Kuban-Kniga; 2010. Russian (Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма. Краснодар: Кубань-Книга; 2010).
- Pokrovsky V.M., Potyagaylo E.G., Abushkevich V.G. et al. Cardio-respiratory synchronism: determining in humans, dependency on characteristics of the nervous system and functional conditions of the organism. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk* 2003; (3): 68–77. Russian (Покровский В.М., Потягайло Е.Г., Абушкевич В.Г. и др. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма. *Успехи Физиологических Наук* 2003; (3): 68–77).
- Pflugfelder P.W., Baird M.G., Tonkon M.J. et al. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of quinapril. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (6): 1557–63.
- Beynon J.H., Pathy M.S. An open, parallel group comparison of quinapril and captopril, when added to diuretic therapy, in the treatment of elderly patients with heart failure. *Curr Med Res Opin* 1997; 13 (10): 583–92.
- Acanfora D., Furgi G., Trojano L. et al. Quinapril in patients with congestive heart failure: controlled trial versus captopril. *Am J Ther* 1997; 4 (5–6): 181–8.
- Pitt B., O'Neill B., Feldman R. et al. QUIET Study Group. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET) evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001; 87 (9): 1058–63.
- Belenkov N., Chazova I.E., Mychka V.B. Results of nonmedical interventions in multicenter randomized open study of efficacy of lifestyle modification and therapy with quinapril in patients with obesity and hypertension. *Kardiologia* 2004; 44 (4): 14–9. Russian (Беленков Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. Результаты многоцентрового рандомизированного открытого исследования по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (квинаприлом) у больных ожирением и артериальной гипертонией (ЭКО). *Кардиология* 2004; 44 (4): 14–19).
- Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J.J. et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25 (16): 1454–1470.

Поступила: 31.10.2010

Принята в печать: 20.05.2012

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: ДОКАЗАТЕЛЬСТВА, РЕКОМЕНДАЦИИ И РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА

С.Р. Гиляревский¹, В.А. Орлов¹, И.М. Кузьмина², А.Г. Ларин²

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

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., 3

Альтернативные подходы к применению двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом: доказательства, рекомендации и реальная практика

С.Р. Гиляревский¹, В.А. Орлов¹, И.М. Кузьмина², А.Г. Ларин²

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

²Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., 3

Обсуждаются альтернативные подходы к применению двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом. Рассматриваются предпосылки к созданию и внедрению в практику новых, более мощных антиагрегантов, а также подробно обсуждается доказательная база практического применения новых антиагрегантов, в первую очередь, тикагрелора, который, в соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями, при остром коронарном синдроме становится препаратом первого ряда. Обсуждаются субъективные факторы, препятствующие увеличению частоты использования тикагрелора в условиях реальной клинической практики, а также основания для преодоления таких ограничений.

Ключевые слова: антиагрегантная терапия, острый коронарный синдром, тикагрелор.

РФК 2012;8(4):531–537

Alternative approaches to the use of two component antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: evidences, recommendations and real practice

S.R. Gilyarevskiy¹, V.A. Orlov¹, I.M. Kuz'mina², A.G. Larin²

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

²Research Institute of Emergency Medicine named after N.V. Sklifosovsky. Bolshaya Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia

Alternative approaches to the use of two component antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome are discussed. Reasons to the development and implementation of new, more powerful antiplatelet agents are considered. Besides the evidence base for the practical application of new antiplatelet agents is discussed, especially this for ticagrelor which is the first-line drug in acute coronary syndrome according to European clinical guidelines. Subjective limitations of ticagrelor use in clinical practice are discussed, as well as a basis for overcoming these limitations.

Key words: antiplatelet therapy, acute coronary syndromes, ticagrelor.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):531–537

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

Введение

У больных с острым коронарным синдромом (ОКС) отмечается повышенный риск смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и развития осложнений заболевания сердца [1, 2], что подчеркивает важность поиска терапии, направленной на минимизацию такого риска. Достигнутое улучшение прогноза больных, перенесших ОКС, обусловлено как более частым достижением реперфузии миокарда, в первую очередь, за счет механической реваскуляризации, так и применением оптимальной лекарственной терапии. Так, результаты относительно недавно выполненных исследований сви-

детельствовали о том, что смертность в течение 1 мес после развития ОКС составляет 4,6% [3, 4], а в ходе выполнения крупного исследования TRITON-TIMI 38 (TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) [5] смертность больных в течение 15 мес после перенесенного ОКС при использовании современной тактики лечения составляла лишь 3,1%.

Роль блокаторов рецепторов P2Y₁₂ в лечении больных, перенесших острый коронарный синдром

Тромбоциты играют важную роль в патогенезе ОКС [6]. Наиболее тяжелые последствия недостаточно высокой эффективности приема антиагрегантов можно предполагать у больных с ОКС, и, особенно, в ранние сроки после выполнения первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), поскольку активация тромбоцитов и их повышенная агрегация играют важную роль в патогенезе ОКС [7]. Аденозиндифосфат (АДФ), основной вторичный агонист, выделяется из плотных гранул тромбоци-

Сведения об авторах:

Гиляревский Сергей Руджерович — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАПО

Орлов Владимир Аркадьевич — д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

Кузьмина Ирина Михайловна — к.м.н., в.н.с. отделения неотложной кардиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Ларин Андрей Геннадиевич — м.н.с. отделения рентгенохирургических методов лечения того же института

тов после активации первичными агонистами. Взаимодействие АДФ с рецептором P2Y₁₂ играет центральную роль в устойчивой активации тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa (TGP IIb/IIIa), которая приводит к образованию стабильных тромбов, содержащих большое число тромбоцитов, в месте повреждения сосудистой стенки [8]. Следовательно, прием ингибиторов P2Y₁₂ остается основным компонентом антиагрегантной терапии как при лечении больных с ОКС, так и при выполнении ЧКВ [9].

Результаты нескольких крупных рандомизированных клинических испытаний (РКИ) свидетельствовали о статистически значимом снижении частоты развития осложнений у широкого круга больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) при добавлении клопидогрела к аспирину [10, 11]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями, считается обоснованным длительное (в течение не менее 12 мес) применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии аспирином и ингибитором P2Y₁₂ [12–14], в качестве которого в течение многих лет использовался клопидогрел.

Предпосылки к созданию новых антиагрегантов: преимущества и ограничения применения тиенопиридиновых производных первого и второго поколения

Клопидогрел представляет собой пролекарство, которое при участии цитохрома P-450 печени превращается в активные метаболиты, ковалентно связывающиеся с аденозиновыми рецепторами тромбоцитов P2Y₁₂ за счет образования дисульфидных связей с цистеиновыми группами. При этом развивается необратимое подавление рецепторов [15]. Из-за токсических эффектов тиклопидина (нейтропения, тромбоцитопения, пурпура) [15] в клинической практике его применение было практически полностью заменено на использование клопидогрела.

Несмотря на доказанную антитромботическую эффективность, клопидогрел не обладает некоторыми свойствами, предъявляемыми к идеальному антитромботическому препарату. К основным недостаткам клопидогрела относят: отсроченное антиагрегантное действие, которое обусловлено необходимостью метаболизма пролекарства (максимальное плато подавления рецепторов отмечается на 4–5 день ежедневного приема клопидогрела по 75 мг [15]); существенная межиндивидуальная вариабельность метаболизма пролекарства; необратимость подавления рецепторов, что может затруднять выполнение коронарного шунтирования (КШ) [15].

Межиндивидуальная вариабельность ответной реакции считается клинически важной проблемой. Имеются данные о том, что при недостаточной ответной реакции на лечение у больных не достигается желаемого сни-

жения риска развития тяжелых осложнений заболевания сердца [16]. Результаты нескольких исследований свидетельствовали о том, что примерно у 30% больных, принимающих клопидогрел, не отмечается подавления зависимой от рецепторов P2Y₁₂ функции тромбоцитов.

Среди лекарств, которые взаимодействуют с клопидогрелом, особо выделяют ингибиторы протонного насоса как наиболее часто применяемые для профилактики кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [17].

Для решения проблемы устойчивости к действию клопидогрела предлагалось несколько подходов: увеличение дозы клопидогрела, подбор дозы с учетом результатов оценки функции тромбоцитов, использование методов генетического анализа с оценкой полиморфизма гена CYP2C19, отказ от сопутствующего применения ингибиторов протонного насоса. Однако ни один из таких подходов не позволил решить проблему устойчивости к действию клопидогрела у многих больных. В связи с этим стала очевидна потребность в создании новых антагонистов P2Y₁₂, которые обеспечивают прогнозируемое и быстрое подавление функции тромбоцитов у всех больных, независимо от полиморфизма гена CYP2C19, приема ингибиторов протонного насоса и ряда других факторов.

Изменение рекомендаций по тактике применения двухкомпонентной антиагрегантной терапии у больных с острым коронарным синдромом

16 июля 2012 г. члены совместной группы экспертов организационного комитета Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов объявили о внесении изменений в разработанные ими рекомендации по тактике ведения больных с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST. Согласно этим рекомендациям, назначение перорального антитромбоцитарного препарата тикагрелор больным с нестабильной стенокардией или ИМ без подъема сегмента ST, у которых предполагается тактика лечения как с использованием инвазивных методов, так и только консервативных методов, становится рекомендацией I класса [18].

Более того, в Европейских рекомендациях по тактике ведения больных с ОКС без стойкого подъема сегмента ST [13], которые были опубликованы в 2011 г., применение тикагрелора рассматривается как антиагрегантная терапия первого ряда у широкого круга больных с ОКС, включая тех, которые до госпитализации принимали клопидогрел. Более того, в отличие от американских экспертов, которые рассматривают прием тикагрелора как альтернативный клопидогрелу подход к применению антиагрегантов при ОКС, европейские эксперты считают, что клопидогрел следует использовать только в тех слу-

чаях, когда больные по тем или иным причинам не могут принимать более мощные ингибиторы тромбоцитарных рецепторов P2Y₁₂ — тикагрелор и прасугрел. Что касается прасугрела, то, в отличие от тикагрелора, применение этого антиагреганта имеет ряд существенных ограничений; в частности, его не рекомендуют использовать у больных старше 75 лет, а также при массе тела менее 60 кг и наличии в анамнезе указаний на перенесенный инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения [13].

Доказательные основы применения тикагрелора у широкого круга больных с острым коронарным синдромом

Как указывалось ранее, необходимость поиска новых, более мощных, ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ была обусловлена тем, что эффективность применения клопидогрела снижается за счет замедленной и вариабельной трансформации пролекарства в активный метаболит, умеренного и вариабельного подавления функции тромбоцитов [19, 20], повышенного риска кровотечений [21, 22], а также повышенного риска развития тромбоза стента и ИМ у больных с недостаточной ответной реакцией на терапию [23]. Применение прасугрела — другого тиропиридинового пролекарства, по сравнению с приемом клопидогрела приводит к более стойкому и выраженному подавлению функции тромбоцитов, что обуславливает снижение риска развития ИМ и тромбоза стентов, но сопровождается увеличением риска развития тяжелых кровотечений у больных с ОКС, которым выполняются чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ЧКВ) [24].

Применение тикагрелора — обратимого блокатора рецепторов аденозиндифосфата P2Y₁₂ с прямым механизмом действия — приводит к более быстрому, выраженному и стойкому подавлению активности P2Y₁₂ по сравнению с приемом клопидогрела [25, 26]. Результаты исследования, в ходе которого оценивали эффекты применения разных доз тикагрелора и клопидогрела, свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий по частоте развития кровотечений при использовании тикагрелора по 90 или 180 мг 2 раза в сутки, а также клопидогрела по 75 мг/сут. Однако зависимое от дозы увеличение частоты развития одышки и эпизодов асистолии по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы при использовании тикагрелора обусловило выбор для дальнейших исследований дозы 90 мг 2 раза в сутки [27].

Одним из важных событий доказательной кардиологии последних лет стало опубликование результатов исследования PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) [28], в которое были включены 18624 больных, госпитализированных в течение 24 ч после развития симптомов ОКС как с подъемом сегмента ST, так

и в его отсутствие. Больных распределяли в группы приема тикагрелора (n=9333) или клопидогрела (n=9291) с использованием двойного слепого двойного плацебо-контролируемого метода. Больные применяли тикагрелор в насыщающей дозе 180 мг 2 раза в сутки с последующим приемом 90 мг 2 раза в сутки. В группе клопидогрела у больных, которые не принимали насыщающую дозу и у которых клопидогрел не применялся в течение не менее 5 дней до рандомизации, применяли насыщающую дозу 300 мг с последующим приемом клопидогрела по 75 мг/сут. В остальных случаях в группе клопидогрела продолжали применение поддерживающей дозы 75 мг/сут. Все больные принимали аспирин по 75–100 мг/сут за исключением случаев его непереносимости.

Эффективность применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом оценивали с помощью основного комбинированного показателя частоты развития такого первого неблагоприятного клинического исхода, как смерть от осложнений сосудистых заболеваний, развитие ИМ или инсульта. Главный дополнительный показатель включал основной показатель, оцениваемый в подгруппе больных, у которых выполнение инвазивного вмешательства на коронарных артериях предполагалось при рандомизации. Оценивались также другие дополнительные показатели, включая общую смертность и частоту развития тромбоза стентов.

В период с октября 2006 г. по июль 2008 г. в исследование были включены 18624 больных в 862 исследовательских центрах, расположенных в 43 странах. Группы больных были хорошо подобраны по основным исходным характеристикам, а также по частоте применения сопутствующей терапии и выполнению вмешательств.

В обеих группах медиана начала приема исследуемого препарата после развития болей в грудной клетке достигала 11,3 ч (межквартильный диапазон от 4,8 до 19,8 ч).

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель в группе тикагрелора и группе плацебо, в течение 12 мес развились у 9,8% и 11,7% больных, соответственно (отношение риска 0,84 при 95% ДИ от 0,77 до 0,92; p<0,001). Различия между группами по эффективности применяемой терапии отмечалось уже в течение первых 30 дней лечения и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Следует подчеркнуть, что об эффективности применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом свидетельствовало и снижение общей смертности — с 5,9% до 4,5% (p<0,001). Частота развития инсульта статистически значимо не различалась между группами.

Результаты анализа частоты развития клинических исходов, включенных в основной показатель, в подгруппе больных, у которых предполагалось выполнение ин-

вазивного вмешательства, также свидетельствовали о статистически значимой эффективности применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом (частота таких исходов достигала 8,9% и 10,6%, соответственно; $p=0,003$). У больных, которым в ходе выполнения исследования был имплантирован стент, частота развития тромбоза стента была ниже при использовании тикагрелора по сравнению с клопидогрелом (частота такого осложнения достигала 1,3% и 1,9% соответственно; $p=0,009$).

Группа тикагрелора и группа клопидогрела статистически значимо не различались по частоте развития тяжелых кровотечений, которые отмечались у 11,6% и 11,2% больных, соответственно ($p=0,43$). Кроме того, отсутствовали статистически значимые различия по частоте развития тяжелых кровотечений, соответствующих критериям TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), которые в группе тикагрелора и группе клопидогрела отмечались у 7,9% и 7,7% больных, соответственно ($p=0,57$), а также по частоте развития смертельных или угрожающих жизни кровотечений, которые в каждой группе отмечались у 5,8% ($p=0,70$). Группы также статистически значимо не различались по частоте развития тяжелых кровотечений, связанных с выполнением КШ, или кровотечений, при которых требовалось переливание эритроцитарной массы. Однако в группе тикагрелора отмечалось статистически значимое увеличение частоты развития тяжелых кровотечений, не связанных с выполнением КШ, которые в соответствии с критериями исследования отмечались у 4,5% и 3,8% больных, соответственно ($p=0,03$), а в соответствии с критериями TIMI – у 2,8% и 2,2% больных, соответственно ($p=0,03$).

В группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела статистически значимо чаще отмечалась одышка (у 13,8% и 7,8% больных, соответственно). Однако как в группе тикагрелора, так и группе клопидогрела лишь 0,9% и 0,1% больных, соответственно прекратили прием исследуемого препарата из-за развития одышки.

По данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы, в течение первой недели, но не через 30 дней после рандомизации, в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела регистрировалось статистически значимо больше число эпизодов асистолии до 3 с и более (у 5,8% и 3,6% больных, соответственно; $p=0,01$). Однако такие эпизоды редко сопровождались клиническими симптомами; группы статистически значимо не различались по частоте развития обмороков или имплантации электрокардиостимулятора. Стойкое прекращение приема исследуемого препарата из-за развития побочных эффектов статистически значимо чаще отмечалась в группе тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела (у 7,4% и 6,0% больных, соответственно; $p<0,001$). Кроме того, применение тика-

грелора по сравнению с приемом клопидогрела приводило к статистически значимо более выраженному повышению концентрации креатинина и мочевой кислоты в крови, хотя степень такого повышения в обеих группах была слабовыраженной.

Таким образом, результаты исследования PLATO [28] свидетельствовали о том, что у больных с ОКС как с подъемом сегмента ST, так и в его отсутствие, прием тикагрелора по сравнению с клопидогрелом приводит к статистически значимому снижению смертности от осложнений сосудистых заболеваний, а также частоты развития ИМ и инсульта, не сопровождается в целом увеличением частоты развития тяжелых кровотечений, но приводит к увеличению частоты развития кровотечений, не связанных с выполнением инвазивных вмешательств.

Данные об улучшении выживаемости при использовании более интенсивного подавления функции тромбоцитов с помощью применения тикагрелора в ходе выполнения исследования PLATO в целом соответствуют данным о снижении смертности за счет подавления активности тромбоцитов с помощью приема аспирина у больных с ОКС [29, 30] и приема клопидогрела у больных острым ИМ с подъемом сегмента ST [31]. Напротив, результаты других РКИ, включавших больных с ОКС, свидетельствовали об отсутствии статистически значимого снижения смертности при использовании клопидогрела [22], прасугрела [24] или ингибиторов тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa [32]. Улучшение выживаемости за счет приема тикагрелора могло быть обусловлено снижением риска развития осложнений, связанных с тромбозом, в отсутствие в целом увеличения риска развития тяжелых кровотечений, которое отмечалось при использовании других антитромботических препаратов у больных с ОКС [33–35].

Нельзя исключить, что преимущества применения тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, по крайней мере, отчасти, могли быть обусловлены более ранним началом действия тикагрелора, которое начинается уже через 30 мин после приема препарата. В настоящее время получены данные о том, что у больных с ОКС с подъемом сегмента ST подавление агрегации тромбоцитов в момент выполнения вмешательства имеет большее значение, чем предполагалось ранее. Результаты исследования INFUSE-AMI [36], выполненного с использованием факторного протокола 2×2 и включавшего 452 больных, госпитализированных в течение 4 ч после окклюзии проксимальной и средней части передней межжелудочковой артерии, которым выполняли первичное ЧКВ на фоне введения бивалирудина, свидетельствовали о том, что подавление агрегации тромбоцитов за счет внутрикoronарного введения мощного ингибитора тромбоцитарных гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов абиксимаба эффективно для уменьшения размера ИМ, оцениваемого с помощью магнитно-резонанс-

ной томографии в процентах от общей массы миокарда левого желудочка, по сравнению с отсутствием введения абсиксимаба. В то же время выполнение аспирационной тромбэктомии из коронарной артерии, кровоснабжающей зону инфаркта, по сравнению с отсутствием такого вмешательства, не влияло на размер ИМ. Результаты этого исследования могут указывать на важность подавления функции тромбоцитов в момент выполнения первичного ЧКВ у больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST.

Следует отметить, что у больных с ОКС без подъема сегмента ST высокая остаточная агрегация тромбоцитов непосредственно перед выполнением ЧКВ, несмотря на предшествующий прием нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг, по результатам части исследования ISAR-REACT-4 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment-4) с оценкой функции тромбоцитов, отмечалась у 36% больных. В отсутствие дополнительного применения мощного ингибитора тромбоцитарных гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов абсиксимаба в подгруппе больных с высокой реактивностью тромбоцитов (РТ) в течение 30 дней после выполнения ЧКВ отмечалось увеличение в 4 раза частоты развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель, по сравнению с подгруппой больных с достаточной ответной реакцией на прием клопидогрела (основной показатель достигал 22% и 5%, соответственно; $p < 0,0001$). В то же время на фоне применения абсиксимаба исходно высокая остаточная агрегация тромбоцитов существенно не влияла на частоту развития неблагоприятных исходов, очевидно, за счет подавления агрегации тромбоцитов, обусловленного дополнительным применением мощного антиагреганта.

Таким образом, полученные данные подтверждают мнение о том, что подавление агрегации тромбоцитов в момент выполнения ЧКВ играет существенную роль как для ограничения зоны ИМ, так и для профилактики развития тяжелых осложнений. Роль быстрого подавления агрегации тромбоцитов в момент и после выполнения ЧКВ не сводится лишь к необходимости профилактики развития тромбоза стента. Тем не менее следует отметить, что риск развития тромбоза стента достаточно высок после его имплантирования больным с ОКС и недооценивается врачами, которые выполняют ЧКВ. Абсолютный риск развития тромбоза стента в исследовании PLATO в группе тикагрелора и группе клопидогрела достигал 1,3% и 1,9% соответственно. В ходе выполнения исследования TRITON TIMI 38 частота развития тромбоза стента составляла 1,1 и 2,4%, соответственно. Более того, в ходе выполнения исследования ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) [37] и исследования HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction)

[35] частота развития тромбоза стента у больных с ОКС, которым выполняли ЧКВ, могла достигать 2–3%. В то же время многие интервенционные кардиологи указывают на то, что в повседневной практике они не видят такой высокой частоты развития тромбоза стента. Следует, однако, отметить, что при анализе частоты развития тромбоза стента врачи обычно учитывают общее число развития тромбоза стента, не выделяя подгруппу больных с ОКС, у которых частота такого осложнения гораздо выше, чем у больных, которым выполняют стентирование коронарных артерий по поводу хронического течения ИБС. Действительно, в ходе выполнения исследования TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) [38] у больных с хроническим течением ИБС и высокой РТ на фоне терапии клопидогрелом после выполнения ЧКВ со стентированием коронарных артерий тромбоз стента не развивался ни у одного больного, включенного как в группу прасугрела, так и в группу клопидогрела. Результаты недавно опубликованного мета-анализа свидетельствуют о том, что частота развития тромбоза стента в течение 2 лет наблюдения при использовании стентов с покрытием эверолимусом составляет 0,5%, а при использовании стентов с другими типами лекарственного покрытия — 1,3% [39].

Таким образом, поскольку в повседневной практике интервенционный кардиолог гораздо чаще выполняет стентирование коронарных артерий у больных с хроническим течением ИБС, у врачей складывается впечатление низкой частоты развития тромбоза стента во всех случаях, хотя очевидно, что у больных с ОКС частота развития тромбоза стентов намного выше.

Как бы там ни было, такое заблуждение многих интервенционных кардиологов стало возможной причиной несколько замедленного внедрения тикагрелора в реальную клиническую практику после одобрения регуляторных органов США использования этого препарата в клинической практике лечения больных с ОКС [40].

Важно еще раз отметить, что применение более мощных антиагрегантов положительно влияет в целом на прогноз больных с ОКС, а не только на клинические исходы, связанные с тромбозом стента. Напомним, что исходя из результатов исследования PLATO, число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) для профилактики одного случая тромбоза стента достигало 167, для профилактики одного из исходов, включенных в основной показатель, ЧБНЛ составляло 53, а для случая общей смертности — 71. То есть для предотвращения одного из указанных исходов тикагрелор по сравнению с клопидогрелом следовало применять в течение года у 167, 53 и 71 больного, соответственно.

Прием новых ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ прасугрела и тикагрелора сопровождается более выра-

женным и стойким антиагрегантным действием по сравнению с применением клопидогрела [19, 20, 25, 41–46]. Вероятно, именно этим была обусловлена более высокая клиническая эффективность приема прасугрела и тикагрелора по сравнению с клопидогрелом в ходе выполнения исследования TRITON–TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) и исследования PLATO, несмотря на увеличение риска развития кровотечений [5, 28].

Результаты фармакодинамических исследований как дополнительное основание к более широкому применению тикагрелора

Результаты фармакодинамических исследований, включавших больных, перенесших ЧКВ, и больных с хроническим течением ИБС, свидетельствовали о том, что у больных с высокой РТ на фоне антиагрегантной терапии для снижения РТ применение прасугрела более эффективно, чем увеличение дозы клопидогрела в 2 раза, а у больных со стабильным течением ИБС и высокой РТ на фоне терапии антиагрегантами после применения насыщающей дозы клопидогрела 300 мг прием тикагрелора сопровождался более выраженным подавлением агрегации тромбоцитов по сравнению с применением клопидогрела [47–49]. В ходе выполнения указанных исследований отмечалась очень низкая частота высокой РТ при применении как прасугрела, так и тикагрелора. Следовательно, у больных с ОКС, которым выполняют ЧКВ, при наличии высокой РТ на фоне терапии клопидогрелом может быть обоснованным применение тикагрелора или прасугрела. Однако до последнего времени не сообщалось о результатах исследований, в ходе которых проводилось прямое сравнение фармакодинамических эффектов приема этих двух препаратов.

Лишь недавно были опубликованы результаты проспективного одноцентрового простого слепого рандомизированного перекрестного исследования с 15-дневной продолжительностью каждого периода лечения, в ходе которого непосредственно сравнивали фармакодинамические эффекты тикагрелора и прасугрела у больных с ОКС и высокой РТ, несмотря на прием клопидогрела [50].

Больные, у которых через 24 ч после ЧКВ отмечалась высокая РТ, несмотря на прием клопидогрела, в соотношении 1:1 распределялись в группу начального приема тикагрелора по 90 мг 2 раза в сутки или группу начального приема прасугрела по 10 мг 1 раз в сутки до 15-го дня после рандомизации. На 15 ± 2 день выполнялось измерение РТ и оценка безопасности терапии; при этом брали кровь для анализа через 2–4 ч после приема последней дозы исследуемого препарата. Затем

больных в отсутствие фазы вымывания сразу переводили на прием другого исследуемого антиагреганта, который они продолжали принимать еще в течение 15 дней. Степень соблюдения предписанного режима терапии оценивали с помощью интервьюирования и подсчета числа таблеток. На 30 ± 2 день больных обследовали клинически, а также выполняли такие же лабораторные анализы, как и при посещении исследовательского центра через 15 дней после рандомизации. Эффективность применения тикагрелора и прасугрела оценивали с использованием основного показателя РТ, измеряемого в единицах реактивности тромбоцитов (ЕРТ) по данным оценки в конце каждого из 2 периодов лечения.

Основной показатель РТ был статистически значимо ниже для приема тикагрелора (32,9 ЕРТ при 95% ДИ от 18,7 до 47,2 ЕРТ) по сравнению с прасугрелом (101,3 ЕРТ при 95% ДИ от 86,8 до 115,7 ЕРТ); различие между эффектами приема тикагрелора и прасугрела по средним величинам, определявшимися методом наименьших квадратов, достигало –68,3 ЕРТ (при 95% ДИ от –88,6 до –48,1 ЕРТ; $p < 0,001$).

Таким образом, у больных с ОКС и высокой РТ через 24 ч после выполнения ЧКВ, несмотря на прием клопидогрела, применение тикагрелора приводит к статистически значимо более выраженному подавлению функции тромбоцитов по сравнению с приемом прасугрела.

Заключение

В доказательной кардиологии последних лет события, принципиально изменяющие тактику ведения больных с определенным заболеванием, происходят не так часто. Получение в ходе выполнения крупных РКИ данных о возможности использования альтернативных клопидогрелу антиагрегантных препаратов у больных с ОКС, в частности тикагрелора, стало одним из важных событий доказательной кардиологии. Такие данные должны существенно повлиять на тактику лечения широкого круга больных с ОКС. Использование тикагрелора во многом решает проблемы вариабельности действия клопидогрела у больных с ОКС, а также проблему высокой РТ, несмотря на прием клопидогрела, которая отмечается более чем у 30% больных с ОКС. Однако одним из важных оснований для более частого применения тикагрелора у больных с ОКС, по-видимому, следует считать данные о снижении смертности больных с ОКС на фоне приема тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, поскольку такой показатель считается истинным отражением соотношения риска и пользы применяемого вмешательства.

Конфликт интересов: авторы не сообщили о конфликте интересов по данной статье.

Литература

- Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M., et al. 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/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation* 2007;116 (suppl): e148–e304.
- Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588–636.
- Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569–578.
- Armstrong P.W., Granger C.B., Adams P.X., et al. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:43–51.
- Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E., et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:723–731.
- Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., et al. Mechanisms of disease - the pathogenesis of coronary-artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:310–318.
- Lange R.A., Hillis L.D. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:277–280.
- Dorsam R.T., Kunapuli S.P. Central role of the P2Y₁₂ receptor in platelet activation. *J Clin Invest* 2004;113:340–345.
- Gachet C. Regulation of platelet functions by P2 receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 46: 277–300.
- Patrono C., Baigent C., Hirsh J., Roth G., on behalf of American College of Chest Physicians. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133 Suppl 6:199S–233S.
- Kushner F.G., Hand M., Smith S.C. Jr., et al. 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:220S–2241.
- Van de Werf F., Bax J., Betriu A., et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–2945.
- 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). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
- Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M., 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. *Circulation* 2011;123:e426–579.
- Cattaneo M. ADP receptors antagonists. In: Michelson AD, ed. *Platelets*. San Diego, Calif: Academic Press; 2006:1127–1144.
- Snoep J.D., Hovens M.M., Eikenboom J.C., et al. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:221–231.
- Norgard N.B., Mathews K.D., Wall G.C. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother* 2009;43:1266–1274.
- Jneid H., Anderson J.L., Wright R.S., et al. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2012;126. Available at: circ.ahajournals.org. Date of access: 20/08/2012.
- Jernberg T., Payne C.D., Winters K.J., et al. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006;27:1166–1173.
- Wallentin L., Varenhorst C., James S., et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂ receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008;29:21–30.
- Fox K.A., Mehta S.R., Peters R., et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202–1208.
- Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R., et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502. [Errata, *N Engl J Med* 2001;345:1506, 1716.]
- Kuliczkowski W., Witkowski A., Polonski L., et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2009;30:426–435.
- Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H., et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
- Storey R.F., Husted S., Harrington R.A., et al. Inhibition of platelet aggregation by AZD6140, a reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1852–1856.
- Husted S., Emanuelsson H., Heptinstall S., et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y₁₂ antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006;27:1038–1047.
- Cannon C.P., Husted S., Harrington R.A., et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1844–1851.
- Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988;2:349–360.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
- Bonello L., Camoin-Jau L., Armero S., et al. Tailored clopidogrel loading dose according to platelet reactivity monitoring to prevent acute and subacute stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009;103:5–1010.
- Boersma E., Harrington R.A., Moliterno D.J., et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomized clinical trials. *Lancet* 2002;359:189–198.
- Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S., et al. Effects of fondaparinux, on mortality and reinfarction in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1519–1530.
- Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S., et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464–1476.
- Stone G.W., Witzenschnitzer B., Guagliumi G., et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2218–2230.
- Stone G.W., Maehara A., Witzenschnitzer B., et al. Intracoronary abciximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: the INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA* 2012;307:1817–1826.
- Aoki J., Lansky A.J., Mehran R., et al. Early stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with drug-eluting and bare metal stents: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circulation*. 2009;119:687–698.
- Trenk D., Stone G.W., Gawaz M. et al. A Randomized Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2159–6421.
- Palmerini T., Kirtane A.J., Serruys P.W., et al. Stent thrombosis with everolimus-eluting stents: meta-analysis of comparative randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:357–364.
- Cohen D.J. Why the adoption of new antiplatelet therapy is so low. *CRT* 2012; February 5, 2012; Washington, DC.
- Wiviott S.D., Trenk D., Frelinger A.L., et al., for the PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance- dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. *Circulation* 2007;116:2923–2932.
- Montalescot G., Sideris G., Cohen R., et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome. The randomised, double-blind ACAPULCO study. *Thromb Haemost* 2010;103:213–223.
- Angiolillo D.J., Saucedo J.F., Deraad R., et al. SWAP Investigators. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (Switching Anti Platelet) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1017–1023.
- Alexopoulos D. Prasugrel resistance: fact or fiction. *Platelets* 2012;23:83–90.
- Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K., et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009;120:2577–2585.
- Storey R.F., Angiolillo D.J., Patil S.B., et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLAtelet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1456–1462.
- Alexopoulos D., Dimitropoulos G., Davlouros P., et al. Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity post stenting more effectively than high dose (150 mg) clopidogrel: the importance of CYP2C19*2 genotyping. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011;4:403–410.
- Alexopoulos D., Xanthopoulos I., Davlouros P., et al. Prasugrel overcomes high on-clopidogrel platelet reactivity in chronic coronary artery disease patients more effectively than high dose (150 mg) clopidogrel. *Am Heart J* 2011;162:733–739.
- Gurbel P.A., Bliden K.P., Butler K., et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010;121:1188–1199.
- Alexopoulos D., Galati A., Xanthopoulos I., et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 2012;17:60:193–199.

Поступила: 10.08.2012

Принята в печать: 14.08.2012

СОВРЕМЕННЫЕ СТАТИНЫ В ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Н.Ф. Пучиньян^{1*}, Я.П. Довгалецкий², А.В. Панина¹

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

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

Современные статины в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Н.Ф. Пучиньян^{1*}, Я.П. Довгалецкий², А.В. Панина¹

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

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

Своевременное и активное лечение больных с факторами риска и клинически выраженными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) относится к числу приоритетных задач современной медицины. Эта терапия с учетом многофакторности происхождения ССЗ состоит из нескольких компонентов. Коррекция нарушений липидного обмена стала одним из стратегических направлений. Препаратами первой линии в лечении дислипидемии у пациентов с факторами риска развития ССЗ, связанных с атеросклерозом, являются статины. Представлены результаты многоцентровых исследований, показывающих преимущества применения розувастатина для профилактики и лечения ССЗ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, профилактика, статины, розувастатин.

РФК 2012;8(4):538–544

Up to date statins in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases

N.F. Puchin'yan^{1*}, Ya.P. Dovgalevskiy², A.V. Panina¹

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

² Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

Early and aggressive treatment of patients with risk factors and clinically manifest cardiovascular diseases is one of the priorities of modern medicine. This therapy usually consists of several components according to multifactor origin of cardiovascular disease (CVD). Correction of lipid metabolism has become one of the strategic directions. First-line agents in the treatment of dyslipidemia in patients with CVD risk factors, of course, are statins. The results of multi-center studies showing the benefits of rosuvastatin in the prevention and treatment of cardiovascular diseases are presented.

Key words: cardiovascular diseases, risk factors, statins, rosuvastatin.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):538–544

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

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в экономически развитых странах. Показатели смертности от ССЗ в России являются одними из самых высоких в мире. Только в 2007 г. от ССЗ погибли более 1 млн 185 тысяч человек, в том числе, от ишемической болезни сердца (ИБС) — 50,1 % и от цереброваскулярной болезни [ЦВБ; в основном от мозговых инсультов (МИ)] — 34,5 % [1]. Коэффициент смертности (число умерших на 100 тыс. населения соответствующего пола) от болезней системы кровообращения составил в 2007 г. в РФ 834 случая, тогда как в развитых европейских странах он ниже в 4 раза. Согласно данным официальной статистики, около 40 % людей в России умирают в активном трудоспособном возрасте (25–64 года) [2].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Развитие ССЗ тесно ассоциировано с особенностями образа жизни и связанных с ним факторов риска (ФР),

которые, взаимодействуя с генетическими особенностями, способны ускорять развитие заболеваний. Наибольший вклад в преждевременную смертность населения РФ вносят: артериальная гипертензия (АГ; 35,5 %), гиперхолестеринемия (23 %), курение (17,1 %), недостаточное потребление овощей и фруктов (12,9 %), избыточная масса тела (12,5 %), избыточное потребление алкоголя (11,9 %) и гиподинамия (9 %) [3, 4]. Результаты крупномасштабных международных исследований (в частности, исследования INTERHEART) показали, что во всем мире, независимо от региона проживания, 9 факторов оказывают определяющее влияние на риск развития инфаркта миокарда (ИМ). Среди них 6 ФР (повышающих риск развития ИМ): дислипидемия (арВ/арАи), курение, АГ, абдоминальное ожирение (АО), психосоциальные факторы (стресс, социальная изоляция, депрессия), сахарный диабет (СД), и 3 фактора антириска (понижающих риск): употребление в достаточном количестве овощей и фруктов, регулярное употребление очень малых доз алкоголя и регулярная физическая активность [5]. Опубликованные в 2010 г. результаты международного исследования INTERSTROKE показали, что практически те же факторы, и в первую очередь АГ, определяют риск развития МИ [6].

Распространенность основных ФР в России среди мужчин и женщин достаточно высока: курят — 59,8 % и 9,1 %, имеют АГ — 39,9 % и 41,1 %, гиперхолестеринемия — 56,9 % и 55 %, ожирение — 11,8 % и 26,5 %, соответственно [3].

Сведения об авторах:

Пучиньян Никита Филиппович — к.м.н., н.с. лаборатории хронической ишемической болезни сердца и атеросклероза Саратовского НИИ кардиологии

Довгалецкий Яков Павлович — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского

Панина Арина Викторовна — аспирант Саратовского НИИ кардиологии

Принимая во внимание многофакторную этиологию ССЗ, тесную сопряженность ФР друг с другом и взаимопотенцирующее действие, их влияние на здоровье стали рассматривать не дихотомически, а суммарно. Была сформулирована общепризнанная на сегодняшний день концепция суммарного кардиоваскулярного риска [7–12].

Основная задача профилактических мероприятий – выявление ФР, оценка степени суммарного кардиоваскулярного риска и его снижение у лиц с повышенным риском и у пациентов с ССЗ (за счет модификации всех имеющихся ФР), а также оздоровление образа жизни с целью сохранения низкого риска у лиц с низкой вероятностью развития заболевания. К числу ССЗ, тесно связанных и обусловленных атеросклерозом, относятся: АГ, ИБС и ее осложнения [острый коронарный синдром (ОКС), ИМ], ЦВБ и их осложнения (МИ), поражения аорты (аневризмы стенки аорты), поражения периферических артерий, сердечная недостаточность. Клинические проявления атеросклероза варьируют в широких пределах. В структуре сердечно-сосудистой смертности высока доля внезапной смерти. На фоне увеличения выживаемости при острых ССЗ за счет внедрения высокотехнологичных методов лечения увеличивается распространенность хронических форм ИБС. В настоящее время в РФ она составляет 10–12% [13]. Летальность при ИМ в среднем по стране – 15,5%, у выживших сохраняется высокий риск повторной сердечно-сосудистой катастрофы [14]. Ежегодно в РФ переносят МИ более 450 тыс. человек. Смертность от МИ в РФ – одна из самых высоких в мире (305 на 100 тыс. населения в 2006 г.). По данным Национального регистра инсульта 80% пациентов, перенесших МИ, не возвращаются к прежней работе, каждому третьему требуется посторонняя помощь. На долю МИ приходится 24% всех потерь трудоспособности населения страны. Отмечается тенденция к «омоложению» ИМ и МИ: увеличивается их распространенность у лиц трудоспособного возраста. ФР развития заболеваний атеросклеротического происхождения являются в целом общими, в то же время, имеются определенные отличия, в зависимости от локализации атеросклеротического поражения. Так, курение играет большую роль в развитии периферического атеросклероза, а АГ – большую роль в развитии МИ, чем в развитии ИБС. Контроль ФР даже у больных ССЗ остается неадекватным. Об этом свидетельствуют результаты крупного (13935 больных) международного исследования EUROASPIRE III, в котором в числе 22 европейских стран принимала участие Россия: даже у больных ИБС, перенесших ИМ и другие острые коронарные события, вмешательства по реваскуляризации миокарда, не достигается надлежащего контроля уровня холестерина, глюкозы, физической активности, артериального давления (АД). У нас в стра-

не наиболее неблагоприятная ситуация отмечается в отношении контроля дислипидемии, психологического состояния больных (самая высокая частота выявления тревоги и депрессии среди европейских стран), качества жизни больных и участия в программах реабилитации [15].

Своевременное и активное лечение больных с факторами риска и клинически выраженными заболеваниями сердечно-сосудистой системы относится к числу приоритетных задач современной медицины. Эта терапия с учетом многофакторности происхождения ССЗ состоит, как правило, из нескольких компонентов. Наряду с контролем АГ коррекция нарушений липидного обмена стала одним из стратегических направлений [16–17].

Статины в коррекции факторов риска

Препаратами первой линии в лечении дислипидемии у пациентов с факторами риска развития ССЗ, связанных с атеросклерозом, безусловно, являются статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы). Главной целью применения статинов у всех больных является замедление прогрессирования атеросклероза, что, в свою очередь, снижает риск развития осложнений и улучшает прогноз. В настоящее время препараты этого класса получают миллионы пациентов с целью вторичной и первичной профилактики.

За прошедшие десять лет в рандомизированных клинических исследованиях (4S, CARE, LIPID, HPS, ASCOT-LLA) показано, что регулярный прием статинов в течение 5–6 лет уменьшает число повторных осложнений ишемической болезни сердца (ИБС), острого инфаркта миокарда (ИМ), нестабильной стенокардии и смертельных исходов на 25–40%, ишемических инсультов – на 25–30% [18–22]. Эти впечатляющие достижения ассоциируются со снижением общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 25–30% и 30–35%, соответственно.

Важность активного назначения статинов, класса наиболее изученных липидмодифицирующих препаратов, при часто сопутствующих АГ высокой гиперлипидемии, СД, МИ, различных формах ИБС неоспоримо доказана в таких крупных исследованиях, как HPS [21], PROSPER [23], SPARCL [24], CARDS [25] и др. Безусловно, главная задача применения статинов у всех больных – снизить риск развития осложнений и улучшить прогноз через замедление прогрессирования атеросклероза.

Уровень ХС ЛПНП является основной мишенью терапии дислипидемий, поскольку в наибольшей степени среди других липидных параметров показал тесную связь с эффектами лечения во всех проведенных исследованиях. Целевые уровни ХС ЛПНП зависят от 10-летнего риска смерти от ССЗ (табл. 1). Повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), уменьшение концентрации триглицеридов

Таблица 1. Целевые значения уровня ЛПНП при проведении лечения [по 41]

10-летний риск смерти от ССЗ	Характеристика пациентов группы риска	Целевой уровень холестерина ЛПНП
ОЧЕНЬ ВЫСОКИЙ	Наличие ССЗ, СД 1 или 2 типа с поражением органов-мишеней, умеренная и выраженная хроническая болезнь почек или оценка по шкале SCORE $\geq 10\%$	$<1,8$ ммоль/л (70 мг/дл) и/или снижение исходного уровня на $\geq 50\%$ при невозможности достижения целевого значения
ВЫСОКИЙ	Выраженное проявление одного из факторов риска*, оценка по шкале SCORE $5\% \leq \text{риск} < 10\%$	$<2,5$ ммоль/л (100 мг/дл)
УМЕРЕННЫЙ	Оценка по шкале SCORE $1 \leq \text{риск} < 5\%$	$<3,0$ ммоль/л (115 мг/дл)

*АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.; общий холестерин ≥ 8 ммоль/л (320 ммоль/л); холестерин ЛПНП ≥ 6 ммоль/л (240 мг/мл)

Таблица 2. Процент снижения ЛПНП, который требуется для достижения целевого уровня [по 41]

Х-ЛПНП до лечения		Процент снижения Х-ЛПНП для достижения целевого уровня		
ммоль/л	мг/дл	$<1,8$ ммоль/л (70 мг/дл)	$<2,5$ ммоль/л (100 мг/дл)	<3 ммоль/л (115 мг/дл)
$>6,2$	>240	>70	>60	>55
5,2–6,2	200–240	65–70	50–60	40–55
4,4–5,2	170–200	60–65	40–50	30–45
3,9–4,4	150–170	55–60	35–40	25–30
3,4–3,9	130–150	45–55	25–35	10–25
2,9–3,4	110–130	35–45	10–25	<10
2,3–2,9	90–110	22–35	<10	–
1,8–2,3	70–90	<22	–	–

Таблица 3. Снижение ЛПНП (в %) при применении различных статинов (по данным исследования STELLAR [по 27])

Статин	Суточная доза, мг			
	10	20	40	80
Розувастатин, %	45,8	52,4	55	–
Аторвастатин, %	36,8	42,6	47,8	51,1
Симвастатин, %	28,3	35	38,8	45,8
Правастатин, %	20,1	24,4	29,7	–

(рекомендуемый уровень $<1,7$ ммоль/л или <150 мг/дл), а также снижение уровня С-реактивного белка, нелипидного (воспалительного) маркера атеросклероза, остаются дополнительными целями терапии.

Результаты лечения статинами зависят от их способности снижать уровень ХС ЛПНП; таким образом, выбор используемого препарата зависит от того, насколько необходимо снизить уровень ХС ЛПНП для достижения целевого значения. Подсчет в процентах степени снижения уровня ХС ЛПНП, необходимого для достижения целевого значения, представлен в табл. 2.

Розувастатин в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

В рандомизированном открытом мультицентровом исследовании SOLAR, включавшем 1632 пациента, была проанализирована эффективность терапии 3

статидами: розувастатином, аторвастатином и симвастатином. Спустя 12 нед 76% пациентов, принимавших розувастатин, достигли целевого уровня ХС ЛПНП по сравнению с 58% и 53% пациентов, получавших аторвастатин и симвастатин, соответственно. Побочные эффекты встречались с одинаковой частотой во всех группах, и только 3% всех пациентов прекратили лечение из-за побочных явлений [27].

В открытом сравнительном исследовании STELLAR изучалась гиполипидемическая эффективность розувастатина в дозах 10, 20, 40 или 80 мг/сут по сравнению с аторвастатином – 10, 20, 40 или 80 мг/сут, симвастатином – 10, 20, 40 или 80 мг/сут и правастатином – 10, 20 или 40 мг/сут у пациентов с гиперхолестеринемией [28]. В результате наблюдения за 2431 пациентом в течение 6 нед было установлено, что розувастатин (в дозе 10–40 мг) снижает уровень ХС ЛПНП на 8,2% больше, чем аторвастатин (10–80 мг), на 26% – по сравнению с правастатином (10–40 мг), и на 12–18% – по сравнению с симвастатином (10–80 мг). Одновременно было отмечено, что розувастатин в стартовой дозе 10 мг эффективнее снижает уровень ХС ЛПНП, чем правастатин в дозе 40 мг, симвастатин в дозе 80 мг. Так же было показано, что розувастатин в суточной дозе 20 мг эффективнее снижает уровень ХС ЛПНП, чем аторвастатин, симвастатин и правастатин в максимальных дозах (табл. 3).

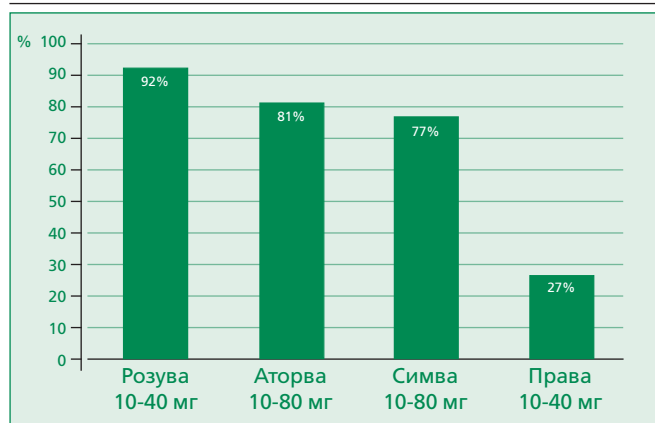


Рисунок 1. Количество больных (%), достигших целевых уровней ХС ЛПНП, при лечении различными статинами в исследовании STELLAR (все различия по сравнению с розувастатином высоко достоверны) [по 27]

Розувастатин позволяет достичь целевого уровня ХС ЛПНП у наибольшего количества больных, в том числе по сравнению с аторвастатином (рис. 1).

Столь положительные результаты позволили предположить, что назначение розувастатина уменьшает необходимость титрации дозы и повышает уверенность в успехе терапии уже при приеме начальной дозы, а это, в свою очередь, повышает приверженность больного терапии, уменьшает количество контрольных анализов липидного профиля и необходимость повторных обращений к врачу.

В этом же исследовании были получены данные, что при терапии розувастатином отмечается повышение уровня ХС ЛПВП на 7,6–9,6% по сравнению с исходным уровнем ХС ЛПВП, превосходя показатели при терапии аторвастатином (увеличение на 5,7–2,0% по сравнению с исходным уровнем), симвастатином (на 5,2–6,8%) и правастатином (на 3,2–5,5%) [28].

Мета-анализ 164 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых 24000 пациентов получали статины, а 14000 — плацебо, показал, что по эффективности снижения ХС ЛПНП статины распределяются следующим образом в порядке убывания:

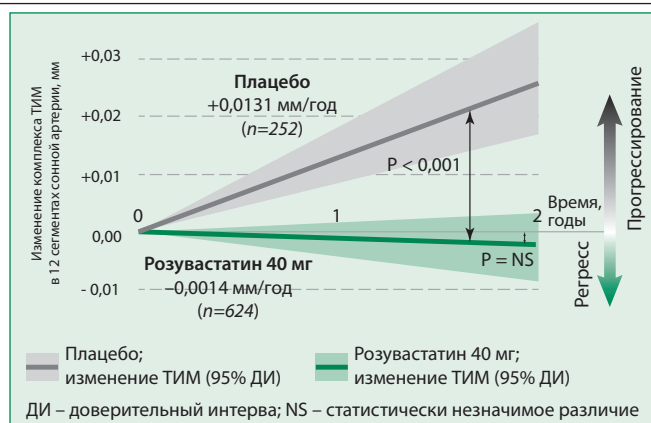


Рисунок 2. Исследование METEOR: изменение максимальной толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [42]

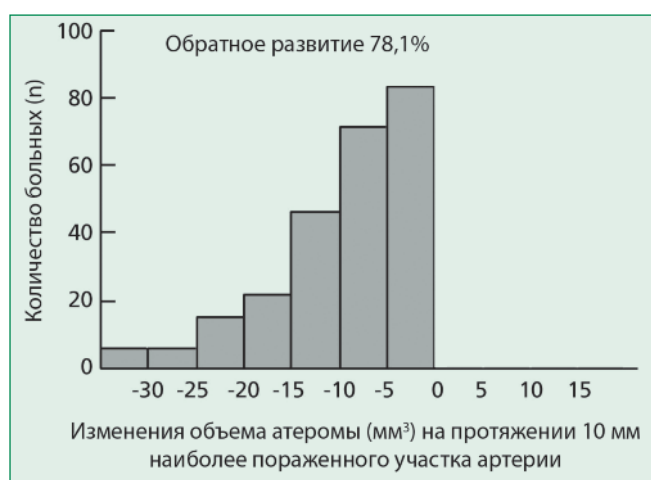


Рисунок 3. Исследование ASTEROID: распределение больных (n) в зависимости от степени уменьшения (мм³) объема атеромы [по 40]

вания: розувастатин – аторвастатин – симвастатин – ловастатин – правастатин – флувастатин (табл. 4) [29].

Абсолютное снижение ХС ЛПНП (в ммоль/л) оказалось более выраженным у лиц с более высоким уровнем ХС ЛПНП перед лечением, тогда как процентное снижение было независимым от исходной концентрации Х-ЛПНП. Снижение уровней ОХ и ХС ЛПНП высоко коррелировали между собой ($r=0,83$).

Таблица 4. Снижение уровня ХС ЛПНП в зависимости от статина и его дозы [по 28]

Статины	Доза, мг/день									
	5		10		20		40		80	
	Δммоль/л	Δ%	Δммоль/л	Δ%	Δммоль/л	Δ%	Δммоль/л	Δ%	Δммоль/л	Δ%
Розувастатин	1,64	38	2,08	43	2,32	48	2,56	53	2,80	58
Аторвастатин	1,51	31	1,79	37	2,07	43	2,36	49	2,64	56
Симвастатин	1,08	23	1,31	27	1,54	32	1,78	37	2,01	42
Ловастатин	—	—	1,02	21	1,40	29	1,77	37	2,15	45
Правастатин	0,73	15	0,95	20	1,17	24	1,38	29	1,60	33
Флувастатин	0,46	10	0,74	15	1,02	21	1,30	27	1,5	33

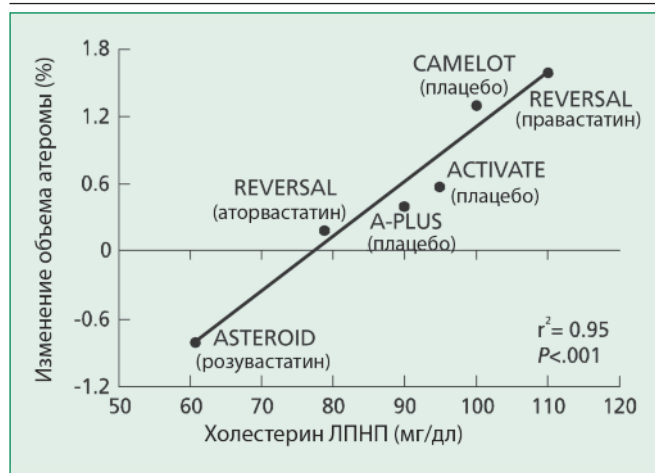


Рисунок 4. Уровень ХС ЛПНП и изменение (%) объема атеромы в различных клинических исследованиях. Длительность наблюдения была 24 мес в исследованиях ASTEROID, A-PLUS и CAMELOT и 18 мес — в REVERSAL и ACTIVATE [40]

Эффекты розувастатина на ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и триглицериды хорошо изучены в многочисленных исследованиях в рамках программы GALAXY, поведившейся более чем в 55 странах более чем у 65000 больных [30]. Именно высокой двойной эффективностью в снижении ХС ЛПНП и повышении ХС ЛПВП объясняют уникальную способность розувастатина вызывать обратное развитие атеросклероза. Это было показано в ряде специальных исследований программы GALAXY: METEOR, ORION, COSMOS и ASTEROID. В исследовании METEOR по результатам ультразвукового измерения толщина комплекса интимы меди (ТИМ) сонных артерий увеличилась в группе плацебо и уменьшалась в группе больных, получавших розувастатин 40 мг/сут в течение 24 мес (рис. 2) [31]. По данным УЗИ, активное вмешательство замедляло прогрессирование максимальной CIMT. В группе розувастатина изменение ТИМ составило -0,0014 мм в год (95% ДИ от -0,0041 до 0,0014) против 0,0131 мм в год (95% ДИ 0,0087–0,0174) в группе плацебо ($p < 0,001$).

В исследовании ORION с помощью магнитно-резонансной томографии сонных артерий оценивали количество атеросклеротических бляшек за 2 года лечения розувастатином 5 и 40 мг/сут. Отметили уменьшение количества «опасных» бляшек в сонных артериях более чем на 40% [32].

В исследовании COSMOS 214 пациентов японской национальности, страдающих ИБС, получали розувастатин в средней дозе $16,9 \pm 5,3$ мг/сут (у пациентов азиатской расы розувастатин используется в половинной дозе) в течение 76 нед. Наряду со значительным снижением ХС ЛПНП (-39%) и повышением ХС ЛПВП (+20%) отмечено уменьшение объема атеросклеротической бляшки (-5%), выявленное при внутрисосу-

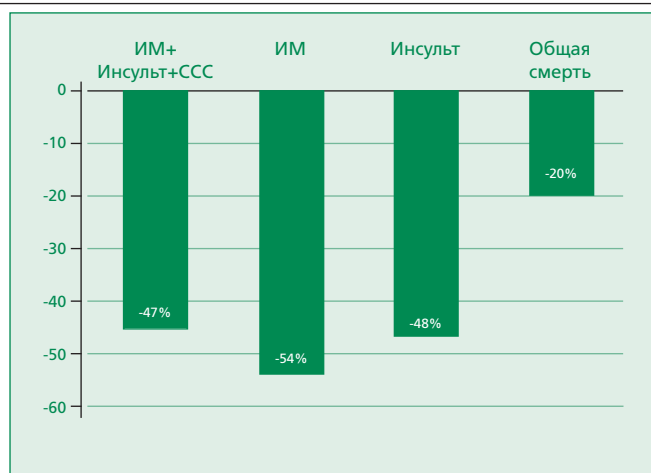


Рисунок 5. Исследование JUPITER: снижение относительного риска различных клинических исходов под влиянием розувастатина [43]

Все изменения высоко достоверны. ИМ — инфаркт миокарда, СССР — сердечно-сосудистая смертность

дистом ультразвуковым исследованием (ВСУЗИ) коронарных артерий [33].

В исследовании ASTEROID у 349 пациентов также с помощью ВСУЗИ коронарных артерий оценивали изменение объема атеросклеротической бляшки под влиянием 2-летнего лечения розувастатином в дозе 40 мг/сут. Лечение привело к снижению исходного уровня ХС ЛПНП на 53% и достижению его среднего уровня 1,6 ммоль/л, а ХС ЛПВП повысились почти на 14%. К концу наблюдения было зарегистрировано достоверное снижение объема атеромы в наиболее пораженных сегментах коронарных артерий. У 78% больных было продемонстрировано обратное развитие объема атеросклеротической бляшки (рис. 3) [34].

На сегодняшний день ни один другой статин, кроме розувастатина, не показал в многочисленных исследованиях (CAMELOT, REVERSAL, ACTIVATE и т.д.) способности «рассасывать» холестериновую бляшку в артерии (рис. 4). Только розувастатин, который имеет безусловное преимущество перед другими статинами в снижении ХС ЛПНП и повышении ХС ЛПВП, способен на данный эффект [34].

Таким образом, розувастатин — единственный статин, который доказал возможность обратного развития атеросклероза (исследование ASTEROID). Этот эффект возможен благодаря мощному двойному эффекту розувастатина на ХС ЛПНП и ХС ЛПВП [34].

В 2008 г. завершилось крупное плацебо-контролируемое клиническое исследование JUPITER, в котором изучалось влияние розувастатина на клинические исходы [35].

JUPITER — первое крупное исследование по первичной профилактике атеросклероза и его осложнений,

показавшее ранний (менее 2-х лет) достоверный эффект применения розувастатина в дозе 20 мг/сут у 8900 лиц с низким риском развития атеросклероза, имевших нормальный уровень ХС и повышенный уровень С-реактивного белка. По результатам этого исследования снижение количества сердечно-сосудистых событий составило 47% ($p < 0,00001$), общей смертности — 20% ($p = 0,02$) (рис. 5). Переносимость лечения была хорошей. В настоящее время статины почти не используются у пациентов с нормальным уровнем холестерина, однако значение исследования JUPITER открывает широкие перспективы для первичной профилактики ИБС и атеросклероза у лиц с нормальным уровнем ОХС и повышенным уровнем СРБ [35].

В настоящее время не вызывает сомнений, что уровни общего холестерина и ХС ЛПНП в значительной степени определяют риск развития сердечно-сосудистых осложнений, т.е., являются независимыми ФР ССЗ и смертности от них, что показано во множестве эпидемиологических проспективных исследований [36–41]. Атеросклероз лежит в основе большинства ССЗ, таких, как ИБС, МИ, заболевания периферических артерий. Следует отметить, что при сочетании повышенного уровня липидов и ССЗ риск осложнений существенно возрастает [42–44].

Заключение

В настоящее время необходимость назначения статинов у лиц с риском ССЗ не вызывает сомнений. Статины относятся к классу препаратов, с доказанным положительным влиянием на прогноз. К сожалению, в

России частота назначения статинов до сих пор невелика. Как было показано в эпидемиологической части исследования ОСКАР-2006, пациентам высокого риска в общей поликлинической практике статины назначают чуть $>5\%$, а целевых значений ХС ЛПНП достигают только 4,3% больных [45]. Столь удручающие показатели связаны, прежде всего, с экономическими причинами.

В Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрированы несколько препаратов розувастатина: оригинальный — Крестор (Astra-Zeneca, Германия), дженерики — Мертенил (Гедеон Рихтер, Венгрия) и Розулип (ОАО Фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия).

В 2009 г. было проведено рандомизированное слепое перекрестное исследование биоэквивалентности препарата Розулип оригинальному препарату Исследовательской лабораторией Algorithm Pharma Inc., Quebec, Canada (код исследования MC-0129, Algorithm Pharma Inc., Quebec, Canada, 2009). По результатам исследования был сделан вывод, что Розулип полностью биоэквивалентен оригинальному препарату по всем фармакокинетическим параметрам.

Таким образом, Розулип является бюджетным аналогом оригинального розувастатина (Крестора), и его можно рекомендовать для широкого применения для первичной и вторичной профилактики ССЗ.

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

Литература

1. The incidence of the population of Russia in 2007. Statistics. Moscow: Health Minister; 2008. Russian (Заболеемость населения России в 2007 году. Статистические материалы. М.: Минздравсоцразвития РФ; 2008).
2. Short-term economic indicators of the Russian Federation. Statistical Yearbook. Moscow: Goskomstat of Russia; 2008. Russian (Краткосрочные экономические показатели Российской Федерации. Статистический сборник. М.: Госкомстат России; 2008).
3. Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Epidemic of cardiovascular disease can be stopped strengthening prevention. *Profilakticheskaya Meditsina* 2009; 12(6): 3–7. Russian (Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. *Профилактическая Медицина* 2009; 12(6): 3–7).
4. Belenkov Yu.N., Oganov R.G., editors. Cardiology. National guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. Russian (Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., редакторы. Кардиология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007).
5. Yusuf S., Hawken S., Ounpu S., et al. on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438):937–52.
6. O'Donnell M., Xavier D., Liu L., Zhang H. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE Study): a case-control study. *Reference. Lancet* 2010; 376:112–123.
7. Strategy for the prevention and control of non-communicable diseases and injuries in the Russian Federation. Moscow: SSRC PM; 2008. Russian (Стратегия профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Российской Федерации. М.: ГНИЦ ПМ; 2008).
8. Rose G. The strategy of preventive medicine. Oxford: Oxford University Press; 1992.
9. 2008–2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Geneva: WHO; 2008.
10. Wood D., De Backer G., Faergeman O., et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19(10):1434–503.
11. De Backer G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K., et al. European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10(4):S1–S78.
12. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K., et al. European Atherosclerosis Society (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007 Sep; 14 Suppl 2:S1–113.
13. Oshchepkova E.V. Cardiovascular disease mortality of population in Russian Federation in 2001–2006 and ways of its lowering. *Kardiologiia* 2009; 49(2):67–72. Russian (Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению. *Кардиология* 2009; 49(2): 67–72).
14. Boytsov S.A., Dovgalevskiy P.Ya., Gridnev V.I. et al. Comparative analysis of the Russian and foreign registries of acute coronary syndrome. *Kardiologicheskii Vestnik* 2010; (1): 82–86. Russian (Бойцов С.А., Довгалецкий П.Я., Гринев В.И. и соавт. Сравнительный анализ данных Российского и зарубежных регистров острого коронарного синдрома. *Кардиологический Вестник* 2010; (1): 82–86).
15. Kotseva K., Wood D., De Backer G., et al. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17(5):530–40.
16. National guidelines for the 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).
17. National guidelines for the diagnosis and correction of lipid disorders for prevention and treatment of atherosclerosis. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2007; 6 (prilozhenie 3): 1–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2007; 6 (приложение 3): 1–26).

18. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
19. Saks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., et al. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
20. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–1357.
21. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
22. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., et al for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
23. Shepherd L., Blauw G.J., Murphy M.B., et al. PROSPER study group. PROspective study of pravastatin in the elderly at risk. Pravastatin in elderly individuals at risk vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
24. Amarenco P., Bogousslavsky J., Amarenco P. et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–59.
25. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
26. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
27. Insull W., Jr, Ghali J.K., Hassman D.R. et al. SOLAR Study Group Achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in high-risk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 543–550.
28. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A., et al., for the STELLAR Study Group. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 93: 152–160.
29. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2003; 236: 1423–1426.
30. Schuster H. The GALAXY Program: an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5(2): 177–93.
31. Crouse J.R. 3rd, Raichlen J.S., Riley W.A. et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297(12): 1344–53.
32. Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q. et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J* 2008; 155(3): 584.e1–8.
33. Nohara R. COSMOS (coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects) trial. *Nihon Rinsho* 2011; 69 Suppl 9: 341–4.
34. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., et al. Effect of very high-intensity statin therapy on progression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
35. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2195–207.
36. Low M.R., Wald N.J., Thomson S.G. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367–72.
37. Neaton J.D., Blackburn H., Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in Multiple risk factor intervention trial research group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490–500.
38. Anderson K.M., Castelli W.P., Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 1987; 257: 2176–80.
39. Simes R.J., Marschner I.C., Hunt D., et al. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Heart disease (LIPID) Trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explain by on-study lipid levels. *Circulation* 2002; 105: 1162–9.
40. Psaty B.M., Anderson M, Kronmal R.A., et al. The association between lipid levels and the risks of incident myocardial infarction, stroke, and total mortality: The Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1639–47.
41. Rosengren A, Hangman M, Wedel H, et al. Serum cholesterol and long-term prognosis in middle aged men with myocardial infarction and angina pectoris. A 16-year follow-up of the Primary Prevention Study in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1997; 381: 754–61.
42. Pederson T.R., Olsson A.G., Feagelman O., et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1452–60.
43. Abbott R.D., Wilson P.W., Kannel W.B., Castelli W.P. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol and myocardial infarction. The Framingham Study. *Atherosclerosis* 1988; 8: 207–11.
44. Assman G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl A): A2–11.
45. Shal'nova S.A., Deev A.D. Characteristics of high-risk patients. The results of epidemiological research and educational programs OSCAR. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2006; (5): 58–63. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; (5): 58–63).

Поступила: 16.08.2012

Принята в печать: 24.08.2012

МАГНИЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.Л. Трисветова*

Белорусский государственный медицинский университет.
Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83

Магний в клинической практике

Е.Л. Трисветова*

Белорусский государственный медицинский университет. Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83

Магний относится к макроэлементам, необходимым для нормальной жизнедеятельности организма. Дефицит магния, возникающий в результате влияния экзогенных и эндогенных факторов, диагностируют по клиническим проявлениям, напоминающим известные болезни. Коррекцию дефицита магния проводят препаратами магния. Исследования показывают эффективность оротата магния при многих сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: дефицит магния, клинические симптомы гипомagneмемии, оротат магния.

РФК 2012;8(4):545–553

Magnesium in clinical practice

E.L. Trisvetova*

Belarusian State Medical University. Dzerzhinsky pr. 83, Minsk, 220116, Republic of Belarus

Magnesium is a macronutrient that is needed for normal body functions. Magnesium deficiency resulting from the influence of exogenous and endogenous factors, is diagnosed by clinical manifestations, resembling the known disease. Magnesium deficiency corrected with the magnesium therapy. Studies show the effectiveness of magnesium orotate for many cardiovascular diseases.

Key words: magnesium deficiency, clinical symptoms of hypomagnesemia, magnesium orotate.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):545–553

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): trisvet-47@mail.ru

Введение

Элементный состав организма человека на 99% состоит из 12 основных химических элементов, среди которых магний занимает четвертое место после калия, кальция и натрия. Являясь необходимым макроэлементом для клеток и тканей, магний участвует во многих физиологических процессах, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность организма: в синтезе ферментов (субстрат АТФ, АДФ, креатинкиназы, гексокиназы и др.), прямой активации ферментов, регулировании функции клеточной мембраны (стабилизация клеточных мембран, клеточная адгезия, трансмембранный поток электролитов), антагонизме с кальцием (мышечное сокращение/расслабление, высвобождение нейромедиаторов, возбудимость специализированной проводящей системы сердца), в пластических процессах (синтез и катаболизм белка, обмен нуклеиновых кислот и липидов, митохондрий) [1,2]. Концентрация магния в организме снижается под влиянием различных факторов: условия жизни и питания, возраст, физические нагрузки, физиологические (беременность, лактация) и патологические состояния (заболевания внутренних органов — сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы, органов пищеварения, эндокринных желез; хронический алкоголизм). В связи с тем, что клинические проявления дефицита магния неспецифичны, возникают трудности диагностики и своевременности лечения. В практической

деятельности врачу важно распознавать состояния, вызывающие недостаток магния в организме, клинические симптомы магниевых дефицита и с целью профилактики и лечения проводить коррекцию препаратами, улучшающими состояние пациента.

Содержание магния в организме и его определение

Магний не синтезируется в организме человека, в виде иона Mg^{2+} он поступает с пищей, водой и солью. Сбалансированная диета содержит 300–700 мг магния в сутки, в случае обедненной магнием пищи всасывается до 70% поступающего иона, при обогащенной — 25%. После поступления в кровь всосавшегося в желудочно-кишечном тракте макроэлемента, соединения магния распределяются в организме не равномерно: около 60% депонируется в костях (в том числе обменная фракция — 30%, которая используется как резервная для стабилизации концентрации магния в сыворотке), около 20% — в скелетных мышцах, 19% — в других мягких тканях и менее 1% составляет внеклеточная фракция [3]. Внеклеточный магний непрерывно пополняется запасами из костной и мышечной ткани, в случае возникновения внутриклеточного дефицита 20–30% депонированного элемента немедленно перемещается в клетку. Уровень транспорта магния через клеточные мембраны колеблется в различных типах клеток: наиболее высокий определяют в сердце, печени и почках, мышцах нижних конечностей, эритроцитах, головном мозге. Концентрация внутриклеточного магния выше в быстро делящихся клетках, что свидетельствует о том, что клеточный транспорт магния связан с метаболической активностью клетки [4]. Магниевый ба-

Сведения об авторах:

Трисветова Евгения Леонидовна — д.м.н., профессор
2-й кафедры внутренних болезней БГМУ

Таблица. Наследственные заболевания, сопровождающиеся гипомagneмией и дефицитом магния

Наследственное заболевание	OMIM	Ген	Хромосома
Семейная гипомagneмизмия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом	603959	CLDN16	3q27–29
Семейная гипомagneмизмия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом и глазными симптомами	610036	CLDN19	1p34.2
Аутосомно-доминантная гипомagneмизмия с гипокальциурией	154020	FXYD2	11q23
Изолированная рецессивная гипомagneмизмия с нормокальциурией	NA	EGF	4q25
Гипомagneмизмия с вторичной гипокальциемией	602014	TRPM6	9q22
Мутация внеклеточных Ca^{2+} / Mg^{2+} чувствительных рецепторов	601199	CASR	3q13.3–q21
Синдром Gitelman	263800	SLC12A3	16q13
Аntenатальный синдром Bartter (тип I)	601678	SLC12A1	15q15–q21.1
Аntenатальный синдром Bartter (тип II)	241200	KCNJ1	11q24
Классический синдром Bartter (тип III)	607364	CLCNKB	1p36
Синдром Bartter с нейросенсорной тугоухостью (тип IV)	602522	BSND или CLCNKA + CLCNKB	1p31, 1p36

OMIM — каталог генов и генных болезней; CLDN — клаудин; EGF — эпидермальный фактор роста; NA — не известно; FXYD2 — регулятор ионного транспорта Na^+/K^+ -АТФ-азы; TRPM6 — транзиторные потенциальные рецепторы катионных каналов; CASR — кальций чувствительные рецепторы; SLC — натриево-хлоридный транспорт; KCNJ — АТФ-чувствительные K^+ -каналы; BSND — синдром Bartter с нейросенсорной тугоухостью; CLCNKA и CLCNKB — почечные натриево-хлоридные каналы

ланс в организме зависит от динамического взаимодействия между всасыванием в кишечнике, обменом с костной тканью и почечной экскрецией [3].

Диагностируют дефицит магния по клиническим симптомам и содержанию иона в биологических жидкостях. Нормальная концентрация магния составляет в сыворотке крови в возрасте 20–60 лет — 0,66–1,07 ммоль/л, в 60–90 лет — 0,70–0,99 ммоль/л; в эритроцитах — 1,65–2,65 ммоль/л; в суточной моче — 3–50 ммоль/л; в спинномозговой жидкости — 1,1–1,5 ммоль/л. Уровень магния в сыворотке крови 0,5–0,7 ммоль/л соответствует умеренной недостаточности, ниже 0,5 ммоль/л — выраженной недостаточности магния, гипомagneмизмии, угрожающей жизни пациента [5].

К доступным методам исследования относится определение содержания магния в лимфоцитах, макрофагах, тромбоцитах, конденсате выдыхаемого воздуха, в слюне, волосах, ногтях, зубах, скелетных мышцах. Разработаны функциональные пробы для оценки содержания магния в сыворотке крови — нагрузочная проба магнием, при выполнении которой оценивается уровень задержанного в организме в течение 24 часов иона магния после введения известной расчетной дозы. Вместе с тем, отмечают низкую чувствительность гипомagneмизмии в отражении истинного дефицита магния, поскольку отсутствует корреляция между сывороточным и внутриклеточным содержанием магния [6–8]. О дефиците магния свидетельствует снижение концентрации Mg^{2+} в эритроците менее 1,6 ммоль/л. В плазме крови концентрация ионов магния не высокая, и она редко изменяется под влиянием физиологических и патологических факторов, к тому же известна динамичность вымывания магния из депо в случае снижения концентрации внутриклеточного магния. В на-

стоящее время не существует доступных быстрых и точных тестов для оценки магниевых гомеостазов [1].

Первичные гипомagneмизмии

Диагностика недостатка магния в организме часто основывается на клинических симптомах, тем более что известны состояния и заболевания, при которых магниевый дефицит встречается часто. В популяции частота встречаемости дефицита магния достигает 46% [9]. По данным исследователей США риск развития гипомagneмизмии составляет 2% во всей популяции, 10–20% — у госпитализированных пациентов, 50–60% — у пациентов отделений интенсивной терапии, 30–80% — у алкоголиков, 25% — у пациентов с сахарным диабетом, а по клиническим симптомам определяется у 72% пациентов [9–11].

К причинам первичного дефицита магния и гипомagneмизмии относятся наследственные моно- и гетерогенные заболевания, для которых характерными являются нарушения всасывания в кишечнике, изменения транспорта, повышенное выведение, недостаточная абсорбция и реабсорбция в почечных канальцах магния, а также калия и других электролитов (табл.) [12–14].

Дефицит магния описывают среди причин развития наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) — гетерогенной группы заболеваний, обусловленных мутациями генов белков внеклеточного матрикса или генов белков, участвующих в морфогенезе соединительной ткани. По данным Кадуриной Т.И. и соавт. насчитывают более 250 синдромов и заболеваний с признаками ННСТ, в числе которых — моногенные заболевания, представленные синдромами с известными диагностическими критериями (синдром Марфана, Луис-Дитца, Элерса-Данло и др.) и синдромы

и фенотипы полигенного мультифакториального генеза — дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [15]. Согласно Российским национальным рекомендациям (2009), в группе ДСТ рассматривают часто встречающиеся состояния: синдром пролапса митрального клапана (ПМК), синдром гипермобильности суставов, марфаноподобный фенотип, марфаноподобную внешность, элерсоподобный фенотип, смешанный фенотип [16]. Участие магния в синтезе и катаболизме соединительной ткани в случае дефицита иона приводит к созреванию неполноценного коллагена, утрачивающего свойства нормальных волокон.

Вторичные гипомagneмии

Вторичный дефицит магния развивается в результате одной, либо сочетания нескольких причин: снижение потребления магния, перераспределение иона в организме, снижение всасывания в кишечнике, повышенное выделение магния через желудочно-кишечный тракт и/или моче-выделительную систему.

К снижению потребления магния приводят: несбалансированная диета — потребление пищи, обедненной магнием; хронический алкоголизм; физиологические условия, требующие повышенных затрат иона (высокая физическая активность, период роста, стресс, беременность и лактация у женщин, реконвалесценция, пожилой и старческий возраст) [17].

Перераспределение магния в организме под влиянием различных факторов, вызванных гиперкатехоламинемией, гипоинсулинемией, некрозом, воспалением и др., наблюдают в случае перемещения магния из костного депо или внеклеточной жидкости внутриклеточно, при метаболическом ацидозе, паратиреоидэктомии, острых заболеваниях с некрозом ткани (острый инфаркт миокарда, острый панкреатит), диффузной остеобластоме, при хирургических вмешательствах на сердце, застойной сердечной недостаточности, сахарном диабете [18, 19].

Дефицит магния появляется в случае нарушения всасывания в толстом кишечнике или повышенного выделения ионов магния через желудочно-кишечный тракт при синдроме мальабсорбции (целиакия, спру, диарея), болезни Крона, неспецифическом язвенном колите, болезни Уиппла, радиационном поражении кишечника, при других хронических заболеваниях кишечника, после резекции кишечника, новообразованиях, злоупотреблении слабительными средствами. Степень снижения концентрации магния в тканях коррелирует со степенью тяжести диареи [20].

Нарушения канальцевой реабсорбции магния при приобретенных заболеваниях почек являются распространенным фактором дефицита иона в организме человека. Тубулопатии, пиелонефрит, гломерулонефрит, трансплантация почек, хроническая или острая почеч-

ная недостаточность в фазе полиурии, длительная внутривенная инфузия жидкости, приводящая к снижению реабсорбции натрия, могут привести к дефициту магния [21, 22].

При заболеваниях эндокринной системы — гипертиреозе, гиперпаратиреозе, первичном гиперальдостеронизме, сахарном диабете определяют магниевый дефицит. Паратиреоидный гормон участвует в стабилизации содержания магния в крови по механизму обратной связи: при умеренной гипомagneмии увеличивается продукция паратиреоидного гормона, в связи с этим усиливается канальцевая реабсорбция и снижается экскреция магния почками. Однако в результате гиперкальциемии снижается канальцевая реабсорбция магния и развивается магниевый дефицит [23]. Подобный механизм описывают при гиперкальциемии, обусловленной неопластическими процессами.

Дефицит магния определяют у 25–39% пациентов с сахарным диабетом I и II типа. К нарушениям магниевого гомеостаза приводят осмотические почечные потери иона в связи с глюкозурией, пониженное всасывание магния в кишечнике, а также перераспределение магния в клетки из депо и плазмы из-за недостатка внутриклеточного магния в связи с дефицитом инсулина [24–26].

Лекарственные препараты как причина гипомagneмии

Применение лекарственных средств нередко приводит к нарушениям магниевого баланса в организме человека. Основным классом препаратов, вызывающих нарушения обмена магния являются диуретики, часто петлевые, влияющие на проксимальные отделы нефрона и повышающие экскрецию ионов калия и магния. Кратковременное использование тиазидных диуретиков, действующих на дистальные почечные канальцы, где всасывается менее 5% магния, не приводит к дефициту иона, вместе с тем при продолжительном использовании происходит существенное истощение депонированного магния из-за вторичного гиперальдостеронизма и увеличения нагрузки натрием и кальцием [1, 27].

Цитотоксическая терапия с применением цисплатина вызывает дозозависимое повреждение почек с нарушением экскреции магния почти у 100% пациентов. Гипомagneмия появляется через 3 нед после химиотерапии и сохраняется в течение нескольких месяцев, иногда в течение нескольких лет после завершения лечения [28, 29].

Антибиотики и некоторые противотуберкулезные препараты вызывают быстро нарастающую гипомagneмию. Аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин) у здоровых людей приводят к преходяще-

му увеличению экскреции магния. У пациентов пожилого возраста с коморбидным фоном в результате нефротоксического действия — накопления препарата в канальцевых и перитубулярных клетках и стойкого повреждения проксимальных канальцев, снижается скорость клубочковой фильтрации и появляются значительные экскреторные нарушения, обуславливающие дефицит магния [30]. Снижение абсорбции магния отмечают в результате образования труднорастворимых соединений, не всасывающихся в кишечнике, в случае приема магнийсодержащих продуктов или препаратов магния одновременно с фторхинолонами и тетрациклинами.

Теофиллин в высоких дозах приводит к увеличению экскреции магния, при длительном приеме терапевтических доз препаратов повышается риск развития гипомagneмии, а также появляются другие метаболические нарушения (гипокалиемия, гипонатриемия, гипофосфатемия, гипергликемия). Выявлена линейная зависимость между концентрацией теофиллина в плазме крови в диапазоне 5,5–110 мкмоль/л и выше и метаболическими нарушениями. Среди препаратов для лечения обструктивного синдрома — адреналин и β_2 -агонисты (сальбутамол) вызывают гипомagneмию [31, 32].

Группа лекарственных препаратов, применение которых вызывает дефицит магния в организме, достаточно обширна. Гипомagneмия развивается при длительном лечении сердечными гликозидами, эстрогенами, кофеинсодержащими препаратами (никотин, кокаин, морфин, героин, амфетамин), иммунодепрессантами (циклоsporин и такролимус), ингибиторами протонной помпы [33–35].

Проявления дефицита магния

Клинические проявления вторичных нарушений магниевого баланса зависят от темпов развития дефицита магния: при продолжительном течении первичного патологического процесса его симптомы длительное время могут маскировать признаки нарушений магниевого гомеостаза. Самые ранние проявления дефицита магния определяют со стороны нервно-мышечной системы и психической сферы. Отмечают мышечные подергивания, судороги, гиперрефлексию, тремор, атаксию или мышечную слабость. В результате повышения мышечного тонуса наблюдают ларингоспазм, бронхоспазм, рвоту, повышение тонуса матки. Нередко присоединяется астения, расстройства психики, проявляющиеся беспокойством, агрессивностью, страхами. Снижается устойчивость к стрессовым и инфекционным воздействиям [36].

Дефицит магния нередко диагностируют при синдроме хронической усталости, соматоформной вегетативной дисфункции, деменции, ипохондрическом и

депрессивном синдроме. Пациенты часто отмечают головокружение, головную боль по типу мигрени, парестезии, снижение концентрации внимания, дезориентацию.

К висцеральным проявлениям дефицита магния относят возникновение абдоминальной боли, спастических запоров, гиперкинетических поносов, раннее старение, возможно появление отеков.

Сердечно-сосудистые симптомы, характерные для нарушений магниевого баланса в организме, включают лабильность сосудистого тонуса, ангиоспазмы, регионарные нарушения кровообращения, аритмии сердца, увеличение длительности или дисперсии интервала QT, повышение агрегации тромбоцитов, ускорение развития атеросклероза [36, 37].

Недостаток магния в организме человека выявляют при многих сердечно-сосудистых заболеваниях. С дефицитом магния связывают дисфункцию эндотелия, характерную для заболеваний сердечно-сосудистой системы, и факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ): атеросклероз, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, стресс, курение [37–39].

Влияние магния на сосудистый тонус исследовано у населения биогеохимических регионов со сниженным содержанием химического элемента в природных источниках. Было показано, что распространенность АГ выше в этих регионах по сравнению с населением стран с нормальным содержанием магния в природных источниках [40]. У лиц с АГ из регионов с недостатком магния отмечена значительная задержка иона (20–33%) при выполнении нагрузочной пробы, свидетельствующая о недостатке магния в организме. Применение препаратов магния в течение 4 нед у больных с гипомagneмией и АГ сопровождалось снижением систолического и диастолического артериального давления (АД), а также секреции альдостерона. Неблагоприятные эффекты дефицита магния отмечают в виде повышения тонуса коронарных сосудов, а также повышения их чувствительности к вазоконстрикторным агентам: серотонину, ангиотензину, норадреналину, ацетилхолину [37, 40, 41].

Ионы магния регулируют баланс фракций липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов. Длительный дефицит магния в организме снижает антиоксидантную защиту и в условиях атерогенной диеты участвует в механизмах раннего развития атеросклероза. [38]. Поскольку магний является антагонистом кальция, в случае недостатка ионов магния повышается концентрация кальция. Нарушение кальциево-магниевого баланса в организме человека в сторону повышения содержания кальция способствует кальцификации сосудов [42].

Дефицит магния вызывает гемореологические нарушения с повышением риска тромбообразования. Магний действует как мягкий антикоагулянт, ингибируя плазменные факторы свертывания, снижает спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов. Торможение тромбообразования является дозозависимым, ингибирующее действие наблюдают в случае применения препаратов магния в эффективных клинических дозах. Установлено, что магний потенцирует дезагрегационные свойства ацетилсалициловой кислоты, трентала [40].

Низкий уровень магния в сыворотке крови отмечают при острых сосудистых событиях — мозговом инсульте, инфаркте миокарда. На фоне дефицита магния клинические проявления инфаркта миокарда имеют особенности: часто развиваются безболевые формы, своевременная диагностика которых и раннее оказание помощи вызывают трудности. Кроме того, дефицит магния приводит к снижению скорости расслабления мышечных волокон и кровотока в миокардиальных артериях, развиваются диастолическая дисфункция левого желудочка, ишемия миокарда и признаки кардиосклероза [37, 40].

Аритмии сердца возникают в первые часы и сутки от начала развития инфаркта миокарда, поскольку содержание внутриклеточного магния катастрофически снижается. Магний, являясь естественным антагонистом кальция, способствует фиксации калия в клетке, обеспечивает поляризацию клеточных мембран и контролирует нормальную деятельность кардиомиоцита на всех уровнях субклеточных структур. Наиболее типичными проявлениями аритмического синдрома при недостатке магния являются синусовая тахикардия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, монотормальная желудочковая тахикардия, а также желудочковая тахикардия типа «пируэт» [1, 36, 43, 44].

Синдром QT (врожденный и приобретенный) сопровождается пароксизмами желудочковой тахикардии типа «пируэт», синкопальными состояниями и внезапной сердечной смертью. Длительность интервала QT отображает процессы реполяризации и деполяризации в кардиомиоцитах, возникающие вследствие движения электролитов из внеклеточного пространства в клетку и обратно, контролируемое K^{+} -, Na^{+} - и Ca^{2+} -каналами сарколеммы, энергетическое обеспечение которых осуществляется Mg^{2+} -зависимой АТФ-азой. Применение препаратов магния в лечении лиц с удлинённым интервалом QT является патогенетической терапией, нормализующей интервал QT и предупреждающей возникновение аритмий [45].

Отмечено, что многие сосудистые осложнения сахарного диабета — диабетическая кардиомиопатия, ангиоспазм коронарных и мелких кардиальных сосудов, аритмии, повышение АД, ретинопатия и нефропатия, раннее развитие атеросклероза, протекают тяжелее у

лиц с низким уровнем магния в сыворотке крови [33].

При застойной сердечной недостаточности гипомagneзиемия возникает в результате активации ренин-ангиотензиноподостероновой и симпатoadреноловой систем, недостаточного поступления магния вследствие нарушения абсорбции в желудочно-кишечном тракте. Дефицит магния усугубляется на фоне применения препаратов для коррекции клинических проявлений (дигоксина и тиазидных и петлевых диуретиков), влияющих на реабсорбцию иона, а также на фоне появления отеков [36, 37].

Соматоформная вегетативная дисфункция, возникающая при недостатке магния, характеризуется многообразными клиническими симптомами и эмоциональными расстройствами в виде нарушений вегетативной регуляции внутренних органов, желез внутренней секреции, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, респираторной системы. Магний оказывает седативное и метаболическое действие, нормализует электрическую активность клеток центральной нервной системы и передачу импульсов в нейромышечных синапсах, угнетает вазомоторный центр и передачу нервного импульса в вегетативных ганглиях и адренергических синапсах, нормализует обменные процессы в ишемизированных тканях, а также электролитный баланс в кардиомиоцитах [1, 36]. Участвуя в обмене серотонина, магний оказывает влияние на серотонинергическую регуляцию сосудистого тонуса, нарушение которой приводит к появлению мигрени. Применение препаратов магния сопровождается снижением частоты и интенсивности приступов мигрени.

Коррекция дефицита магния

Для профилактики и лечения дефицита магния применяют магнийсодержащие препараты с учетом их фармакологических свойств. Известно четыре поколения препаратов, содержащих соли магния:

I поколение — неорганические соединения: окись магния, сернокислая магнезия, карбонат магния;

II поколение — органические соединения магния: лактат, цитрат, пидолат, оротат, аспаргинат;

III поколение — комплекс с биологическими лигандами экзогенного происхождения природного и растительного, животного происхождения: лактат магния в комплексе с пиридоксином, аминокислотами;

IV поколение — в комплексе с экзолигандами, полными аналогами эндогенных лигандов, в том числе, рекомбинантные формы, комплексы с нейропептидами, аминокислотами, ферментами, полисахаридами, липидами: Mg-креатининкиназа.

В зависимости от способа введения в организм неорганические соединения вызывают неодинаковые эффекты. Сульфат магния при парентеральном введении оказывает противосудорожное, сосудорасширяющее,

седативное, гипотензивное токолитическое действие. При приеме внутрь плохо всасывается (20% и менее), повышает осмотическое давление в желудочно-кишечном тракте, вызывает задержку жидкости и ее пропотевание в просвет кишечника, стимулирует перистальтику. К тому же сульфат магния способствует выделению холецистокинина, усиливающего отделение желчи. Доказано, что первое поколение солей магния оказывает слабое влияние на метаболизм и проявляет нежелательные реакции в виде привкуса металла во рту, тошноты и рвоты, ограничивающих их применение [37].

Неорганические соли магния (оксид, карбонат, диоксид, фосфат) обладают антацидными свойствами и для коррекции дефицита магния не используются.

Разработка новых препаратов, предназначенных для нормализации магниевых гомеостаза, нашла клиническое подтверждение при успешном испытании органических солей магния. Препараты второго поколения - органические соли магния, отличаются высокой абсорбцией в желудочно-кишечном тракте: цитрат и аспаргинат — 30–37%, оротат и лактат — 38–40%, пидолат — 43%.

С профилактической целью препараты магния применяют лица группы риска развития дефицита магния: дети и подростки в период интенсивного роста; беременные и кормящие женщины; люди, занимающиеся интенсивным трудом; люди, часто испытывающие стрессовые ситуации; спортсмены; люди, соблюдающие диеты с несбалансированным содержанием макро- и микроэлементов; пожилые и старые люди, часто болеющие либо люди с хроническими заболеваниями органов пищеварения и эндокринной системы.

Широкое применение с целью профилактики и лечения дефицита магния получила органическая соль магния оротата — Магнерот® (Worwag Pharma GmbH & Co, KG, Германия). В препарате удачно сочетается магний и оротовая кислота, которая обладает самостоятельным метаболическим эффектом. Оротовая кислота стимулирует синтез нуклеиновых кислот, усиливает регенеративные процессы в тканях, оказывает общее стимулирующее действие на обмен веществ, увеличивает образование альбуминов в печени. Установлено кардиопротективное действие оротовой кислоты, проявляющееся в ускорении регенерации ишемизированного миокарда, повышении устойчивости к ишемии и выживаемости миокарда при инфаркте.

Применение оротата магния ускоряет положительную динамику при инфаркте миокарда, улучшает сократительную способность миокарда, снижая риск развития застойной сердечной недостаточности [46]. Оротат магния способствует фиксации Mg^{2+} в клетке, образованию соединения с АТФ и проявлению действия иона. С лечебной целью Магнерот® (500 мг/табл.) при-

нимают по 1,0 г 3 раза в сутки в течение 7 дней, затем — 0,5 г 2–3 раза в сутки в течение 4–6 нед.

Целесообразность применения Магнерота® при сердечно-сосудистых заболеваниях описана в Российских клинических исследованиях. У пациентов молодого возраста (18–35 лет) с АГ 1–2 степени низкого и среднего риска развития сердечно-сосудистых осложнений монотерапия оротатом магния в течение 24 нед по данным суточного мониторирования АД позволила достоверно снизить среднесуточное систолическое и диастолическое АД на $10,1 \pm 2,6$ и $4,8 \pm 1,7$ мм рт.ст. соответственно, в то же время в группе сравнения, не получавшей препарат, АД осталось без изменений [47].

Во второй группе исследованных пожилых людей (средний возраст $64,8 \pm 4,2$ года) с неэффективно леченной или нелеченной АГ 1–2 степени высокого и очень высокого риска добавление препарата Магнерот® к стандартной антигипертензивной терапии в течение 24 нед позволило достичь значимо более низких цифр систолического и диастолического АД по данным суточного мониторирования АД по сравнению с пациентами, рандомизированными по возрасту, длительности заболевания, антигипертензивной терапии, степени АГ и риска осложнений, не получавшими препарат магния [47]. Исследования, выполненные до начала лечения оротатом магния, показали достоверную отрицательную корреляционную взаимосвязь между концентрацией магния в эритроцитах и уровнем систолического ($r = -0,45$) и диастолического ($r = -0,38$) АД у пожилых пациентов с АГ [47].

Те же исследователи показали, что у пациентов ИБС с хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса лечение Магнеротом® в течение 12 мес на фоне стандартной терапии приводит к улучшению клинического состояния, снижению частоты ангинозных приступов, улучшению качества жизни, уменьшению дисперсии интервала QT, снижению частоты желудочковых экстрасистол и эпизодов бради-, тахикардии, повышению толерантности к физической нагрузке и уменьшению проявлений лево- и правожелудочковой сердечной недостаточности, достоверное снижение риска смерти [47].

Препараты магния как антиаритмические средства, сочетающие свойства I (мембраностабилизирующие) и IV класса (блокаторы кальциевых каналов) используются давно. Магний предотвращает потерю калия клеткой и уменьшает вариабельность длительности интервала QT, которая является прогностически неблагоприятным фактором развития фатальных аритмий. Концентрация магния в клетке зависит от содержания калия, при дефиците магния нередко определяют недостаток калия, усугубляющий нестабильность миокарда. К тому же магний подавляет симпатические влияния на

сердце, предотвращая тем самым повреждающее на миокард действие катехоламинов. Сульфат магния относится к средствам устранения желудочковой тахикардии типа «пируэт» («torsade des pointes»), наиболее часто встречающейся у пациентов с удлинённым интервалом QT [41, 48]. Канадские авторы выполнили мета-анализ исследований, посвящённых преимуществам внутривенного введения сульфата магния при приступе фибрилляции предсердий. Результаты мета-анализа показали, что эффективный контроль скорости (уменьшение частоты сердечных сокращений ниже 100 ударов в минуту) и/или нормального синусового ритма достигли 84% пациентов, получавших магний по сравнению с 53% получавших плацебо [49].

Профилактическое применение оротата магния в предоперационном периоде у лиц с патологией сердечно-сосудистой системы и урологическими заболеваниями оказывает значительный антиаритмический эффект в послеоперационном периоде. У пациентов (n=234) старше 40 лет с заболеваниями мочевого пузыря и сердечно-сосудистой системы с наджелудочковыми нарушениями ритма (наджелудочковая экстрасистолия >1000 в сутки по результатам суточного мониторирования ЭКГ) проведено дооперационное лечение препаратом Магнерот® (3,0 г в сутки в течение недели, затем 1,5 г в сутки в течение 5 нед). На 10 сутки послеоперационного периода нарушения ритма отмечали у 10% пациентов, а в группе лиц с наджелудочковой экстрасистолией в дооперационном периоде (<1000 в сутки), не получавших предварительную терапию препаратом магния, наджелудочковая экстрасистолия >1000 в сутки зарегистрирована у 94% пациентов. Таким образом, применение оротата магния у пациентов с урологическими заболеваниями с целью нормализации ритма в послеоперационном периоде у лиц с наджелудочковой экстрасистолией является целесообразным [50].

Дефицит магния обуславливает снижение чувствительности рецепторов клетки к инсулину и развитию инсулинорезистентности — патофизиологического механизма метаболического синдрома. Исследования А.М. Шиловой и соавт. содержания магния у лиц с метаболическим синдромом (средний возраст $52,7 \pm 4,2$ года, средний индекс массы тела $31,1 \pm 2,2$ кг/м²) показали, что в 40–50% случаев выявляется снижение внутриэритроцитарного магния. Наряду со снижением концентрации магния в эритроцитах на 26,8%, определялась выраженная инсулинорезистентность и компенсаторная гиперфункция поджелудочной железы (повышение концентрации иммунореактивного инсулина в 5 раз и С-пептида в 2 раза) по сравнению с больными без дефицита магния [51].

Комплексная терапия пациентов с метаболическими нарушениями включала препараты магния: в течение

2–3 дней внутривенные инфузии сульфата магния 10–12 г в сутки, а затем прием препарата Магнерот® 1,0 г 3 раза в сутки per os на протяжении 8 нед. На фоне лечения наблюдали возрастание концентрации иона магния в эритроцитах (на 35,9%), снижение инсулинорезистентности (иммунореактивного инсулина на 55%), улучшение углеводного обмена (снижение уровня HbA1c на 6,9%). Отметили улучшение показателей липидного обмена: снижение уровня общего холестерина, триглицеридов, повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, уменьшение индекса атерогенности. Авторы выявили улучшение агрегационных свойств крови и увеличение электрофоретической подвижности эритроцитов после 8 нед терапии, включающей препараты магния [51].

Таким образом, у больных с метаболическим синдромом с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений применение оротата магния в комплексной терапии обуславливает снижение инсулинорезистентности, улучшение гликемического, липидного профиля, а также реологических свойств крови [51].

Обоснованием патогенетической терапии препаратами магния пациентов с ДСТ является установление дефицита макроэлемента при многих синдромах и фенотипах. В настоящее время накоплен обширный клинический опыт по эффективному лечению синдрома ПМК препаратом Магнерот®.

Опубликованы результаты пятнадцатилетнего наблюдения за 31 пациентом с ПМК с выраженными диспластическими изменениями в начале наблюдения, получавшими оротат магния в дозе 1500 мг в сутки (98,4 мг элементарного Mg) в течение 3 мес ежегодно (2 курса в год). Клиническую картину оценивали по динамике выраженности 4 основных синдромов: вегетативной дистонии, сосудистых нарушений, геморрагического синдрома, психопатологических расстройств и их совокупности. Мониторировали эхокардиографические изменения, представленные в начале исследования в виде ПМК 1 степени у 80,7% пациентов, 2 степени — у 19,3%; митральной регургитации 1 степени — у 25,8%, 2 степени — у 6,5%, миксоматозной дегенерации — у 32,2%. Исследовали фенотип, показатели вариабельности суточного АД, ЭКГ, ритма сердца, оценивали качество жизни [52].

Результаты исследования свидетельствовали о высокой эффективности оротата магния у лиц с ПМК при длительном регулярном приеме. Под влиянием препарата уменьшились проявления всех синдромов, снизилась частота клинических симптомов, улучшилось общее состояние пациентов, изменились эхокардиографические показатели: уменьшилась глубина пролабирания створок митрального клапана ($3,4 \pm 0,1$ против $4,7 \pm 0,1$ мм), частота и степень митральной ре-

гургитации (1 степень — 16,1%; 2 степень — 0%), частота миксоматозной дегенерации створок (19,4%), размеры левого предсердия ($2,9 \pm 0,1$ против $3,1 \pm 0,1$) улучшилась диастолическая функция миокарда левого желудочка. Исследователи отметили нормализацию сосудистого тонуса на фоне лечения оротатом магния: отсутствовали эпизоды АГ и нарушения суточного профиля АД, повысился тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и снизилась активность симпатического отдела, снизилась частота эпизодов тахикардии, наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии, синдрома ранней реполяризации. По совокупности признаков исследователи отметили эффективность длительного регулярного применения препарата Магнерот® у 67,7% пациентов [52].

Универсальность препарата Магнерота® обуславливает клиническое улучшение при многих синдромах, характерных для лиц с ДСТ. Эффективность лечения оротатом магния в дозе 3,0 г в сутки наблюдали в течение 6 мес у пациентов молодого возраста с ПМК геморрагическим и сосудистым синдромом. Результаты исследования показали достоверное уменьшение клинических проявлений тяжести синдромов по сравнению с пациентами, не получавшими препарат магния, клинически значимая эффективность лечения составила 72,1% [53].

Пак Л.С. обследовала 290 человек с ПМК, в том числе 60 (21%) с бессимптомным течением заболевания. Исследования включали оценку фенотипа, мониторинг ЭКГ и АД, анализ вариабельности ритма сердца, ультразвуковое исследование сердца, определение качества жизни до и через 6 мес после лечения препаратом Магнерот®. У 11 больных в динамике определяли содержание магния в волосах. У 8 больных с ПМК в динамике было изучено строение кожи внутренней поверхности верхней трети бедра [54].

Эффективность терапии магнийсодержащим препаратом оценивали при уменьшении тяжести синдромов (в баллах) на 50% и более от исходного уровня. Клинически значимая эффективность терапии сосудистых нарушений отмечена у 72,1%, вегетативных нарушений — у 65,1%, геморрагических нарушений — у 81,4%, психопатологических расстройств — у 51,2% пациентов. Автором отмечено на фоне терапии препаратом

магния урежение сердечного ритма при синусовой тахикардии, снижение частоты над- и желудочковых экстрасистол, уменьшение продолжительности интервала QT. Влияние терапии Магнеротом® на профиль АД проявлялось в нормализации уровня систолического и диастолического АД, уменьшении количества пациентов с нарушением циркадного ритма АД [54].

В результате лечения уменьшилась глубина пролабирования створок митрального клапана, степень митральной регургитации и размеры левого предсердия. Концентрация магния в волосах нормализовалась у 62,5% человек со сниженным содержанием электролита и не изменилась у больных с его нормальным содержанием до начала лечения.

Морфологические признаки в коже при ДСТ (изменения экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани, уменьшение содержания РНК в цитоплазме фибробластов дермы, периваскулярная лимфо-гистиоцитарная инфильтрация при васкулите мелких сосудов, нарушения сосудистой проницаемости, дистрофические изменения дермы и изменения биосинтетической активности фибробластов) уменьшились после терапии препаратом магния. Таким образом, длительное применение оротата магния нормализует выработку фибробластами, вероятно, с участием гистамина и гепарина, полноценных волокнистых структур соединительной ткани у пациентов с ПМК [54].

Заключение

Уникальность магния, участвующего в регуляции энергетического, пластического, электролитного обмена в организме человека, приводит при его дефиците к разнообразным клиническим проявлениям, распознавание которых вызывает трудности при физиологических и патологических состояниях. Результаты проведенных исследований доказали необходимость применения препаратов магния с целью профилактики и лечения при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, синдромах ДСТ, руководствуясь преимущественно клиническими признаками дефицита макроэлемента.

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

Сердцу нужна любовь и **МАГНЕРОТ®**



PHARMA

www.woerwagpharma.ru

Защищает Ваше сердце

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

Литература

- Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders. Clin Biochem Rev 2003;24 (2):47–66.
- Saris N.E., Mervaala E., Karppanen H., Khawaja J.A., Lewenstam A. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects. Clin Chim Acta 2000;294:1–26.
- Ryan M.F., Barbour H. Magnesium measurement in routine clinical practice. Ann Clin Biochem 1998;35:449–459.
- Rude R.K. Magnesium metabolism and deficiency. Endocrinol Metab Clin North Am 1993;22: 377–395.
- Wu A. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests. 4th Ed. St. Louis, MO: Saunders Elsevier; 2006
- Bardicef M., Bardicef O., Sorokin Y., et al. Extracellular and intra-cellular magnesium depletion in pregnancy and gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1995;172:1009–1013.
- Gonzalez-Revalderia J., Garcia-Bermejo S., Menchen-Herreros A., Fernandez-Rodriguez E. Biological variation of Zn, Cu, and Mg in serum of healthy subjects. Clin Chem 1990;36:2140–2141.
- Whang R., Oei T.O., Aikawa J.K., et al. Predictors of clinical hypomagnesemia. Hypokalemia, hypophosphatemia, hyponatremia, and hypocalcemia. Arch Intern Med 1984;4: 794–1796.
- Fox C., Ramsomair D., Carter C. Magnesium: its proven and potential clinical significance. South Med J 2001;94:1195–1201.
- Wong E.T., Rude R.K., Singer F.R., Shaw S.T. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalised patients. Am J Clin Pathol 1983;79:348–355.
- Hayes J.P., Ryan M.F., Brazil N. et al. Serum hypomagnesaemia in an elderly day-hospital population. Ir Med J 1989;82:117–121.
- Naderi A.S.A., Reilly R. F. Jr. Hereditary etiologies of hypomagnesemia. Nature Clinical Practice Nephrology 2008;4:80–89.
- Konrad M., Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. J Am Soc Nephrol 2003;14:249–260.
- Schlingmann K.P., Konrad M., Seyberth H.W. Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis. Pediatr Nephrol 2004;19:13–25.
- Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2009. Russian (Кадурина Т.И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2009).
- National guidelines for hereditary disorders of connective tissue. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika 2009; 8(6) suppl 5: 1–24. Russian (Национальные рекомендации по наследственным нарушениям соединительной ткани. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6) Приложение 5: 1–24).
- Fawcett W.J., Haxby E.J., Male D.A. Magnesium: physiology and pharmacology. Br J Anaesth 1999;83:302–320.
- Ryzen E., Rude R.K. Low intracellular magnesium in patients with acute pancreatitis and hypocalcemia. West J Med 1990;152:145–148.
- Satur C.M., Stubington S.R., Jennings A., et al. Magnesium flux during and after open heart operations in children. Ann Thorac Surg 1995;59:921–927.
- al-Ghamdi S.M., Cameron E.C., Sutton R.A. Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. Am J Kidney Dis 1994;24:737–752.
- Torralba A., Portoles J., Perez A.J., Barrientos A. Hypomagnesemic hypocalcemia in chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1993;21:167–171.
- Tattersall J.E., Dick C., Doyle S., et al. Alkalosis and hypomagnesaemia: unwanted effects of a low-calcium CAPD solution. Nephrol Dial Transplant 1995;10:258–262.
- Elin R.J., Hosseini J.M., Fitzpatrick L., et al. Blood magnesium status of patients with parathyroid disease. Magnes Tr Ele 1990;9:119–123.
- Chaudhary D.P., Sharma R., Bansal D.D. Implications of magnesium deficiency in type 2 diabetes: a review. Biol Trace Elem Res 2010;134(2):119–29.
- Tosiello L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus. Arch Intern Med 1996;156:1143–1148.
- de Valk V.H. Magnesium in diabetes mellitus. Neth J Med 1999;54:139–146.
- Dorup I. Magnesium and potassium deficiency. Its diagnosis, occurrence and treatment in diuretic therapy and its consequences for growth, protein synthesis and growth factors. Acta Physiol Scand Suppl 1994;618:1–55.
- Markmann M., Rothman R., Reichman B., et al. Persistent hypomagnesemia following cisplatin chemotherapy in patients with ovarian cancer. J Cancer Res Clin Oncol 1991;117:89–90.
- Koch N.P., Hadj-Aissa A., Schell M., et al. Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma. Pediatr Nephro 1998;12:572–575.
- Elliott C., Newman N., Madan A. Gentamicin effects on urinary electrolyte excretion in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther 2000;67:16–21.
- Knutsen R., Bohmer T., Falch J. Intravenous theophylline-induced excretion of calcium, magnesium and sodium in patients with recurrent asthmatic attacks. Scand J Clin Lab Inves 1994;54:119–125.
- Haffner C.A., Kendall M.J. Metabolic effects of beta 2-agonists. J Clin Pharm Ther 1992;17:155–164.
- Nijenhuis T., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Downregulation of Ca²⁺ and Mg²⁺ transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. J Am Soc Nephrol 2004;15:549–557.
- Sheen E., Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. Digestive diseases and sciences 2011;56(4):931–950.
- Huang C.L., Kuo E. Mechanism of Hypokalemia in Magnesium Deficiency. J Am Soc Nephrol 2007;18(10):2649–2652.
- Fox C., Ramsomair D., Carter C. Magnesium: its proven and potential clinical significance. South Med J 2001;94:1195–1201.
- Nadler J.L., Rude R.K. Disorders of magnesium metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am 1995;24:623–641.
- Nozue T., Kobayashi A., Uemasu F., et al. Magnesium status, serum HDL cholesterol, and apolipoprotein A-1 levels. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995;20:316–318.
- Shechter M., Sharir M., Labrador M.J. et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. Circulation 2000;102:2353–2358.
- 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(3):480–490.
- Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental, and clinical evidences. Magnes Res 2005;18(4):275–284.
- Rutherford P.A., Thomas T.H., Wilkinson R. Increased erythrocyte sodium-lithium counter transport activity in essential hypertension is due to an increased affinity for extracellular sodium. Clin Sci 1990;79:365–369.
- 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.
- Viskin S. Torsades de Pointes. Curr Treat Options Cardiovasc Med 1999;1(2):187–195.
- Viskin S., Fish R. Prevention of ventricular arrhythmias in the congenital long QT syndrome. Curr Cardiol Rep 2000;2(6):492–497.
- Tosiello L. Hypomagnesemia and diabetes mellitus. Arch Intern Med 1996;156:1143–1148.
- Zabelina V.D. Magnesium and magnesium-containing drugs. With magnesium for life. Consilium-provisorum 2003;3(5): 27–30. Russian (Забелина В.Д. Магний и магниесодержащие препараты. С магнием по жизни. Consilium-provisorum 2003;3(5): 27–30).
- Stepura O.B., Ostroumova O.D. Use of oral magnesium preparations for the treatment of cardiovascular diseases. Russkij Medicinskij Zhurnal 2010;3(18):109–112. Russian (Стенупа О.Б., Остроумова О.Д. Применение пероральных препаратов магния для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ 2010;3(18):109–112).
- Zehender M., Meinertz T., Faber T., et al. Antiarrhythmic effects of increasing the daily intake of magnesium and potassium in patients with frequent ventricular arrhythmias. J Am Coll Cardiol 1997;29:1028–1034.
- Davey M.J., Teubner D.A. Randomized controlled trial of magnesium sulfate in addition to usual care, for rate control in atrial fibrillation. Annals of Emergency Medicine 2005;45:347–353.
- Davidova C., Yarovoiy C. Preparations of magnesium in the treatment and prevention of supraventricular tachyarrhythmias in patients with urological profile. Vrach 2011;(9):44–49. Russian (Давыдова С., Яровой С. Препараты магния в лечении и профилактике суправентрикулярных тахикардий у больных урологического профиля. Врач 2011;(9):44–49).
- Chilov A.M., Galanova A.C., Griasnov D.A. et al. Metabolic syndrome and magnesium deficiency: characteristics of the course and treatment. Vrach 2008;(9):44–48. Russian (Шилов А.М., Галанова А.С., Грязнов Д.А. и др. Метаболический синдром и дефицит магния: особенности течения и лечения. Врач 2008;(9):44–48).
- Martinov A.I., Akatova E.V. The experience of fifteen years of preparations of magnesium in patients with mitral valve prolapse. Kardiologija 2011;(6):60–65. Russian (Мартынов А.И., Акатова Е.В. Опыт пятнадцатилетнего применения препаратов магния у больных с пролапсом митрального клапана. Кардиология 2011;(6):60–65).
- Martinov A.I., Akatova E.V., Nikolin O.P. The effectiveness of the drug "Magnerot®" syndrome with manifestations of vascular disorders, and hemorrhagic syndrome in patients with idiopathic mitral valve prolapse. Consilium medicum, CardioSomatika 2011; 1:13–17. Russian (Мартынов А.И., Акатова Е.В., Николин О.П. Эффективность применения препарата «Магнерот®» при проявлениях синдрома сосудистых нарушений и геморрагического синдрома у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана. CardioSomatika 2011; 1:13–17).
- Pak L.C. The value of magnesium in the pathogenesis and treatment of patients with mitral valve prolapse. Trudnyj pacient 2007;5(5): 13–6. Russian (Пак Л.С. Значение магния в патогенезе и лечении больных пролапсом митрального клапана. Трудный пациент 2007;5(5): 13–6).

Поступила: 09.08.2012

Принята в печать: 10.08.2012

ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ β_1 - АДРЕНОБЛОКАТОР ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ С ВАЗОДИЛАТИРУЮЩИМИ СВОЙСТВАМИ НЕБИВОЛОЛ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В.П. Лупанов*

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Высокоselectивный β_1 -адреноблокатор длительного действия с вазодилатирующими свойствами небиволол в лечении больных с хронической ишемической болезнью сердца

В.П. Лупанов*

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Обзор посвящен роли современного бета-адреноблокатора (БАБ) небиволола в комплексной терапии стабильной ишемической болезни сердца (ИБС). Рассмотрены механизмы, лежащие в основе антиишемического действия небиволола, особенности его применения у больных ИБС с различными сопутствующими заболеваниями. Сравняется действие препарата с таковым у других БАБ и других антиангинальных препаратов в плане уменьшения клинических проявлений стенокардии, улучшения качества жизни пациентов и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, ишемическая болезнь сердца, бета-адреноблокаторы, небиволол, механизм действия.

РФК 2012;8(4):554–560

High selective long-acting β_1 -blocker with a vasodilating effect nebivolol in patients with chronic ischemic heart disease

V.P. Lupanov*

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Review is devoted to the role of modern beta-blocker nebivolol in the treatment of stable ischemic heart disease (IHD). The mode of nebivolol anti-ischemic activity is considered, as well as its use particularities in IHD patients with different concomitant diseases. Nebivolol effects are compared with these of other beta-blockers and other antianginal drugs in terms of angina symptoms reduction, quality of life improvement and decrease in cardiovascular complications risk.

Key words: stable angina pectoris, ischemic heart disease, beta-blockers, nebivolol, mode of action.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):554–560

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

Бета-блокаторы при стабильной стенокардии напряжения

В настоящее время доказана высокая эффективность и безопасность бета-адреноблокаторов (БАБ) при всех формах ишемической болезни сердца (ИБС; стабильная и нестабильная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз), при артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН). БАБ широко используют при лечении стенокардии, т.к. они способны уменьшать адренергическое влияние на сердце, благодаря чему снижаются частота сердечных сокращений (ЧСС), систолическое АД, реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку и эмоциональный стресс. Это, в свою очередь, приводит к снижению потребления кислорода миокардом и устраняет дисбаланс между его потребностью и доставкой к ишемизированной зоне. БАБ являются эффективными антиангинальными средствами, которые увеличивают толерантность к физической нагрузке (ФН), уменьшают частоту приступов стенокардии и потребность в короткодействующих нитратах.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стенокардии [1] БАБ относятся к I классу рекомендаций (польза и эффективность лечебного воздействия которых доказаны

и/или общепризнаны) и уровню доказательств A (основанных на результатах многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализе). Для симптоматической и противоишемической терапии, эффективного уменьшения симптомов стенокардии и ишемии миокарда рекомендуется начинать лечение с БАБ.

БАБ различаются: по селективности действия в отношении β_1 -адренорецепторов, расположенных в сердце; по наличию или отсутствию дополнительных свойств, в первую очередь – способности вызывать вазодилатацию; наличию или отсутствию собственной симпатомиметической активности; по продолжительности действия [2–4].

Показаниями к применению БАБ являются: стенокардия напряжения, стенокардия при сопутствующей АГ, сопутствующая ИБС сердечная недостаточность, немая (безболевая) ишемия миокарда, ишемия миокарда при нарушениях ритма сердца [1,5,6]. При отсутствии прямых противопоказаний, БАБ назначают всем больным ИБС, особенно после инфаркта миокарда (ИМ), т.к. при этом снижается смертность от ИБС и частота повторных ИМ.

Основной целью терапии больного ИБС является улучшение отдаленного прогноза, что является одной из основных задач вторичной профилактики [7–9]. БАБ – основные средства вторичной профилактики ИБС после перенесенного ИМ и хирургической реваскуляризации миокарда.

Сведения об авторе:

Лупанов Владимир Павлович — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела проблем атеросклероза ИКК им. А.Л. Мясникова РКНПК

Таблица. Фармакокинетические характеристики и дозы селективных БАБ [2,10,11]

Препарат	Биодоступность, %	Абсорбция, %	Связь с белками, %	Липофильность	Период полувыведения, ч	Доза, мг/Кратность приема, раз в день
Небиволол*	12–96†	>95	95	++	14–24	2,5–5/1
Атенолол	40–50	45–60	< 5–15	0	5–8	25–100/1
Ацebutолол	30–50	40–70	10–25	++	3–4 (до 8)	200–800/1–2
Бевантолол*	50–60	90	95	++	~2	100–200/1–2
Бетаксолол	80	>90	50	++	12–22	5–20/1
Бисопролол	80	>90	30	–	9–12	2,5–10/1
Метопролол	40–50	>95	10	++	3–4	50–100/1–2
Целипролол*	30	30	25–30	0	4–10	200–600/1

* препараты с дополнительными вазодилатирующими свойствами, † у лиц с медленным метаболизмом биодоступность небиволола – 96% [12]

Селективные бета-адреноблокаторы при лечении больных ИБС

При лечении больных ИБС со стабильной стенокардией предпочтение следует отдавать селективным БАБ, не имеющим собственной симпатомиметической активности, обладающим значительным периодом полувыведения. Такие препараты имеют все положительные свойства БАБ; при их назначении снижается риск побочных эффектов по сравнению с неселективными БАБ; их можно принимать 1 или 2 раза в сутки (табл.).

Врач может реально оценить лишь собственно антиангинальное действие препаратов. Для этого следует рекомендовать больным вести дневник и регистрировать в нем количество приступов стенокардии, перечень и дозы принимаемых лекарств, а также общий уровень своей физической активности. По динамике этих показателей можно судить об эффективности назначенного лечения. Степень блокады β -адренорецепторов можно оценить с помощью пробы с дозированной ФН. Антиангинальную терапию считают эффективной, если удается полностью устранить стенокардию или перевести больного в I ФК из более высокого класса при сохранении хорошего качества жизни. Результаты нагрузочной пробы до лечения сравнивают с данными, полученными на фоне лечения [13, 14]. При этом протокол проб и критерии их прекращения должны быть одинаковыми. Лечение можно считать эффективным, если на его фоне переносимость ФН увеличилась не менее чем на 1 ступень стандартного протокола Bruce на тредмиле.

Свойством кардиоселективности (способности избирательно блокировать β_1 -адренорецепторы миокарда) обладают: небиволол, бисопролол, метопролол, атенолол, бетаксолол и др. Эти лекарственные препараты значительно реже, чем неселективные БАБ, вызывают побочные эффекты терапии и поэтому могут применяться у больных при склонности к бронхоспазму и с нарушениями периферического кровообращения [15].

Небиволол – суперселективный β_1 -адреноблокатор III поколения. Он представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров (D- и L-небиволола в равных количествах). Способность облегчать высвобождение NO

для реализации сопутствующего вазодилатирующего эффекта свойственна обоим энантиомерам. β -блокирующая активность присуща обоим энантиомерам, но в большей степени – L-небивололу. По-видимому, рацемическая смесь небиволола позволяет достичь наиболее полного клинического эффекта препарата как БАБ [13, 16]. У небиволола отношение β_2 к β_1 -блокирующей активности (индекс β_1 -селективности) составляет 1:321 [17], в то время как у бисопролола – 1:75, атенолола и бетаксолола – 1:35, метопролола – 1:20. Кардиоселективность БАБ снижается или полностью исчезает при назначении высоких доз препаратов. Кардиоселективность БАБ может изменяться в зависимости от функционального состояния миокарда (например, она снижается при сердечной недостаточности).

Небиволол при стабильной стенокардии напряжения

Небиволол конкурентно и избирательно блокирует синаптические и внесинаптические β_1 -адренорецепторы, делая их недоступными для катехоламинов. Препарат модулирует высвобождение эндогенного вазодилатирующего (релаксирующего) фактора – оксида азота – в эндотелии сосудов [endothelial L-arginine/nitric oxide (NO) system], играющего важную роль в качестве эндогенного регулятора сосудистого тонуса [18–20]. Повреждение и дисфункция эндотелия при атеросклерозе, ангиопатиях, артериальной гипертензии и ИБС приводят к снижению выработки NO. Результатом снижения синтеза NO является вазоконстрикция и повышение АД, нарушение кровотока и ишемия. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как один из важнейших компонентов патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, включая ИБС, гипертонию и сердечную недостаточность, поскольку способствует повышению сосудистого сопротивления, нарушению кровотока и развитию атеросклероза.

В настоящее время, помимо β_1 - и β_2 -адренорецепторов, идентифицированы β_3 - и β_4 -адренорецепторы, которые расположены в различных органах и тканях организма, в том числе и тканях сердца [21–23]. Осо-

бенности метаболизма небиволола определяют его клинические преимущества: возможность приема один раз в сутки, отсутствие необходимости коррекции дозы при патологии печени, почек и у пожилых пациентов, при совместном применении с другими лекарственными препаратами, а также высокая безопасность лечения больных ИБС с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет (СД), метаболический синдром, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), патология периферических артерий.

Таким образом, селективный β_1 -адреноблокатор небиволол по своей химической структуре значительно отличается от классических БАБ и обладает существенной вазодилатирующей активностью, обусловленной его способностью модулировать (стимулировать) высвобождение из эндотелия сосудов фактора расслабления эндотелия (EDRF) – оксида азота. Механизмы, лежащие в основе способности небиволола инициировать экспрессию оксида азота, до конца не ясны [24]. Однако большинство исследователей полагают, что в основе этого феномена лежит и/или активация эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) посредством связывания метаболита небиволола с β_2 -адренорецепторами [25], и/или активация небивололом β_3 -адренорецепторов [17,26], и/или стимуляция выделения эндотелием аденозинтрифосфата [27].

Небиволол является липофильным соединением. Он быстро адсорбируется вне зависимости от приема пищи. Его биодоступность составляет 12–96%, причем 98% препарата находится в плазме крови в связанном с белками состоянии. При приеме внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигает через 0,5–2 ч. Период полувыведения небиволола составляет 10 ч, его метаболитов – 20 ч. Препарат экскретируется с желчью через кишечник (60%) и в виде метаболитов с мочой (40%).

В одной таблетке небиволола (Небилет®, Берлин-Хеми АГ, Германия) содержится действующее вещество небиволол гидрохлорид микронизированный 5,45 мг (что соответствует 5,00 мг небиволола).

Небиволол лишен неблагоприятного вазопрессорного действия на периферические сосуды, характерного для многих БАБ. Механизм действия препарата сложный и до конца не выяснен. Более точный механизм потенцирования системы L-аргинин-NO пока неизвестен, но, по-видимому, он не связан с блокадой β -адренорецепторов. Например, в отличие от других БАБ (пропранолола, атенолола, бисопролола и др., за исключением карведилола) концентрация в плазме небиволола не увеличивается при нагрузке, т.е. не происходит сопутствующего высвобождения из адренергических клеток адреналина и норадреналина [28]. Под действием небиволола происходит стимуляция активности NO-синтазы в эндотелиальных клетках и увеличение продукции NO, что вызывает эндотелий-за-

висимую релаксацию коронарных артерий [29,30]. Кроме того, установлены: дезагрегационное действие небиволола и уменьшение системного оксидантного действия при его приеме (способствующих стабилизации NO), а длительная стимуляция β_3 -кардиальных адренорецепторов вызывает отрицательный инотропный эффект на миокард и активацию NO-синтазы [31,32]. Механизм действия небиволола на эндотелий сосудов, возможно, связан с повышением уровня внутриклеточного кальция и потенцированием синтеза NO через нерецепторные механизмы.

Не исключено, что в улучшение кровоснабжения миокарда может вносить вклад в способность БАБ в случае длительного применения стимулировать продукцию простагландинов (ПГЕ_2 и ПГI_2) эндотелием сосудов, т.к. хорошо известно, что простагландины играют важную роль в ауторегуляции сосудистого тонуса, способствуя расслаблению гладкой мускулатуры сосудов.

Неослабевающий интерес к препарату сопровождается увеличением числа публикаций, обзоров, клинических исследований, посвященных механизму действия, клинической эффективности небиволола при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [12,33,34].

При применении БАБ, в том числе и небиволола, лечение следует назначать в дозах, дающих явный эффект β_1 -блокады. Критерием блокады β_1 -адренорецепторов служит отчетливое урежение ЧСС в покое. Считается, что при назначении БАБ ЧСС в покое не должна превышать 55–60 ударов в минуту. При определении дозы БАБ необходимо также учитывать ЧСС и АД при физической нагрузке. Полагают, что критерием эффективности при подборе дозы БАБ у пациентов со стабильной стенокардией напряжения является не только уменьшение ЧСС, но и понижение систолического АД до 120–110 мм рт. ст., что свидетельствует о реализации не только отрицательного хронотропного, но и отрицательного инотропного действия. У пожилых пациентов рекомендуется следить за функцией почек (1 раз в 4–5 мес).

При стабильной стенокардии небиволол обеспечивает устранение симптомов ишемии и повышение переносимости ФН. Кроме того, он оказывает позитивные эффекты при терапии ИБС, проявляющиеся в антиаритмической, в том числе в антифибрилляторной активности, и в антиагрегационном действии. Способность БАБ уменьшать агрегацию и адгезивную способность тромбоцитов, приводит к улучшению реологических свойств крови (увеличение ее текучести), что также способствует улучшению кровотока, в т.ч. и по сосудам сердца.

В исследовании Маколкина В.И. и соавт. [35] у 20 больных со стабильной стенокардией напряжения прием небиволола в дозе 5–10 мг 1 раз в сутки в течение 8 нед статистически достоверно увеличивал продолжительность ФН до появления приступа стенокардии и снижения сегмента ST на ЭКГ на 1 мм и более. Препар-

рат вызывал достоверное снижение ЧСС и АД. При этом фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) не снижалась. Невиволол не оказывал влияния на бронхиальную проходимость. На фоне приема препарата не было отмечено изменений биохимических анализов крови и его влияния на липидный профиль. Сделан вывод, что небиволол является эффективным препаратом для лечения больных со стабильной стенокардией напряжения.

Безболевая ишемия миокарда (ББИМ) у больных со стенокардией напряжения встречается не менее чем в 50–70% и у 1/3 больных, перенесших ИМ. Показано, что БАБ статистически значимо уменьшают количество эпизодов и общую продолжительность ББИМ, в т.ч. в утренние часы, и тем самым снижают риск развития фатальных и нефатальных коронарных событий. Для лечения синдрома ББИМ применяют БАБ, особенно длительного действия, в тех же дозах и по тем же схемам, что при лечении классической (болевой) формы стабильной стенокардии напряжения.

В работе Гаврилова Ю.В. и соавт. [36] у 60 больных стабильной стенокардией напряжения II ФК с исходно положительной пробой на тредмиле, при случайном их распределении на две группы по 30 человек в каждой, небиволол в дозе 5 мг 1 раз в день более эффективно, чем метопролол в дозе 50 мг 2 раза в сутки, через 56 дней лечения уменьшал количество эпизодов ББИМ по данным суточного мониторирования ЭКГ ($p < 0,05$). Антиангинальная эффективность препаратов в указанных дозах оказалась одинаковой.

Для выявления ББИМ вместо ЭКГ-пробы с ФН лучше выполнить стресс-визуализацию миокарда (стресс-ЭхоКГ или стресс-перфузию). При высоком риске при стресс-визуализации — это ишемия при низком уровне нагрузки, ишемия с ранним началом, множественные зоны аномалий движения стенки высокой степени или обратимый дефект перфузии — наиболее оптимальным способом лечения ББИМ является реваскуляризация миокарда.

В двойном слепом перекрестном рандомизированном исследовании [37] приняли участие 24 пациента с документированной ИБС и стабильной стенокардией напряжения. Проводили сравнительную оценку эффективности БАБ с вазодилатирующей активностью небиволола (5 мг per os 1 раз в сутки в течение 6 дней) и кардиоселективного БАБ атенолола (100 мг в сутки per os в течение 6 дней). Показано, что через 3 ч после первого приема препаратов депрессия сегмента ST на пике ФН в группе атенолола по сравнению с плацебо была на 59% меньше, а в группе небиволола — ниже только на 18%. Однако через 6 дней лечения (через 3 ч после приема последней дозы) эти показатели составляли, соответственно, 45% и 38%. Авторы пришли к заключению, что небиволол по своей антиишемической активности сопоставим с атенололом.

В ГНИЦ профилактической медицины проведена работа по сравнению эффективности и переносимости больными со стабильной стенокардией напряжения двух антиангинальных препаратов различных групп — вазодилатора изосорбида-5-моонитрат (ИС-5-МН) пролонгированного действия и БАБ с вазодилатирующим действием — небиволола [38]. Исследование было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым перекрестным. 19 больных стенокардией (16 — II ФК и 3 — III ФК, средний возраст $60,8 \pm 1,7$ лет) попеременно получали небиволол 5 мг/сут или ИС-5-МН 50 мг/сут. Эффективность препаратов оценивали по количеству приступов стенокардии, потребности в сублингвальном приеме нитроглицерина и динамике продолжительности нагрузочных проб на тредмиле. Через 2 ч после однократного приема ИС-5-МН (454 ± 37 против 311 ± 13 сек; $p < 0,001$), так и небиволола (429 ± 33 против 311 ± 13 сек; $p < 0,01$) продолжительность ФН на тредмиле относительно плацебо достоверно возрастала. ИС-5-МН и небиволол снижали количество приступов стенокардии через 1 мес лечения по сравнению с плацебо ($5,6 \pm 2,1$ и $4,3 \pm 1,4$, соответственно, против $8,6 \pm 2,4$ эпизодов в мес; $p < 0,05$) и потребность в нитроглицерине ($5,5 \pm 2,6$ и $3,1 \pm 1,2$, соответственно, против $6,7 \pm 2,2$ таб/мес; $p > 0,05$), при этом достоверных различий по этим показателям между исследованными препаратами выявлено не было. Исследование продемонстрировало сопоставимый по выраженности антиангинальный эффект небиволола (Небилет®) и нитрата пролонгированного действия (Эфокс лонг). Таким образом, небиволол в дозе 5 мг/сут не уступает по эффективности пролонгированному ИС-5-МН в дозе 50 мг/сут. Невиволол достоверно снижает ЧСС, значительно реже вызывает головную боль и другие побочные эффекты. По результатам других исследований средняя доза небиволола, при которой удается достичь достоверного антиангинального и антиишемического эффекта, составляет 7,5 мг/сут [11, 13].

Подбор оптимальной дозы небиволола требует индивидуального подхода к пациенту, при этом следует учитывать не только особенности состояния его сердечно-сосудистой системы, но и наличие таких сопутствующих заболеваний как АГ, ХОБЛ, хроническая почечная недостаточность, СД, расстройства периферического кровообращения.

Небиволол при сопутствующих ИБС заболеваниях

Неблагоприятные эффекты БАБ связаны с блокадой β_2 -рецепторов, расположенных в бронхолегочной системе. Абсолютным противопоказанием к назначению БАБ является бронхиальная астма, либо нарастание симптомов астмы/ХОБЛ (что реже отмечается при применении селективных БАБ). ХОБЛ является отно-

сительным противопоказанием; в этих случаях можно с осторожностью использовать высокоселективные БАБ, например – небиволол.

Так, в работе Задюченко В.С. и соавт. [39] у 38 больных с ХОБЛ и хроническим легочным сердцем применение небиволола в дозе 2,5–5 мг в сутки однократно утром под контролем функции внешнего дыхания, уровня АД и ЧСС проводило к улучшению показателей центральной гемодинамики, уменьшению степени дисфункции эндотелия и микроциркуляторных расстройств. Лечение препаратом практически не влияло на показатели функции внешнего дыхания и не ухудшало бронхиальную проходимость.

Однако при приеме небиволола необходим контроль за лечением в связи с встречающимися побочными эффектами (брадикардия, гипотония, бронхоспазм, усиление признаков сердечной недостаточности, блокады сердца, синдром слабости синусового узла, ощущение усталости, бессонница).

Известно, что неселективные БАБ могут ухудшить кровоток в нижних конечностях при перемежающейся хромоте (что сопровождается похолоданием конечностей), развившейся вследствие атеросклероза периферических артерий, поэтому таким больным возможно назначение селективных БАБ.

Единственной клинической формой течения стенокардии, при которой применение БАБ большинством кардиологов не приветствуется, является вариантная (спонтанная) стенокардия, в основе патогенеза которой лежит спазм коронарных артерий. У больных с вазоспастической стенокардией при приеме БАБ симптомы заболевания могут ухудшаться.

Для лечения больных с сердечным кардиальным синдромом Х (типичные загрудинные боли и ишемическая депрессия сегмента ST $\geq 1,5$ мм, продолжающаяся более 1 мин, при отсутствии атеросклероза коронарных артерий и спазма эпикардиальных артерий) наиболее оправдано применение БАБ с вазодилатирующей активностью (небиволол), поскольку терапия этими препаратами не только способствует уменьшению клинических проявлений заболевания, но и восстанавливает функциональную активность эндотелия коронарных сосудов [42,43].

У 20 больных с кардиальным синдромом Х [42] применение небиволола в дозе 5 мг в сутки в течение 4 нед улучшало функцию эндотелия (по данным пробы с реактивной гиперемией лучевой артерии и ультразвуковых показателей) и снижало биохимические маркеры воспаления (высокочувствительный С-реактивный протеин, фактор Виллебранда, фибриноген) по сравнению с контрольной группой.

В работе Michels R. и соавт. [44] сравнивали эффективность БАБ небиволола и метопролола в снижении частоты рестеноза стента после чрескожного ко-

ронарного вмешательства. В этом одноцентровом двойном слепом исследовании 79 больных ИБС были рандомизированы на группы, получавшие небиволол (37 чел) и метопролол (42 чел) за 3–7 дней до проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) непокрытым металлическим стентом. Небиволол принимали в дозе 5 мг в день в течение 3 нед, затем – 10 мг в день. Метопролол принимали в дозе 100 мг в день. Конечными точками наблюдения являлось изменение (различие) в величине фракционного резерва кровотока (Δ ФРК) между двумя группами через 6 мес после ЧКВ, а также частота рестеноза стента в те же сроки. Была отмечена незначимая тенденция к снижению Δ ФРК при лечении небивололом, однако препарат достоверно снижал частоту внутривенных рестенозов по сравнению с метопрололом.

У пациентов ИБС с сопутствующей артериальной гипертензией целесообразно использовать БАБ с вазодилатирующей активностью, например, небиволол [45]. Качество жизни больных, которое лучше всего изучено при лечении больных с АГ, не ухудшалось при применении небиволола [46], однако этот аспект недостаточно изучался у пациентов со стабильной стенокардией [5].

БАБ при ХСН ишемического происхождения могут быть назначены с целью уменьшения ЧСС (увеличение периода диастолического наполнения ЛЖ и выраженности гипертрофии ЛЖ (уменьшение жесткости камеры ЛЖ) [47–49].

В крупном многоцентровом исследовании SENIORS [50] применение небиволола продемонстрировало благоприятное его влияние на прогноз больных ХСН при условии сниженной фракции выброса ЛЖ. В исследовании участвовали более 2000 пожилых пациентов в возрасте старше 70 лет (средний возраст 76 лет). У больных фракция выброса ЛЖ была более 35% (т.е. либо отмечалась небольшая систолическая дисфункция ЛЖ, либо она отсутствовала). При лечении небивололом комбинированный показатель (смертельные исходы от всех причин и частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам) снизился на 14%. В подгруппе больных в возрасте менее 70 лет с фракцией выброса $\leq 35\%$ относительное снижение риска смерти и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам составило 27%, а снижение общей смертности 38%. Эффективность небиволола в этой группе не уступала эффекту других изучавшихся БАБ (метопролола, суццината замедленного высвобождения, биспролола, карведилола).

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ХСН [47] небиволол включен в список препаратов для лечения ХСН у пациентов старше 70 лет с целью снижения заболеваемости (числа повторных госпитализаций из-за обострения ХСН).

С блокадой центральных β_1 -адренорецепторов,

расположенных в области продолговатого мозга, связано повышение тонуса *n. vagus*. Именно с этим свойством БАБ некоторые исследователи связывают выраженное антиаритмическое и противофибрилляторное действие [51]. Антиаритмическое действие обусловлено подавлением автоматизма сердца (в том числе, в патологическом очаге) и замедлением предсердно-желудочковой проводимости.

Метаболический синдром и СД 2 типа у больных ИБС не являются противопоказанием к назначению небиволола [52]. Небиволол эффективен и безопасен при сопутствующем СД. Препарат не влияет на метаболизм углеводов, уровень глюкозы крови у больных СД 2 типа, но, как и все БАБ, может маскировать признаки гипогликемии. Прием небиволола не требует коррекции дозы пероральных антидиабетических препаратов. У больных СД 2 типа и АГ, наряду с отчетливым снижением АД, также была подтверждена метаболическая нейтральность препарата, однако при СД 1 типа препарат следует назначать с осторожностью. Литературные данные свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния небиволола на липидный спектр у пациентов, принимающих его в течение длительного времени.

Небиволол не влияет на уровень тиреоидных гормонов при гипертиреозных состояниях, не вызывает гипокалиемию. При гиперфункции щитовидной железы препарат нивелирует тахикардию. Небиволол сохраняет эректильную функцию, не вызывает импотенцию [53,60]. БАБ могут вызывать утомляемость, хотя в клинических исследованиях их приходилось отменять из-за этого нежелательного эффекта только у 0,4% больных. Депрессия не усиливалась у больных, получавших БАБ, а частота сексуальной дисфункции составляла всего 5 на 1000 человеко-лет (частота отмены – 2/1000).

Небиволол (Небилет®) приводил к улучшению эндотелиальной функции: достоверно повышал активность эндотелиальной NO-синтазы в культуре клеток и уровень стабильных метаболитов NO в сыворотке крови, достоверно увеличивал эндотелий-зависимую вазодилатацию [54,55].

Литература

1. Fox K., Garcia M.A.A., Ardissimo D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris – executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1341–1381.
2. The document on the agreement of experts on β -blockers adrenergic receptors. The Working Group of the European Society of Cardiology on beta-blockers. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika 2005; (1): 99–124. Russian (Документ о соглашении экспертов по блокаторам β -адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика 2005; (1): 99–124).
3. Vintila M.M. Clinical relevance of differences between various beta-blockers. Heart Drug 2005; 5: 11–13.
4. Kukles V.G., Sychev D.A., Andreev D.A. Clinical pharmacology of β -blockers. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal 2005; (14): 932–938. Russian (Кукес В.Г., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Клиническая фармакология β -адреноблокаторов. РМЖ 2005; (14): 932–938).
5. ACC/AHA 2002 Guidelines Update for the management of patients with chronic stable angina – summary article. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines [Committee on management of patients with chronic stable angina] Circulation 2003; 107: 149–158.

Особое место среди побочных эффектов БАБ занимает синдром отмены, развивающийся в результате резкого прекращения приема препаратов, как правило, после достаточно длительного их применения (2–3 мес и более), связанного с увеличением популяции β -рецепторов, в том числе, на мембранах кардиомиоцитов. Синдром отмены клинически проявляется тахикардией, учащением приступов стенокардии, отрицательной динамикой на ЭКГ, головными болями, тремором. В тяжелых случаях возможно развитие нарушений сердечного ритма, инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти [13,56].

Однако у селективных БАБ, в частности, у небиволола, эти нежелательные явления отмечаются значительно реже. Тем не менее, у пациентов со стенокардией прекращать терапию небивололом (Небилет®) следует, постепенно сокращая дозу в течение 1–2 нед.

Заключение

БАБ показаны, прежде всего, при стенокардии напряжения у пациентов высокого риска, лечение которых может дать максимальный клинический эффект [10,57,58]. Однако нередко при наличии большого выбора БАБ применяют недостаточно эффективные препараты, в малых дозах, а со стороны пациентов отмечается низкая информативность и приверженность к лечению. Небиволол – один из новых селективных, пролонгированных БАБ, обладающий антиангинальным, антиишемическим и вазодилатирующим эффектом. Препарат снижает ЧСС и АД, улучшает систолическую и диастолическую функции левого желудочка [59,60], плюс улучшает функцию эндотелия. Клинические исследования показали его высокую эффективность у больных стенокардией с сопутствующими заболеваниями (прежде всего, с АГ).

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

6. 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 Терапия и Профилактика 2008; 7(6) приложение 4: 1–40).
7. Lupanov V.P. Cardioslective beta-blocker nebiolol in the treatment of patients with cardiovascular diseases. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal 2007; (20): 1453–1459. Russian (Лупанов В.П. Кардиоселективный бета-адреноблокатор небиволол в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. РМЖ 2007; (20): 1453–1459).
8. Reiter M.J. Cardiovascular drug class specificity: β -blockers. Progress in Cardiovas Dis 2004; 47(1): 11–33.
9. Karpov Yu.A., Sorokin E.V. Beta-blockers: more than 50 years in research and clinical practice. Russkiy Meditsinskiy Zhurnal 2009; 17(18): 1081–1085. Russian (Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Бета-адреноблокаторы: более 50 лет в научной и клинической практике. Русский Медицинский Журнал 2009; 17(18): 1081–1085).
10. Perepech N.B., Mikhaylova I.E. Modern β -blockers: a range of properties and study preferences. Serdtse 2004; (3): 130–136. Russian (Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные β -адреноблокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений. Сердце 2004; (3): 130–136).

11. Kryzhanovskiy S.A., Vititnova M.B. Medicines for the treatment of coronary heart disease (basic, clinical pharmacology and evidence). Lecture 4. Part 2. Place of beta-blockers in the pharmacotherapy of stable angina. *Terapevt* 2012; (3): 43–56. Russian (Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. Лекарственные средства для лечения коронарной болезни сердца (фундаментальная, клиническая и доказательная фармакология). Лекция 4. Часть 2. Место бета-адреноблокаторов в фармакотерапии стабильной стенокардии напряжения. *Терапевт* 2012; (3): 43–56).
12. Metelitsa V.I. Handbook of Clinical Pharmacology cardiovascular drugs. 3rd ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2005. Russian (Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. 3-е изд. М.: Медицинское информационное агентство; 2005).
13. Aronov D.M., Lupanov V.P. Functional tests in cardiology. Moscow: MEDpress inform; 2007. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс информ; 2007).
14. Ostroumova O.D. Possible applications of highly selective β -blockers in patients with concomitant diseases. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2004; 12(12): 721–725. Russian (Остроумова О.Д. Возможности применения высокоселективных β -блокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями. *РМЖ* 2004; 12(12): 721–725).
15. Ignarro L.J. Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebulivol, a third-generation beta-blocker. *Blood Press Suppl* 2004; 1: 2–16.
16. Kotliarov A.A., Mosina L.M., Chibisov S.M., et al. Efficacy of nebulivol in patients with coronary heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *Klin Med (Mosk)* 2011; 89(1): 44–8. Russian (Котляров А.А., Мосина Л.М., Чибисов С.М. и др. Эффективность небиволола у больных коронарной болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая Медицина* 2011; 89(1): 44–48).
17. Cockcroft J. Nebivolol: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(4): 893–899.
18. Brodde O.E., Philipp T. Role of the L-arginine/nitric oxide in the action of nebulivol. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(45): 2545–2550.
19. Dessy C., Saliez J., Ghisidal P. et al. Endothelial β_3 -adrenoreceptor mediate nitric oxide-dependent vasorelaxation of coronary microvessels in response to the third-generation β -blocker nebulivol. *Circulation* 2005; 112: 1198–1205.
20. Dessy C., Balligand J.L. Beta3-adrenergic receptors in cardiac and vascular tissues emerging concepts and therapeutic perspectives. *Adv Pharmacol* 2010; 59: 135–163.
21. Weber M.A. The role of the new beta-blockers in treating cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2005; 18(12 Pt 2): 1695–1765.
22. Kryzhanovskiy S.A., Vititnova M.B. Medicines for the treatment of coronary heart disease (basic, clinical pharmacology and evidence). Lecture 4. Part 1. Beta-blockers and their place in the pharmacotherapy of coronary heart disease. *Terapevt* 2012; (2): 26–36. Russian (Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. Лекарственные средства для лечения коронарной болезни сердца (фундаментальная, клиническая и доказательная фармакология). Лекция 4. Часть 1. Бета-блокаторы и их место в фармакотерапии коронарной болезни сердца. *Терапевт* 2012; (2): 26–36).
23. Broders M.A., Doeveandans P.A., Bekkers B.C. et al. Nebivolol: a third-generation beta-blocker that augments vascular nitric oxide release: endothelial beta(2)-adrenergic receptor-mediated nitric oxide production. *Circulation* 2000; 102: 677–684.
24. Gupta S., Wright H.M. Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide. *Cardiovasc Ther* 2008; 26(3): 189–202.
25. Gauthier C., Rozec B., Manoury B., Balligand J.L. Beta-3 adrenoreceptors as new therapeutic targets for cardiovascular pathologies. *Curr Heart Fail Rep* 2011; 8(3): 184–192.
26. Kalinowski L., Dobrucki L.W., Szczepanska-Konkel M. et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation* 2003; 107(21): 2747–2752.
27. Stoschitzky K., Stoschitzky G., Klein W. et al. Different effects of exercise on plasma concentrations of nebulivol, bisoprolol and carvedilol. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; 18(2): 135–138.
28. Rozec B., Gauthier C. Beta3-adrenoreceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. *Pharmacol Ther* 2006; 111(3): 652–673.
29. Gielen W., Cleophas T.J., Agrawal R. Nebivolol: a review of its clinical and pharmacological characteristics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(8): 344–357.
30. Rozec B., Erfanian M., Laurent K. et al. Nebivolol, a vasodilating selective β_1 -bloker, is a β_3 -adrenoreceptor agonist in the nonfailing transplanted human heart. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(17): 1532–1538.
31. Agabiti Rosei E., Rizzoni D. Metabolic profile of nebulivol, a beta-adrenoreceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67(8): 1097–1107.
32. Janssen P.A.J. Nebivolol — a new form of cardiovascular therapy? *Drug Invest* 1991; 3(suppl I): 31–32.
33. Weiss R. Nebivolol: A novel beta-blocker with nitric oxide-induced vasodilatation. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2(3): 303–308.
34. van Bortel L.M., de Hoon J.N., Kool M.J.F., et al. Pharmacological properties of nebulivol in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51: 379–384.
35. Makolkina V.I. Nebivolol — β -blocker with vasodilating properties. *Atmosphere Kardiologiya* 2005; (4): 34–37. Russian (Маколкин В.И. Небиволол — β -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами. *Атмосфера Кардиология* 2005; (4): 34–37).
36. Gavrilov Yu.V., Sulimov V.A., Makolkina V.I. Comparison of antianginal and anti-ischemic efficacy of nebulivol and metoprolol in the treatment of stable angina. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2004; (2): 76–81. Russian (Гаврилов Ю.В., Сулимов В.А., Маколкин В.И. Сравнение антиангинальной и антиишемической эффективности небиволола и метопролола в лечении стабильной стенокардии напряжения. *Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика* 2004; (2): 76–81).
37. Ruf G., Trenk D., Jahnchen T., Roskamm H. Determination of the anti-ischemic activity of nebulivol in comparison with atenolol. *Int J Cardiol* 1994; 43(3): 279–285.
38. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Egorov V.A. A comparative study of efficacy and tolerability of antianginal drugs of different groups — nitrovasodilator (isosorbide-5-mononitrate sustained release) and beta-blocker with vasodilating action (nebulivol) — in patients with stable angina. *Rational Pharmacother Card* 2011; 7(5): 555–60. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Егоров В.А. и соавт. Сравнительное исследование эффективности и переносимости антиангинальных препаратов различных групп — нитровазодилатора (изосорбид-5-монострат пролонгированного действия) и бета-блокатора с вазодилатирующим действием (небиволол) — у больных со стабильной стенокардией. *РФК* 2011; 7(5): 555–60).
39. Zadiionchenko V.S., Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V. et al. Correction of endothelial dysfunction in patients with chronic pulmonary heart cardioselective β -blockers. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* 2007; (4): 285–289. Russian (Задюченко В.С., Щикота А.М., Погонченкова И.В. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем кардиоселективными β -адреноблокаторами. *РМЖ* 2007; (4): 285–289).
40. Dedov I.I., Bondarenko I.Z., Soljanik Ju.A., Aleksandrov N.A. Metabolic effects of nebulivol in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Kardiologiya* 2001; (5): 35–37. Russian (Дедов И.И., Бондаренко И.З., Соляник Ю.А., Александров Н.А. Метаболические эффекты небиволола у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. *Кардиология* 2001; (5): 35–37).
41. Teplyakov A.T., Kuznetsova A.V., Lukinov A.V., Levshin A.V. Effects of a superselective beta1-adrenoblocker nebulivol on the course of coronary heart disease and insulin resistance in patients with diabetes mellitus type 2 after coronary artery bypass grafting. *Ter Arkh* 2007; 79(12): 38–43. Russian (Тепляков А.Т., Кузнецова Ф.В., Лукинов А.В., Левшин А.В. Влияние суперселективного β_1 -адреноблокатора небиволола на течение ишемической болезни сердца и инсулинорезистентность у больных сахарным диабетом 2-го типа, перенесших коронарное шунтирование. *Тер архив* 2007; 79(12): 38–43).
42. Erdamar H., Sen N., Tavil Y. et al. The effects of nebulivol treatment on oxidative stress and antioxidant status in patients with cardiac syndrome-X. *Coron Artery Dis* 2009; 20(3): 238–244.
43. Kayaalti F., Kalay N., Basar E. et al. Effects of nebulivol therapy on endothelial functions in cardiac syndrome X. *Heart Vessels* 2010; 25(2): 92–96.
44. Michels R., Krasznai K., Mäkel W. Nebivolol inhibition of coronary artery smooth muscle cell proliferation after percutaneous coronary artery intervention. Results of the NASCIO Study, a randomized, double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15(11): 1264–1269.
45. Kamp O., Metra M., Bugatti S. et al. Nebivolol: haemodynamic effects and clinical significance of combined beta-blockade and nitric oxide release. *Drugs* 2010; 70(1): 41–56.
46. Hjelm Dahl P., Wiklund I.K. Quality of life on antihypertensive drug therapy: scientific end-point or marketing exercise? *J Hypertens* 1992; 10: 1437–1446.
47. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115–1140.
48. Evdokimova A.G., Radzevich A.E., Tereshchenko O.I., et al. Nebivolol in the treatment of ischemic heart disease patients with chronic heart failure. *Kardiologiya* 2004; 44(2): 15–8. Russian (Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Терещенко О.И. и др. Небиволол в лечении ишемической болезни сердца с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2004; (2): 15–18).
49. Conraads V.M., Metra M., Kamp O. et al. Effects of long-term the administration of nebulivol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(2): 219–225.
50. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebulivol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215–225.
51. Chang D., Goldstein S. Sudden cardiac death in ischemic heart disease. *Compr Ther* 1997; 23(2): 95–103.
52. Nebieridze D.V., Oganov R.G. Metabolic and vascular effects of beta-blockers. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha* 2007; (5): 27–31. Russian (Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты бета-адреноблокаторов. *Справочник Поликлинического Врача* 2007; (5): 27–31).
53. Ko D.T., Hebert P.R., Coggey C.S. et al. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288: 351–357.
54. Munzel T., Gori N. Nebivolol. The somewhat different β -adrenergic receptor blocker. *JACC* 2009; 54: 1491–1499.
55. Stoschitzky K. Additional features of beta-blockers. *Heart Drug* 2005; 5: 6–10.
56. Sidorenko B.A., Kasatkina L.V., Lupanov V.P., Mazzaev V.P. Myocardial function and use propranolol in ischemic heart disease. *Kardiologiya* 1979; 19(8): 70–73. Russian (Сидоренко Б.А., Касаткина Л.В., Лупанов В.П., Мазеев В.П. Миокардиальная функция и применение пропранолола при ишемической болезни сердца. *Кардиология* 1979; 19(8): 70–73).
57. Aronov D.M., Lupanov V.P. Atherosclerosis and coronary heart disease. 2nd ed. Moscow: Triada H; 2009. Russian (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. 2-е изд. М.: Триада Х; 2009).
58. Bulnova M.G., Poddubskaja E.A. Modern position b-blockers in cardiology practice from the perspective of medical evidence. *Kardiosomatika* 2011; 2(2): 99–104. Russian (Бубнова М.Г., Поддубская Е.А. Современные позиции β -адреноблокаторов в кардиологической практике с позиции медицины доказательств. *Кардиосоматика* 2011; 2(2): 99–104).
59. Sule S.S., Frishman W. Nebivolol: new therapy update. *Cardiol Rev* 2006; 14(5): 259–264.
60. Toblli J.E., DiGennaro F., Giani J.F., Dominici F.P. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 151–160.

Поступила: 13.08.2012

Принята в печать: 17.08.2012

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Е.А. Протасова^{1*}, Н.В. Фурман¹, О.В. Решетько²

¹ Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии.
410012, Саратов, ул. Чернышевского, 141

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

Современные возможности профилактики фибрилляции предсердий

Е.А. Протасова^{1*}, Н.В. Фурман¹, О.В. Решетько²

¹ Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии. 410012, Саратов, ул. Чернышевского, 141

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

Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статины, и, возможно, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты могут оказывать влияние на частоту развития фибрилляции предсердий (ФП), т.е. применяться для её профилактики, что в современной литературе обозначается термином «терапия вверх по течению» (upstream treatment). Приведены данные результатов экспериментов и клинических исследований, которые показывают, что применение данных препаратов может быть полезно для первичной профилактики ФП у отдельных категорий пациентов. Тем не менее, достаточных доказательств, чтобы оправдать данные рекомендации и применить их к более широкому кругу пациентов с факторами риска ФП, в настоящее время нет. Таким образом, обосновано продолжение изучения как первичной, так и вторичной профилактики ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, профилактика.

РФК 2012;8(4):561-568

Up to day possibilities of atrial fibrillation prevention

Е.А. Protasova^{1*}, N.V. Furman¹, O.V. Reshet'ko²

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

² Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachya 112, Saratov, 410012 Russia

Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system, statins, and possibly, ω -3 polyunsaturated fatty acids may influence the incidence of atrial fibrillation (AF), and can be used to prevent it. In recent medical literature, this approach is referred to as upstream treatment. The results of experiments and clinical studies show that the use of these drugs may be useful for AF primary prevention in certain categories of patients. Nevertheless, there are currently no sufficient evidences to justify these recommendations and apply them to a wider range of patients with AF risk factors. Thus, it is reasonable to continue studies on both primary and secondary AF prevention.

Key words: atrial fibrillation, prevention.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):561-568

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

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) в настоящее время является наиболее распространенной формой аритмии, частота случаев которой закономерно увеличивается с возрастом [1–5].

Это прогрессирующее заболевание, приводящее к неблагоприятным клиническим исходам, таким как хроническая сердечная недостаточность и тромбоэмболические осложнения, среди которых особенно стоит выделить ишемический инсульт [6–9].

ФП ассоциирована с целым рядом сердечно-сосудистых состояний, которые являются доказанными факторами риска развития и прогрессирования аритмии: артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), клапанной патологией сердца, кардиомиопатией, ишемической болезнью сердца (ИБС) [10–12].

В связи с увеличением продолжительности жизни, улучшением показателей выживаемости у больных

ИБС, ХСН, АГ очевидным будет увеличение распространенности ФП в будущем. Данный вид аритмии накладывается существенное бремя расходов на систему здравоохранения из-за высокой распространенности [13–18].

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) [11] и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [19] основными направлениями в лечении ФП являются мероприятия, связанные с восстановлением синусового ритма, поддержанием гемодинамики на оптимальном для организма уровне, профилактикой осложнений (главным образом, тромбоэмболических), контролем частоты желудочковых сокращений, а также предупреждением рецидивов аритмии и профилактикой ФП [11, 19–21]. Концепция первичной и вторичной профилактики ФП (т.е. предупреждения её развития и рецидивирования), нацеленная на уменьшение или устранение факторов риска данной аритмии [19], в иностранной литературе получила название «терапии вверх по течению» (upstream treatment) [11, 19–23].

Целью настоящего сообщения является освещение проблемы профилактики ФП («терапии вверх по течению»), поскольку данный вопрос в настоящий момент остается дискуссионным. Направление данной стратегии — предотвращение или замедление ремоделирования миокарда, связанного с АГ, ХСН или воспале-

Сведения об авторах:

Протасова Елена Анатольевна — врач-ординатор

Саратовского НИИ кардиологии

Фурман Николай Викторович — к.м.н., зав. лабораторией
неотложной кардиологии того же НИИ

Решетько Ольга Вилоровна — д.м.н., профессор, зав.
кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
СГМУ им. В.И. Разумовского

нием (например, после операции на сердце). Терапия «вверх по течению» может предупредить развитие первых эпизодов ФП (первичная профилактика), или, если она уже существует, уменьшить частоту ее рецидивов или прогрессирования постоянной формы (вторичная профилактика) [24]. Обычно под термином «upstream treatment» подразумевают применение таких препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), статинов, антагонистов альдостерона, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК) и кортикостероидов.

Патогенез фибрилляции предсердий

Патофизиологические и этиологические аспекты возникновения ФП сложны и до конца не изучены. В настоящее время ФП рассматривается как результат сложного взаимодействия различных факторов, включая генетические, молекулярно-биологические, электрофизиологические изменения, спектр которых значительно варьируется у каждого конкретного пациента, создавая многообразие патофизиологических вариантов [19, 20, 25]. В последнее время появились данные о генетической предрасположенности к развитию ФП [26].

Существуют две основные теории патогенеза ФП: эктопическая фокусная активность и механизм «re-entry». Для возникновения ФП необходимо наличие триггеров и поддерживающего субстрата. В роли триггеров могут выступать: симпатическая и парасимпатическая стимуляция, брадикардия, наджелудочковая экстрасистолия, эктопическая активность в области устьев и миокардиальных рукавов легочных вен [27]. Сохранение данных триггеров и инициаторов способствует персистенции ФП [28], но иногда ФП сохраняется даже при их отсутствии [29]. Это происходит в результате электрического и структурного ремоделирования предсердий, характеризующегося их дилатацией и сокращением эффективного рефрактерного периода. Суть электрического моделирования состоит в том, что в ответ на высокую частоту сокращений миокард предсердий отвечает укорочением рефрактерности и длительности потенциала действий [30]. На молекулярном уровне изменение экспрессии и регуляции протеинов, регулирующих работу калиевых и кальциевых каналов, снижает кальциевый и повышает калиевый поток [31]. Длительная повторная электрическая активация кардиомиоцитов предсердий приводит к уменьшению длительности электрической диастолы, повышению притока кальция через сарколемму, повышению высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума и, следовательно, быстрой внутриклеточной перегрузке кальцием [32]. Результатом является нарушение экспрессии и функции кальцийсвязывающих протеинов и нарушение регуляции сократительного аппара-

та. Все это приводит к снижению сократительной способности и увеличению размеров предсердия [33]. ФП вызывает повышение экспрессии протеинов экстрацеллюлярного матрикса и активацию фиброза в предсердиях [34]. Эти изменения приводят к замедлению проведения в предсердиях и к электрической изоляции кардиомиоцитов [35]. Персистенция ФП сопровождается развитием в кардиомиоцитах предсердий многообразных ультраструктурных изменений, включающих лизис миофибрилл, накопление в цитоплазме избыточных количеств гликогена, деформацию митохондрий, дисперсию хроматина и фрагментацию саркоплазматического ретикулума, вакуолизацию цитозоля. Наряду с ремоделированием кардиомиоцитов при ФП выявляются также изменения экстрацеллюлярного матрикса миокарда предсердий, проявляющиеся увеличением его объема и накоплением коллагена, что сопровождается развитием фиброзирования. Перечисленные процессы определяются как структурное ремоделирование миокарда при ФП [36]. Существенную роль в ремоделировании предсердий может играть воспаление [37].

Известен ряд факторов риска ФП [19], среди которых можно отметить пол, возраст, избыточную массу тела, наличие АГ и др. Известна Фремингемская шкала риска развития ФП, созданная по результатам наблюдения почти 5000 пациентов без ФП в течение 20 лет, которая позволяет, используя доступные в амбулаторной практике клинические факторы (пол, возраст, наличие АГ, шума в сердце, симптомов ХСН и возраста их появления, индекса массы тела), установить риск развития ФП у конкретного пациента (низкий, промежуточный и высокий, соответственно, 5%, 5–10% и >15% в течение 10 лет) и, тем самым, способствовать улучшению профилактических мероприятий у больных высокого риска [38].

Препараты, влияющие на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ремоделирование предсердий, возникающее при ФП, является многофакторным процессом, происходящим на различных уровнях. В качестве важного фактора, способствующего процессам патологического ремоделирования миокарда при различных состояниях в целом, и при ФП, в частности, сегодня рассматривается повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [27]. Под влиянием РААС стимулируется экспрессия генов, ответственных за развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), усиливается коллагенообразование, приводящее к развитию фиброза и апоптоза кардиомиоцитов [39].

Основываясь на результатах ряда исследований, можно предположить, что одну из ведущих ролей в па-

тогенезе ФП играет иммуновоспалительная активация [40–41].

В ряде экспериментальных и клинических работ представлены доказательства существенной роли ангиотензина II (АТII) в стимулировании процессов ремоделирования миокарда предсердий при ФП. Так, показано, что при ФП наблюдаются многообразные изменения интракардиальной РААС, включая увеличение локальных концентраций АТII и ангиотензин-превращающего фермента в миокарде, уменьшение экспрессии рецепторов АТII типа 1 на миокардиоцитах, что может отражать стимулирующее влияние АТII на процессы ремоделирования [42]. Ключевым механизмом антиаритмического действия ингибиторов РААС является блокирование аритмогенных эффектов АТII, включающих стимуляцию процесса фиброза предсердий, активацию медиаторов окисления, изменения ионных каналов, поддержание процесса воспаления [43].

В крупных исследованиях TRACE, SOLVD, Val-HeFT, CHARM были получены данные, свидетельствующие о благоприятном воздействии ингибирования РААС у больных ХСН на возникновение эпизодов ФП: уменьшалась частота выявления впервые возникшей ФП [44–47].

Данные четырех мета-анализов показали, что риск развития ФП у больных ХСН сократился на 30–48% при лечении ИАПФ и БРА. Указанное свидетельствует о том, что данные лекарственные средства могут быть эффективны для первичной профилактики ФП [48–51].

Ингибирование РААС является доказанным и эффективным методом лечения АГ. У пациентов с АГ и ГЛЖ отмечают особенно высокий уровень циркулирующего АТII [52]. По данным эпидемиологических исследований, АГ связана с почти двукратным увеличением риска развития впервые возникшей ФП [53] и увеличением риска прогрессирования постоянной формы ФП в полтора раза [54].

В мета-анализе результатов исследований VALUE, TRANSCEND и HOPE было отмечено снижение риска развития ФП на 19% [55–57].

Однако по результатам таких исследований, как STOPN-2 и CAPPP, не было отмечено достоверной разницы между применением у больных с АГ ИАПФ/АРА и бета-адреноблокаторов (БАБ)/блокаторов кальциевых каналов (БМК) с целью профилактики возникновения ФП [61].

В исследовании с лозартаном у пациентов с сочетанием АГ и пароксизмов ФП отмечалось достоверное уменьшение частоты пароксизмов аритмии в отличие от больных, леченых нифедипином и атенололом [58].

Поэтому было высказано предположение, что, помимо профилактики дилатации и гипертрофии предсердий, ИАПФ и БРА могут блокировать аритмогенный эффект АТII [59].

С другой стороны, из четырех мета-анализов, в которых оценивали эффект применения ИАПФ и БРА по предотвращению инцидентов ФП у пациентов с АГ [48–51], только в одном показано статистически значимое 25% снижение относительного риска развития ФП [50].

Послеоперационная ФП ассоциируется с двукратным увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, в основном, за счет инсульта и недостаточности кровообращения. Патофизиологический механизм послеоперационной ФП включает в себя окислительный стресс, воспаление, нарушение трансформации внеклеточной матрицы, ускоренного фиброза. Увеличение производства катехоламинов и АТII также предрасполагает к ФП. Риск развития ФП после проведения аорто-коронарного шунтирования (АКШ) составляет 25–30%, после операции на клапанах сердца – 40%, а после комбинированной операции – 50% [60].

В нескольких ретроспективных исследованиях сообщалось о влиянии ИАПФ на возникновение послеоперационной ФП, но, в основном, не давшем ожидаемого результата [62, 63].

В настоящее время активно изучается роль повышенного уровня альдостерона на развитие ФП. На данный момент существуют ограниченные клинические сведения о его причастности к развитию и поддержанию ФП.

Известны следующие механизмы проаритмического действия повышенного уровня альдостерона: фиброз предсердий, апоптоз, гипертрофия, воспаление, трансформация внеклеточного матрикса [64].

У больных с ФП было зафиксировано увеличение концентрации альдостерона в плазме и повышенная активность рецепторов альдостерона [65, 66].

В тоже время отмечалось снижение уровня альдостерона после проведения кардиоверсии [67]. Предварительные данные позволяют предположить, что спиронолактон снижает частоту рецидивов ФП после электрической кардиоверсии у пациентов с АГ и умеренной дисфункцией ЛЖ [68].

Таким образом, ESC и ВНОК в последних рекомендациях признают возможность применения ингибиторов РААС для первичной профилактики ФП у больных ХСН и АГ, особенно при наличии ГЛЖ (класс IIa, B) [19] (табл. 1, 2).

Статины

Точный механизм, посредством которого статины могут предотвращать развитие ФП, не был установлен, но предполагается, что это происходит за счет улучшения липидного обмена и профилактики атеросклеротического процесса, противовоспалительных, антиоксидантных свойств. Важную роль может играть предотвращение эндотелиальной дисфункции, нейрогормональной активации, изменения проводимости ионных

Таблица 1. Рекомендации по первичной профилактике ФП /терапии «вверх по течению» (upstream treatment)

Рекомендации	Класс	Уровень
Целесообразность применения ингибиторов АПФ и БРА для первичной профилактики ФП следует рассмотреть у больных с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса ЛЖ	II A	A
Целесообразность использования ингибиторов АПФ и БРА для первичной профилактики ФП следует рассмотреть у пациентов с артериальной гипертензией, в особенности с гипертрофией левого желудочка	II A	B
Следует рассмотреть целесообразность использования статинов для первичной профилактики ФП после операции аорто-коронарного шунтирования (изолированной или сочетающейся вмешательствами на клапанах сердца)	II A	B
Вопрос о применении статинов для первичной профилактики ФП может рассматриваться у пациентов с заболеваниями сердца, особенно с сердечной недостаточностью	II B	B
Лечения ингибиторами АПФ, БРА и статинами не рекомендуется для первичной профилактики ФП у больных без сердечно-сосудистых заболеваний	III	C

каналов [69]. Статины могут противодействовать аритмогенной активности АП II посредством уменьшения окисления липопротеинов низкой плотности и регулирования действия матриксных металлопротеиназ.

По данным регистра AdvancentSM у 25268 пациентов с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 40\%$ и дисфункцией ЛЖ на фоне гиполлипидемической терапии (главным образом, статины или комбинированная терапия) было отмечено снижение относительного риска развития ФП на 31% по сравнению с группой, которая данную терапию не получала [70]. Аналогичные данные были представлены по результатам исследования SCD-HeFT — относительный риск развития ФП снижался на 28% [71].

Однако разительно отличались результаты исследования GISSI-HF [72], в результате которого выявилось лишь 13% снижение риска развития ФП у больных, принимавших розувастатин, по сравнению с группой плацебо.

Существует очень ограниченные данные о потенциальном действии статинов в качестве первичной профилактики ФП у больных АГ, и многие исследования показали сравнительно низкий уровень использования статинов в этом клиническом направлении. В

Таблица 2. Применение ингибиторов АПФ и БРА для первичной профилактики ФП

Исследование	Количество пациентов	Основной препарат	Препарат сравнения	Частота впервые выявленной фибрилляции предсердий
CAPP	10985	Каптоприл	Диуретики, бета-блокаторы	2,1% при приеме каптоприла против 2,5% у пациентов, получавших БАБ/диуретики
STOPN-2	6628	Эналаприл, лизиноприл	Диуретики, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов	19% при приеме эналаприла/лизиноприла против 17,1% у пациентов, получавших БКК, и 16,4% — у получавших БАБ/диуретики
US cohort	10926	иАПФ	Блокаторы кальциевых каналов	17,9% при приеме иАПФ против 18,9% у пациентов, получавших БКК
LIFE	8851	Лозартан	Атенолол	6,8% при приеме лозартана против 10,1% у пациентов, получавших атенолол
VALUE	13760	Валсартан	Амлодипин	3,67% при приеме валсартана против 4,34% у пациентов, получавших амлодипин
ALLHAT	39056	Лизиноприл	Амлодипин/Доксазалин/Хлорталидон	20,6% при приеме лизиноприла против 22,4% у пациентов, получавших амлодипин, 16,3% — у получавших доксазалин и 20,6% — у получавших хлорталидон
UK cohort	23303	иАПФ,БРА	Блокаторы кальциевых каналов	иАПФ против БКК (p=0,001), БРА против БКК (p=0,002)
HOPE	8335	Рамиприл	Плацебо	2% при приеме рамиприла против 2,2% у пациентов, получавших плацебо
TRANSCEND	5926	Телмисартан	Плацебо	6,4% при приеме телмисартана против 6,3% у пациентов, получавших плацебо
TRACE	1749	Трандоприл	Плацебо	Пациенты, которые получали трандолаприл, были менее склонны к развитию впервые выявленной ФП в течение 2–4 лет наблюдения по сравнению с группой плацебо (2,8 против 5,3%, соответственно)
SOLVD	374	Эналаприл	Плацебо	Пациенты с ХСН и ФВ $\leq 35\%$, получавшие эналаприл, продемонстрировали меньший риск развития ФП в отличие от пациентов, получавших плацебо, после 2,9 лет наблюдения (5,4% против 24%, соответственно)
Val-HeFT	5000	Валсартан	Плацебо	Пациенты с ХСН и ФВ $< 40\%$ продемонстрировали более низкий относительный риск вновь выявленной ФП при приеме валсартана по сравнению с теми, которые принимали плацебо (5,3% и 7,9%, соответственно)
CHARM	6446	Кандесартан	Плацебо	Добавление кандесартана к обычной терапии ХСН приводило к снижению уровня впервые выявленной ФП по сравнению с плацебо (5,55% и 6,74%, соответственно)

ретроспективном анализе, включающем 2304 больных АГ без ФП на момент включения, был отмечен более низкий процент впервые выявленной ФП после терапии статинами, и, по сравнению с отсутствием статинов в лечении, отмечалось снижение относительного риска на 54% за средний период наблюдения 3,5 года [73].

Давно изучена роль воспаления в патогенезе ИБС и острого коронарного синдрома (ОКС), а также эффективность статинов в первичной и вторичной профилактике данной патологии [75]. Учитывая противовоспалительные и антиоксидантные свойства статинов, можно было бы ожидать их антиаритмического эффекта при ИБС и ОКС. По данным регистра FAST MI частота случаев возникновения ФП у больных инфарктом миокарда в ранние сроки (в первые 48 часов от момента госпитализации) была достоверно ниже по сравнению с больными, статины которым были назначены в более поздние сроки (3,9% по сравнению с 7,0%) [76].

В исследовании, в котором принимали участие 449 пациентов со стабильной формой ИБС, получающих статины, было обнаружено, что только у 9% пациентов из данной группы впервые возникла ФП, по сравнению с 15% тех, кто не получал статины [77]. По данным анализа HERS (Heart and Estrogen-progestin Replacement Study), включающего 2763 женщин в постменопаузе с клиникой ИБС, женщины, которые принимали статины, реже имели ФП на момент включения (отношение шансов 0,35; 95% доверительный интервал 0,13–0,93; $P=0,04$), а те лица, которые не имели в анамнезе ФП, были менее склонны к развитию впервые выявленной ФП [78].

В то же время, по данным исследования PROSPER, терапия правастатином в дозе 40 мг/сут не снижала вероятность развития впервые выявленной ФП по сравнению с плацебо [74]. По результатам исследования SPARCL, включавшего в себя 4731 пациента с предшествующими инсультом или транзиторной ишемической атакой, лечение высокими дозами (80 мг/сут) аторвастатина не снижало риск развития новых эпизодов ФП по сравнению с плацебо [79].

Главное свое проявление в качестве профилактики впервые возникшей ФП статины нашли у пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование (АКШ) и/или операцию на клапанах сердца. Воспаление и окислительный стресс играют важную роль в патогенезе послеоперационной ФП. Видимо, поэтому послеоперационная ФП стала основой для изучения эффектов препаратов с противовоспалительной и антиоксидантной активностью [80]. На основании данных, полученных в нескольких ретроспективных исследованиях [81–84] и в мета-анализе [85], была выявлена меньшая частота послеоперационной ФП и уменьшение длительности госпитализации на фоне приема статинов. По данным этих исследований

было предположено дозозависимое влияние статинов на предотвращение ФП. В исследовании AFIST I–III аторвастатин 40 мг/сут оказался более эффективным, чем более низкие дозы [81]. В исследовании с участием 680 пациентов, перенесших АКШ и/или операцию на клапанах, симвастатин 40 мг/сут и аторвастатин 40 мг/сут производили наибольшее профилактическое воздействие на послеоперационную ФП, снижая риск развития в 3,89 и 2,72 раза по сравнению с отсутствием терапии статинами. В то время как при приеме низких доз (10 мг) не отмечалось разницы по профилактике ФП [82].

Исследование ARMYDA-3 включавшее в себя 200 пациентов, продемонстрировало, что предварительное лечение аторвастатином в суточной дозе 40 мг за 7 дней до операции на сердце ассоциируется со значительным снижением риска развития ФП по сравнению с плацебо [86]. Но, тем не менее, мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований не обнаружил значимой связи между дозой статинов и риском послеоперационной ФП, но показал зависимость эффекта от продолжительности лечения статинами до операции [87].

Различные мета-анализы применения статинов в качестве первичной профилактики ФП дали спорную картину. Мета-анализ Fauchier и соавт. [88] результатов трёх рандомизированных клинических исследований по первичной профилактике ФП показал незначительную тенденцию к сокращению количества событий ФП. В мета-анализе Liu T. и соавт. [89] было отображено сокращение впервые возникшей ФП как после операции на сердце, так и в нехирургической ситуации, но только в обсервационных исследованиях.

В мета-анализе Rahimi K. и соавт. [90] показано 30% снижение относительного риска появления впервые возникшей и персистирующей формы ФП у пациентов с ОКС, операциями на сердце и после электрической кардиоверсии.

Однако в более позднем мета-анализе эти же авторы обнаружили, что положительное влияние статинов на частоту развития ФП отмечалось преимущественно в небольших разнородных исследованиях с коротким сроком наблюдения. В больших, длительных исследованиях положительного влияния терапии статинами выявлено не было, даже при сравнении более интенсивного их использования со стандартными дозами [91].

Таким образом, значение статинов с целью первичной профилактики ФП не было достаточно показательным, за исключением пациентов, перенесших операцию на сердце.

Тем не менее, некоторые положительные отчеты легли в основу рекомендаций по использованию статинов для профилактики ФП у пациентов с сопутствующими заболеваниями сердца, в частности ХСН. С другой

Таблица 3. Применение статинов для первичной профилактики ФП

Исследование	Количество пациентов	Основной препарат	Препарат сравнения	Основные результаты
Ozaydin	362	Аторвастатин		Использование статинов перед операцией АКШ уменьшало частоту впервые выявленной ФП у 8,2% пациентов, получавших аторвастатин, против 16,8%, получавших стандартную терапию
MIRACL	2861	Аторвастатин	Плацебо	Использование статинов у больных с ОКС не оказывало влияние на частоту впервые выявленной ФП – 1,8% при приеме аторвастатина, против 1,6% при приеме плацебо
ARMYDA-3	200	Аторвастатин	Плацебо	Многофакторный анализ показал, что лечение аторвастатином было сопряжено со снижением риска фибрилляции предсердий после операции на сердце на 61%
GISSI HF	3690	Розувастатин	Плацебо	Использование розувастатина у больных с ХСН без пароксизмов ФП в анамнезе не несколько снижало частоту впервые выявленной ФП – 13,9% при приеме розувастатина, против 16% при приеме плацебо

стороны, статины рекомендованы для профилактики послеоперационной ФП [19] (табл. 1, 3).

Полиненасыщенные жирные кислоты

Омега-3 ПНЖК обладают широким спектром кардиометаболического действия, позволяющим применять их для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [92]. Будучи универсальным составляющим биологических мембран, ω -3 ПНЖК способны регулировать активность нескольких мембранных белков и тем самым противодействовать аритмогенному эффекту дилатированных предсердий [93].

Применение ω -3 ПНЖК — многообещающее направление профилактики ФП, их антиаритмический эффект считают обусловленным обратным электрическим ремоделированием миокарда предсердий [94]. ω -3 ПНЖК оказывают прямое электрофизиологическое воздействие на некоторые ионные каналы, а также оказывают противовоспалительное, антиоксидантное действие, воздействуют на митоген-активированную протеинкиназу [95].

Кроме того, ω -3 ПНЖК могут уменьшить негативное влияние основного заболевания сердца, например, за счет снижения артериального давления и улучшения сократительной функции миокарда [96].

В исследовании Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study у 2174 мужчин в возрасте от 42 до 60 лет более высокий уровень ω -3 ПНЖК в сыворотке крови ассоциировался со снижением риска развития ФП [97].

По данным одного клинического исследования у 160 больных, которые предварительно получали ω -3 ПНЖК минимум за 5 дней перед АКШ, отмечалась более низкая частота вновь диагностированной ФП по сравнению с контрольной группой [98, 99]. В другом исследовании у 108 пациентов, перенесших изолированное АКШ, принимавших ω -3 ПНЖК или плацебо за 5 дней до операции, послеоперационные ФП встретилась у 43% больных в плацебо-группе и 56% — в группе

ω -3 ПНЖК, несмотря на значительно более высокий уровень ПНЖК в сыворотке крови и в тканях правого предсердия у последних. [100].

Омега-3 ПНЖК эффективно снижают количество случаев внезапной смерти и инфаркта миокарда, а также продлевают жизнь после инфаркта миокарда и при ХСН [92, 101]. Однако эти наблюдения не были воспроизведены в последующих двойных слепых рандомизированных контролируемых исследованиях [92].

У пациентов, получавших амиодарон и блокаторы РААС, добавление к терапии ω -3 ПНЖК в дозе 2 г в сутки способствовало повышению эффективности кардиоверсии и вероятности сохранения синусового ритма в течение года по сравнению с группой плацебо [102]. Однако в другом исследовании, похожем по объёму и периоду наблюдения, добавление ω -3 ПНЖК к терапии, получаемой пациентами (амиодарон и блокаторы РААС получали не все пациенты), не привело к уменьшению частоты рецидивов ФП после успешной кардиоверсии [103].

Таким образом, хотя теоретические основы и экспериментальные свидетельства указывают на антиаритмический эффект ω -3 ПНЖК при ФП, доказательства эффективности в крупномасштабных испытаниях до сих пор отсутствуют. Доза ω -3 ПНЖК, которая может привести к антиаритмическим эффектам, и продолжительность приема не установлены.

Заключение

«Терапия вверх по течению» (upstream treatment) при помощи ингибиторов РААС, статинов, и, возможно, ω -3 ПНЖК может влиять на развитие ФП. Основой благоприятного эффекта может быть предотвращение структурных изменений предсердий [11, 19, 22, 23, 104].

Убедительные данные результатов экспериментов на животных и положительные результаты клинических исследований показывают, что эти методы могут быть полезны для первичной профилактики ФП у отдельных ка-

тегорий пациентов. Тем не менее, достаточных доказательств, чтобы оправдать данные рекомендации и применить их к более широкому кругу пациентов с факторами риска ФП, в настоящее время нет. Таким образом, обоснованно продолжение изучения как первичной, так и вторичной профилактики ФП [104, 105].

Но не стоит забывать о «традиционных» методах профилактики ФП и сердечно-сосудистых состояний, ко-

торые часто ассоциируются с данным видом аритмии. Контроль уровня АД, глюкозы крови, устранение таких распространенных факторов риска, как избыточная масса тела, гиподинамия, курение — все это ассоциируется с меньшим риском возникновения ФП [11, 19].

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

Литература

- Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271(11):840–844
- Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A., et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285:2370–2375
- Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J., et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119–25.
- Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27(8):949–53.
- Majeed A., Moser K., Carroll K. Trends in the prevalence and management of atrial fibrillation in general practice in England and Wales, 1994–1998: analysis of data from the general practice research database. *Heart* 2001;86:284–288.
- Friberg J., Buch P., Scharling H., et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology* 2003;14:666–72.
- Nieuwlaet R., Prins M.H., Le Heuzey J.Y., et al. Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008;29(9):1181–9.
- van Veldhuisen D.J., Aass H., El Alaf D., et al.; MERIT-HF Study Group. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. Experiences from the MERIT-HF Study. *Eur J Heart Fail* 2006;8:539–546.
- Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B., et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–952.
- Nieuwlaet R., Capucci A., Camm A.J. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422–2434.
- Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360–1420
- Kozłowski D., Budreko S., Lip G.Y. et al. Lone atrial fibrillation: what do we know? *Heart* 2010; 96: 498–503.
- Le Heuzey J.Y., Piazada O., Piot O., et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: The CO-CAF study. *Am Heart* 2004;147:121–6.
- Stewart S., Murphy N.F., Walker A., et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90(3):286–92.
- Reynolds M.R., Essebag V., Zimetbaum P., et al. Healthcare resource utilization and costs associated with recurrent episodes of atrial fibrillation: the FRACTAL registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(6):628–33.
- Ringborg A., Nieuwlaet R., Lindgren P., et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace* 2008;10(4):403–11.
- Heemstra H. E., Nieuwlaet R., Meijboom M., Crijns H. J. The burden of atrial fibrillation in the Netherlands. *Neth Heart J* 2011;19:373–378.
- Wolowacz S.E., Samuel M., Brennan V.K., et al. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. *Europace* 2011; 13:1375–85.
- National guidelines for diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *Kardiovaskularna Terapija i Profilaktika* 2005; 4(4) suppl 1: 1–36. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2005; 4(4) Приложение 1: 1–36).
- Shilov A.M., Mel'nik M.V., Osija A.O., et al. Pathophysiology and principles of treatment of atrial fibrillation. *Russkij Medicinskij Zhurnal* 2011; 14:877–883. Russian (Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О., и др. Патфизиология и принципы лечения фибрилляции предсердий. Русский Медицинский Журнал 2011; 14:877–883).
- Morrow J.P., Reiffel A.J., Drug Therapy for Atrial Fibrillation: What Will Its Role Be in the Era of Increasing Use of Catheter Ablation? *PACE* 2009; 32:108–118.
- Savelieva I., Kakouros N., Kourliouros A., Camm A. J. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace* 2011;13:308–328.
- Savelieva I., Kakouros N., Kourliouros A., Camm A. J. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: Secondary prevention. *Europace* 2011;13:610–625.
- Savelieva I., Camm A.J. Is there any hope for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atrial fibrillation? *Am Heart J* 2007;154:403–406.
- Egorov D.F. Prospects for development of non-drug treatments for atrial fibrillation. *Vestnik Aritmologii* 2007;46: 68–78. Russian (Егоров Д.Ф. Перспективы развития немедикаментозных способов лечения фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии 2007;46: 68–78).
- Marcus G.M., Smith L.M., Vittinghoff E. et al. A first-degree family history in lone atrial fibrillation patients. *Heart Rhythm* 2008; 5: 826–830.
- Schotten U., Verheule S., Kirchhof P., Goette A. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal. *Physiol Rev* 2011; 91: 265–325.
- Hobbs W.J., Van Gelder I.C., Fitzpatrick A.P., et al. The role of atrial electrical remodeling in the progression of focal atrial ectopy to persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10: 866–70.
- Morillo C.A., Klein G.J., Jones D.L., et al. Chronic rapid atrial pacing: structural, functional and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation. *Circulation* 1995;91: 1588–95.
- Brundel B.J., Henning R.H., Kampinga H.H. et al. Molecular mechanisms of remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:315–324.
- Ravens U., Cerbai E. Role of potassium currents in cardiac arrhythmias. *Europace* 2008; 10(10): 1133–7.
- Wang Z., Feng J., Nattel S. Idiopathic atrial fibrillation in dogs: electrophysiologic determinants and mechanism of antiarrhythmic action of flecainide. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:277–286.
- Hoit B.D., Shao Y., Gabel M. et al. Left atrial mechanical and biomechanical adaptation to pacing induced heart failure. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 469–474.
- Kumagai K., Nakashima H., Urata H. et al. Effects of angiotensin II type I receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2197–2204.
- Kistler P.M., Sanders P., Dodic M. et al. Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure: implications for development of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27:3045–56.
- Thijssen V., Ausma J., Lin G. et al. Structural changes of atrial myocardium during chronic atrial fibrillation. *Path* 2000;9:17–28.
- Issac T.T., Dokainish H., Lakkis N.M., Role of Inflammation in Initiation and Perpetuation of Atrial Fibrillation A Systematic Review of the Published Data. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2021–28.
- Schnabel R.B., Sullivan L.M., Levy D. et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009; 373: 739–45.
- Williams B. Angiotensin II and the pathophysiology of cardiovascular remodeling. *Am J Cardiol* 2001;87(8A):10–17.
- Kourliouros A., Savelieva I., Kiotseoglou A., et al. Current concepts in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Am Heart J* 2009;157:243–52.
- Nasonov E.L., Paniukova E.V., Aleksandrova E.N. C-reactive protein--marker of inflammation in atherosclerosis (new data). *Kardiologiya* 2002;42(7):53–62. Russian (Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок — маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). Кардиология 2002; 7: 53–62).
- Goette A., Staack Th., Rocken Ch. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atrial during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1669–77.
- Cardin S., Li D., Thorin-Trescases N., et al. Evolution of the atrial fibrillation substrate in experimental congestive heart failure: angiotensin-dependent and -independent pathways. *Cardiovasc Res* 2003; 60: 315–25.
- Pedersen O.D., Bagger H., Kober L., Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:376–80.
- Vermes E., Tardif J.C., Bourassa M.G. et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003;107:2926–31.
- Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005;149:548–57.
- Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152:86–92.
- Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E. et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1832–9.

49. Anand K., Mooss A.N., Hee T.T., Mohiuddin S.M. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006;152:217–22.
50. Jibrini M.B., Molnar J., Arora R.R. Prevention of atrial fibrillation by way of abrogation of the renin-angiotensin system: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ther* 2008;15:36–43.
51. Schneider M.P., Hua T.A., Bohm M. et al Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2299–307.
52. Ruilope L.M., Schmieder R.E. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2008;21:500–8.
53. Benjamin E.J., Levy D., Vaziri S.M. et al Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840–4.
54. De Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaar R., et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:725–31.
55. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S. et al. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens* 2008;26:403–11.
56. Salehian O., Healey J., Stambler B., et al. Impact of ramipril on the incidence of atrial fibrillation: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation study. *Am Heart J* 2007;154:448–53.
57. Yusuf S., Teo K., Anderson C., et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174–83.
58. Shvarc Ju.G., Saleeva E.V., Kuznecova L.I. Losartan in the treatment of patients with paroxysmal atrial fibrillation, combined with arterial hypertension. *Vestnik Aritmologii* 1999;12:56–59. Russian (Шварц Ю.Г., Салеева Е.В., Кузнецова Л.И. Лозартан в лечении больных пароксизмальной мерцательной аритмией, сочетающейся с артериальной гипертензией. *Вестник аритмологии* 1999;12: 56–59).
59. Wachtell K., Horneftam B., Lehto M. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:705–11.
60. Mitchell L.B., Crystal E., Heilbron B., Page P. Atrial fibrillation following cardiac surgery. *Can J Cardiol* 2005;21:45B–50B.
61. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999;353:611–6.
62. Shariff N., Zelenkofske S., Eid S., et al. Demographic determinants and effect of pre-operative angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the occurrence of atrial fibrillation after CABG surgery. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:7.
63. Coleman C.I., Makniji S., Kluger J., White C.M. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers on the frequency of postcardiothoracic surgery atrial fibrillation. *Ann Pharmacother* 2007;41:433–7.
64. Lendeckel U., Dobrev D., Goette A. Aldosterone-receptor antagonism as a potential therapeutic option for atrial fibrillation. *Br J Pharmacol* 2010;159:1581–3.
65. Goette A., Hoffmanns P., Enayati W. et al. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2001;88:906–9.
66. Wozakowska-Kaplon B., Bartkowiak R., Janiszewska G. A decrease in serum aldosterone level is associated with maintenance of sinus rhythm after successful cardioversion of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:561–5.
67. Pei D.A., Yan Y.Y., Li L., et al. Mineralocorticoid receptor, CYP11B2 mRNA expression, and atrial matrix remodelling in patients with atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 2010;65:527–33.
68. Marchetti G., Roncuzzi R., Urbini S. et al. Pretreatment with mineralocorticoid receptor antagonists plus beta blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors increases the proportion of patients in sinus rhythm after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation and heart failure. *Circulation* 2008; 118:S923 (Abstract).
69. Savelieva I., Kourliouros A., Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2010;381:1–13.
70. Hanna I.R., Heeke B., Bush H., et al. Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Heart Rhythm* 2006;3: 881–6.
71. Dickinson M.G., Hellkamp A.S., Ip J.H. et al. Statin therapy was associated with reduced atrial fibrillation and flutter in heart failure patients in SCD-HEFT. *Heart Rhythm* 2006;3:S49 (Abstract).
72. Maggioni A.P., Fabbri G., Lucci D. et al. GISSI-HF Investigators. Effects of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the GISSI-HF trial. *Eur Heart J* 2009;30(19):2327–2336.
73. Izzo R., de Simone G., Trimarco V. et al. Statins therapy and atrial fibrillation in hypertensive patients. *Circulation* 2008;118:II–802 (Abstract).
74. Macfarlane P.W., Murray H., Sattar N. et al. The incidence and risk factors for new onset atrial fibrillation in the PROSPER study. *Europace* 2011;13(5): 634–639.
75. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992;326: 242–50.
76. Danchin N., Fauchier L., Marijon E., et al for the French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators Impact of early statin therapy on development of atrial fibrillation at the acute stage of myocardial infarction: data from the FAST-MI register. *Heart* 2010;96:1809–14.
77. Young-Xu Y., Jabbour S., Goldberg R. et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:1379–83.
78. Pellegrini C.N., Vittinghoff E., Lin F., et al. Statin use is associated with lower risk of atrial fibrillation in women with coronary disease: the HERS trial. *Heart* 2009;95:704–708.
79. Schwartz G.G., Chaitman B.R., Goldberger J.J., Messig M. High-dose Atorvastatin and Risk of Atrial Fibrillation in Patients with Prior Stroke or Transient Ischemic Attack Analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Am Heart J* 2011;161(5):993–9.
80. Brinkley D.M., Chen J. Effect of spironolactone on atrial fibrillation in patients with heart failure. *Heart Rhythm* 2010;7:S262 (Abstract).
81. Lertsburapa K., White C.M., Kluger J. et al. Preoperative statins for the prevention of atrial fibrillation after cardiothoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:405–11.
82. Kourliouros A., De Souza A., Roberts N., et al. Dose-related effect of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2008;85:1515–20.
83. Mithani S., Akbar M.S., Johnson D.J. et al. Dose dependent effect of statins on postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery among patients treated with beta blockers. *J Cardiothorac Surg* 2009;4:61.
84. Kourliouros A., Valencia O., Tavakkoli M. et al. Preoperative high-dose atorvastatin for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:244–8.
85. Chen W.T., Krishnan G.M., Sood N., et al. Effects of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery: a duration- and dose-response meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:364–72.
86. Patti G., Chello M., Candura D. et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006;114:1455–61.
87. Chen W.T., Krishnan G.M., Sood N. et al. Effects of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery: a duration- and dose-response meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:364–72.
88. Fauchier L., Pierre B., de Labriolle A. et al. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:828–35.
89. Liu T., Li G., Korantzopoulos P., Goudevenos J.A. Statin use and development of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Int J Cardiol* 2008;126:160–70.
90. Rahimi K., Emberson J., Mcgale P. et al. Effect of statins on atrial fibrillation: a collaborative meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J* 2009; Abstract Supplement: Abstract 2782.
91. Rahimi K., Martin J., Emberson J. et al. Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials. *BMJ* 2011;342:d1250.
92. Kromhout D., Yasuda S., Geleijnse J.M., Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? *Eur Heart J* 2012; 33: 436–443.
93. Ninio D.M., Murphy K.J., Howe P.R., Saint D.A. Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:1189–94.
94. Antonchenko I.V., Tatarskij B.A., Rodionov V.A., Batalov R.E. The use of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Vestnik Aritmologii* 2008; 53:5–11. Russian (Антонченко И.В., Татарский Б.А., Родионов В.А., Баталов Р.Е. Использование омега-3 полиненасыщенных жирных кислот при лечении пароксизмальных форм фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии* 2008; 53:5–11).
95. Savelieva I., Camm J. Statins and polyunsaturated fatty acids for treatment of atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:30–41.
96. Ramadeen A., Laurent G., dos Santos C.C. et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids alter expression of fibrotic and hypertrophic genes in a dog model of atrial cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2010;7: 520–8.
97. Virtanen J.K., Mursu J., Voutilainen S., Tuomainen T.-P. Serum Long-Chain n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Risk of Hospital Diagnosis of Atrial Fibrillation in Men. *Circulation* 2009, 120:2315–21.
98. Calo L., Bianconi L., Colivicchi F. et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1723–8.
99. Heidarsdottir R., Arnar D.O., Skuladottir G.V., et al. Does treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids prevent atrial fibrillation after open heart surgery? *Europace* 2010;12:356–63.
100. Saravanan P., Bridgewater B., West A.L. et al. Omega-3 fatty acid supplementation does not reduce risk of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:46–53.
101. Govorin A.V., Flev A.P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of patients with cardiovascular diseases. *Rational Pharmacother Card* 2012;8(1):95–102. Russian (Говорин А.В., Филев А.П. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *РФК* 2012;8(1): 95–102).
102. Nodari S., Trigiani M., Campia U. et al. ω-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion: a prospective, randomized study. *Circulation* 2011;124(10):1100–1106.
103. Bianconi L., Calo L., Mennuni M. et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids for the prevention of arrhythmia recurrence after electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, multicentre study. *Europace* 2011;13:174–81.
104. Van Gelder I.C., Haegeli L.M., Brandes A. et al. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13:1517–25.
105. Benjamin E.J., Chen P.S., Bild D.E., et al. Prevention of Atrial Fibrillation: Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *Circulation* 2009;119:606–618.

Поступила: 26.06.2012
Принята в печать: 06.07.2012

РИСК РАЗВИТИЯ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА АНТИКОАГУЛЯНТОВ

М. Ю. Гиляров*

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

Риск развития кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне приема антикоагулянтов

М. Ю. Гиляров*

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

Освещен ряд современных антитромботических средств, применяемых при фибрилляции предсердий. Наряду с традиционными препаратами (ацетилсалициловая кислота, варфарин) с точки зрения эффективности и безопасности отдельно рассматривается ривароксабан.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия, ривароксабан.

РФК 2012;8(4):569-572

The risk of bleedings in patients with atrial fibrillation during anticoagulant therapy

M. Yu. Gilyarov*

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

Up to date antithrombotic medications applied in patients with atrial fibrillation are discussed. Along with traditional drugs (acetylsalicylic acid, warfarin) rivaroxaban is specially considered in terms of efficacy and safety of alone.

Key words: atrial fibrillation, antithrombotic therapy, rivaroxaban.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):569-572

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

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой одно из наиболее часто встречающихся нарушений ритма сердца. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что хотя ФП редко бывает непосредственной причиной смерти пациента, она может вызывать ряд серьезных осложнений, в том числе, тромбоэмболии в сосуды большого круга кровообращения и, в частности, ишемический инсульт. Риск развития ишемического инсульта при ФП повышается в 5–7 раз. При этом инсульты кардиоэмболического генеза протекают тяжелее и чаще, чем инсульты, сопряженные с атеротромбозом, приводят к формированию выраженного неврологического дефицита, инвалидизации и смерти пациента [1, 2].

Позиции антитромботических препаратов

В связи со значительной опасностью развития инсульта меры по предотвращению этого осложнения являются первоочередной задачей врача при лечении пациента с ФП. Оценка риска развития инсульта с помощью использования специальных шкал (CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc) должна быть осуществлена сразу после выявления у пациента ФП, даже до выбора стратегии лечения (контроль ритма или контроль ЧСС) (рис. 1) [3].

На сегодняшний день в значительной степени пошатнулись позиции антитромботических препаратов и,

прежде всего, ацетилсалициловой кислоты (АСК), как средства профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП. АСК практически не снижает риск развития инсульта у этих больных, но, в тоже время, может повышать риск развития кровотечений (прежде всего, из желудочно-кишечного тракта) [4]. При анализе данных исследований с АСК было выявлено, что она незначительно снижает риск развития ишемических и незначительно повышает риск развития геморрагических инсультов. Таким образом, ее общая клиническая эффективность (разница в частоте ишемических инсультов на фоне лечения и без такового минус полуторакратная разница частоты геморрагических инсультов без лечения и на таковом) практически не отличается от нуля [5].

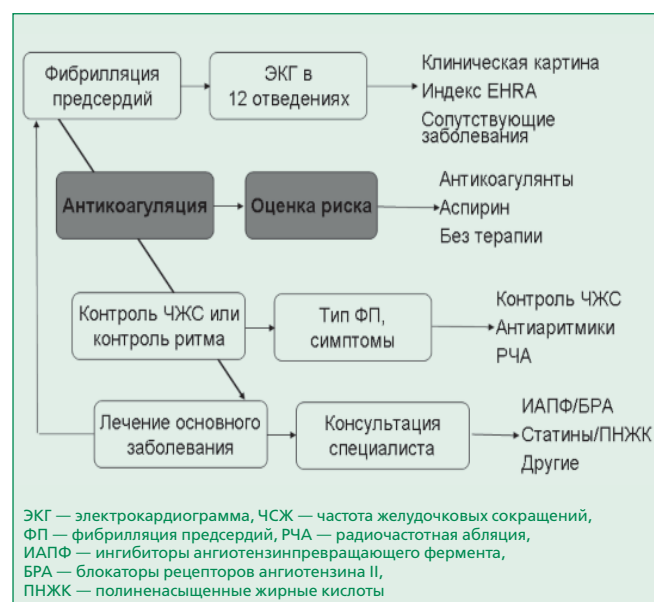


Рисунок 1. Тактика ведения пациентов при фибрилляции предсердий [3]

Сведения об авторах:

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

В связи с этим у пациентов с низким риском развития тромбоэмболических осложнений (ноль баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc) рекомендуется выбирать между АСК и отсутствием терапии, отдавая предпочтение отказу от назначения антитромбоцитарных препаратов. При наличии одного балла выбор следует осуществлять между АСК и пероральными антикоагулянтами, отдавая предпочтение последним [3].

Таким образом, на сегодняшний день наиболее эффективным средством предупреждения тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП являются пероральные антикоагулянты. Долгое время эта группа средств была представлена антагонистами витамина К (АВК), среди которых наиболее часто применялся варфарин. Варфарин достаточно эффективно снижает риск развития инсульта при ФП (на 64% по сравнению с плацебо и на 32% по сравнению с АСК) [4].

Применение любых средств, снижающих свертываемость крови, всегда является компромиссом между эффективностью в предупреждении развития тромбозов и эмболий, и безопасностью, т. е. частотой развития геморрагических осложнений. Варфарин обладает достаточно узким терапевтическим окном в рамках значений международного нормализованного отношения (МНО) между 2,0 и 3,0, за границами которого либо падает эффективность, либо значительно возрастает частота развития кровотечений. Даже если антикоагулянтная активность варфарина поддерживается в этих границах, риск кровотечений все равно возрастает, но мы считаем это приемлемой платой за предотвращение ишемических инсультов.

Риск развития кровотечений на фоне приема антикоагулянтов зависит от многих факторов. Это пол, возраст, состояние печени и почек, наличие патологии системы свертывания крови, прием некоторых лекарств и т. п. Также риск геморрагических осложнений возрастает в первые месяцы терапии варфарином, когда доза не отработана и возможны значительные ко-

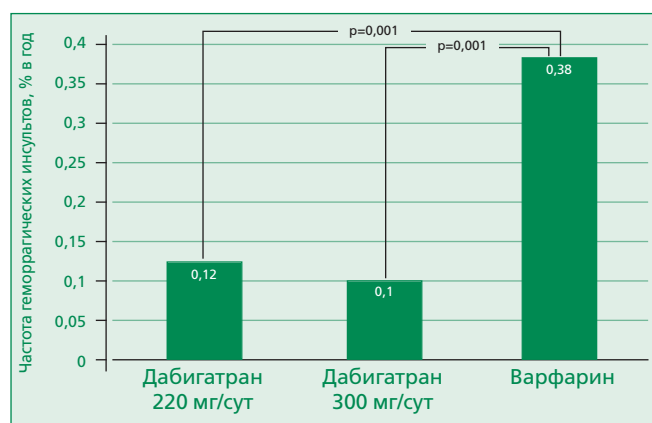


Рисунок 2. Сравнительная частота развития геморрагических инсультов у пациентов с ФП на фоне применения дабигатрана и варфарина

лебания МНО [6]. Для определения риска развития геморрагических осложнений у конкретного пациента рекомендуется использовать шкалу HASBLED (табл. 1) [7].

Название образовано по первым буквам факторов риска: Hypertension, Abnormal renal or liver function, Stroke, Bleeding, Labile INR, Elderly, Drugs. За каждый пункт присваиваются баллы, согласно таблице. Если сумма баллов равна или больше трех, риск развития геморрагических осложнений считается высоким. Следует отметить, что согласно этой шкале выделяют только высокий и низкий риск развития кровотечений. Промежуточных градаций риска она не имеет.

Дабигатран: эффективность и безопасность

Долгие годы варфарин и другие АВК оставались практически безальтернативными средствами, эффективно предупреждающими развитие тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. Однако в 2009 г. их монополия была нарушена, когда были опубликованы результаты исследования RELY [8].

Таблица 1. Шкала HASBLED для определения риска развития геморрагических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне приема антикоагулянтов [7]

Фактор	Комментарий
H Гипертензия (1 балл)	Систолическое АД > 160 мм рт.ст.
A Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу за каждое)	Диализ, креатинин > 200 мкмоль/л, цирроз печени, билирубин > 2 норм, АСТ/АЛТ > норм
S Инсульт (1 балл)	Любой инсульт в анамнезе
B Кровотечение (1 балл)	Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему (анемия, тромбоцитопения)
L Лабильное МНО (1 балл)	Нестабильное/высокое МНО или целевое МНО < 60% времени
E Возраст более 65 лет (1 балл)	
D Лекарства или алкоголь (по 1 баллу за каждый пункт)	АСК, клопидогрел, НПВС, алкоголизм
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства	

Таблица 2. Общая клиническая эффективность варфарина и дабигатрана у больных с ФП (разница в частоте ишемических инсультов на фоне лечения и без такового минус полуторакратная разница частоты геморрагических инсультов без лечения и с таковым) [9]

Баллы CHA ₂ DS ₂ -VASc	Варфарин		Дабигатран 110 мг 2 раза в сутки		Дабигатран 150 мг 2 раза в сутки	
	Риск кровотечений		Риск кровотечений		Риск кровотечений	
	Низкий	Высокий	Низкий	Высокий	Низкий	Высокий
0	-0,11	н/д	1,75	н/д	1,36	н/д
1	-0,02	0,25	1,40	1,67	1,09	1,36
2–9	1,19	2,21	2,37	3,40	2,08	3,10
н/д — нет данных						

В нем была проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности варфарина и прямого ингибитора тромбина дабигатрана у пациентов с неклапанной ФП. Важнейшим отличием дабигатрана от варфарина является предсказуемая и устойчивая фармакокинетика, что позволяет применять его в фиксированной дозе без рутинного контроля параметров свертывания крови и, в частности, МНО.

Исследование показало, что дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки на 34% снижал относительный риск развития инсультов и системных эмболий по сравнению с варфарином. При этом частота больших кровотечений достоверно не различалась между этими группами больных. В группе больных, принимавших дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки, риск развития тромбоэмболических осложнений достоверно не отличался от риска в группе пациентов, принимавших варфарин. Однако при приеме дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки наблюдалась достоверно более низкая частота развития больших кровотечений, чем на фоне применения варфарина. Общая же частота кровотечений была достоверно ниже на фоне применения обеих доз дабигатрана. Частота развития жизнеугрожающих кровотечений на фоне применения дабигатрана также была достоверно ниже в обеих группах, чем на фоне приема варфарина. Особенно стоит отметить тот факт, что на фоне применения дабигатрана в любой из двух дозировок отмечалась достоверно более низкая, чем на фоне приема варфарина, частота развития такого грозного осложнения антикоагулянтной терапии, как геморрагический инсульт (рис. 2).

Данный факт предопределил то, что общая клиническая эффективность в реальной практике у дабигатрана была выше, чем у варфарина как среди пациентов с высоким, так и с низким риском развития кровотечений и инсультов (табл. 2) [9].

Таким образом, дабигатран в исследовании RELY показал себя высокоэффективным и безопасным в применении препаратом, превзошедшим варфарин по целому ряду показателей и, к тому же, он не требует рутинного контроля показателей коагулограммы.

Вероятно, именно этим объясняется энтузиазм врачей, которые по всему миру начали широко назначать дабигатран для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП, зачастую без учета индивидуальных особенностей пациента, таких, как возраст, функция почек, совместный прием некоторых лекарственных препаратов. В результате после первого периода применения препарата стали появляться сообщения о повышении риска кровотечений. Так, в Новой Зеландии за два месяца дабигатран был назначен 7000 пациентам, на фоне его применения развилось 78 кровотечений. При анализе причин было выявлено, что в каждом четвертом случае имели место ошибки при назначении дабигатрана (препарат назначался, не дожидаясь снижения МНО менее 2,0 или пациентам с выраженным снижением функции почек). Кроме того, две трети пациентов были старше 80 лет. У данной группы пациентов назначение антикоагулянтов всегда требует большой осторожности, поиска потенциальных источников кровотечений и тщательной оценки соотношения риска и пользы от назначения препарата.

Эти данные, а также накопление опыта по применению дабигатрана привели к появлению сообщения об изменениях в информации по применению дабигатрана от Европейского медицинского агентства (организации по контролю за лекарственными препаратами) [10].

В нем говорится, что данные подтверждают положительное соотношение польза/риск при применении дабигатрана, но требуются более четкие указания по его использованию. Комитет Агентства по медицинским продуктам, используемым у людей, пришел к выводу, что частота развития фатальных кровотечений на фоне приема дабигатрана в реальной клинической практике намного ниже, чем в клинических исследованиях, но пока требуется дальнейшее тщательное наблюдение за использованием препарата. Дополнительные рекомендации касаются необходимости тщательного мониторинга функции почек до и во время применения дабигатрана, отказа от применения дабигатрана у паци-

ентов с высоким риском развития кровотечений и отказа от совместного использования дабигатрана и других антикоагулянтов.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день имеется эффективная и безопасная альтернатива варфарину для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ФП. Но, учитывая относительно небольшой

опыт по применению дабигатрана, его назначение должно быть взвешенным, с тщательным учетом всех особенностей и рисков конкретного пациента, и, конечно, в полном соответствии с инструкцией по применению препарата.

Конфликт интересов. Автор не сообщил об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. Allen C.L., Bayraktutan U. Risk factors for ischaemic stroke. *Int J Stroke* 2008; 3: 105–116.
2. Ferro J. Cardioembolic stroke: an update. *The Lancet Neurology* 2003; 2: 177–188.
3. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–2429.
4. 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.
5. Olesen J.B., Lip G.Y., Lindhardsen J et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106: 739–749.
6. Dahri K., Loewen P. The risk of bleeding with warfarin: A systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Thromb Haemost* 2007; 98: 980–987.
7. Pisters R., Lane D. A., Nieuwlaet R. et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; Vol.
8. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151.
9. Banerjee A, Lane D.A., Torp-Pedersen C. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a 'real world' atrial fibrillation population: a modeling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107: 584–589.
10. European Medicines Agency updates patient and prescriber information for Pradaxa; 2012. Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/05/news_detail_001518.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Date of access: 09.08.2012.

Поступила: 12.07.2012

Принята в печать: 03.08.2012

ИННОВАЦИЯ

ПРОФИЛАКТИКА **ИНСУЛЬТА** И СИСТЕМНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ



ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА

Прадакса® 150 мг
два раза в день

Единственный зарегистрированный
пероральный антикоагулянт,
доказавший преимущество
над варфарином
в профилактике инсульта*



Boehringer
Ingelheim

ООО «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3
Тел. +7 (495) 544 5044

150 мг 2 раза в день
Прадакса®
дабигатрана этексилат
Высокоэффективная профилактика инсульта

* Stuart J. Connolly M.D. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. sept. 17, 2009, vol. 361 N12, p. 1139-51



Положа руку на сердце



КАРДИОМАГНИЛ®

Ацетилсалициловая кислота 75 мг + магния гидроксид 15,2 мг
Ацетилсалициловая кислота 150 мг + магния гидроксид 30,39 мг

Уникальная низкодозовая комбинация АСК и гидроксида магния
для первичной и вторичной профилактики тромбообразования

- Антацидный компонент препарата – гидроксид магния снижает ulcerогенное действие кислоты на слизистую желудка*
- Специальные кардиологические дозировки – 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам

Сокращённая инструкция по медицинскому применению препарата Кардиомагнил.

Показания к применению: профилактика сердечно-сосудистых заболеваний при наличии факторов риска, тромбоза кровеносных сосудов, тромбоза эмболии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП, кровоизлияние в головной мозг; бронхиальная астма, индуцированная приёмом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; тяжёлая почечная недостаточность; беременность (I и III триместры); период лактации; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** таблетки проглатывают целиком, запивая водой. При желании таблетку можно разломить пополам, разжевать или предварительно растереть. Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) – 1 таблетка Кардиомагнила 150 мг в первые сутки, затем по 1 таблетке Кардиомагнила 75 мг 1 раз в сутки. Профилактика повторного инфаркта миокарда, тромбоза и тромбоза эмболии после хирургического вмешательства на сосудах – 1 таблетка Кардиомагнила, содержащего АСК в дозе 75–150 мг 1 раз в сутки. **Побочное действие:** аллергические реакции, тошнота, изжога, болевые ощущения в области живота, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения, бронхоспазм, повышенная кровоточивость. **С осторожностью:** при подагре, гиперурикемии, наличии в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта или желудочно-кишечных кровотечений, почечной и/или печёночной недостаточности, бронхиальной астме, сенной лихорадке, полипоза носа, аллергических состояниях, во II триместре беременности. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА: ЧТО НОВОГО В СТАРОМ ПРЕПАРАТЕ?

И.В. Жиров*

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Ацетилсалициловая кислота: что нового в старом препарате?

И.В. Жиров*

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Российский кардиологический научно-производственный комплекс. 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Представлены результаты ряда последних исследований по эффективности ацетилсалициловой кислоты (АСК), потенциально связанные с возможностью расширения показаний к ее назначению, в частности, с целью профилактики онкологических заболеваний. Данное показание АСК требует проверки и воспроизведения в дополнительных работах.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, онкологический риск, первичная профилактика.

РФК 2012;8(4):573-580

Acetylsalicylic acid: what's new in the old drug?

I.V. Zhiron*

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

The results of recent trials on acetylsalicylic acid (ASA) efficacy are presented. Data potentially related to the possibility of ASA indications extension is discussed, in particular that referring to the cancer prevention. This ASA indication should be confirmed in additional studies.

Key words: acetylsalicylic acid, cancer risk, primary prevention.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):573-580

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

Введение

В арсенале современной кардиологии прочно закрепляются достижения современной фармакологии, внедренные в практику в конце XX — начале XXI века. Применение статинов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторов позволило значительно улучшить прогноз у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Вместе с тем, до сих пор значимую роль играют средства, выделенные или синтезированные гораздо раньше, например, хинидин и сердечные гликозиды. К их числу относится и ацетилсалициловая кислота (АСК).

Это связано с тем, что несомненным является факт возникновения обострения ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне повреждения атеросклеротической бляшки с разрывом ее поверхности и формированием внутрисосудистого тромбоза [1–3]. Ключевую роль в этом процессе играют тромбоциты, агрегация и активация которых ведет к лавинообразному увеличению тромба. Поэтому применение препаратов, способных угнетать функцию тромбоцитов, является основой стратегии лечения обострения ИБС и его профилактики [3–4]. Однако, несмотря на столь длительную историю применения данного средства, интерес исследователей до сих пор прикован к возможным до-

полнительным преимуществам АСК. Не уменьшается и количество публикаций, связанных с возможным пересмотром роли АСК в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (во вторичной профилактике ее место остается незыблемым) [5–6]. Мы считаем целесообразным остановиться на новых исследованиях, проведенных с применением АСК в последние два года.

Ацетилсалициловая кислота и риск злокачественных новообразований

В конце 2010 г. были представлены результаты двух мета-анализов, посвященных данной проблеме. Первый из них был посвящен возможности уменьшения риска злокачественных новообразований на фоне приема АСК [7]. Для целей данного мета-анализа отбирались рандомизированные клинические исследования (РКИ) по эффективности АСК, в которых длительность запланированной терапии была более 4 лет. Критериям отбора соответствовало восемь исследований (BDAT=British Doctors Aspirin Trial; UK-TIA=UK transient ischaemic attack trial; ETDRS=Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; SAPAT=Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial; TPT=Thrombosis Prevention Trial; JPAD=Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes; POPADAD=Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes; AAA=Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis; всего 25 570 пациентов, 674 случая смерти от опухолей). Показано, что назначение АСК вело

Сведения об авторе:

Жиров Игорь Витальевич — д.м.н., с.н.с. отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ИКК им А.Л. Мясникова РКНПК

Таблица 1. Анализ влияния терапии АСК на риск смерти от злокачественных новообразований (стратификация по первичной локализации и сроку наблюдения) [по 7].

Первичная локализация опухоли*	n	Наблюдение 0–5 лет ИР (95% ДИ)	p	Наблюдение свыше 5 лет ИР (95% ДИ)	p
Желудочно-кишечный тракт					
Пищевод	23	0,78 (0,27–2,23)	0,64	0,43 (0,11–1,72)	0,23
Поджелудочная железа	45	0,88 (0,44–1,77)	0,73	0,25 (0,07–0,92)	0,04
Колоректальная зона	54	0,78 (0,39–1,56)	0,48	0,41 (0,17–1,00)	0,05
Желудок	36	1,85 (0,81–4,23)	0,14	3,09 (0,64–0,91)	0,16
Другое	24	0,67 (0,23–1,99)	0,47	0,20 (0,04–0,91)	0,04
Всего	182	0,96 (0,67–1,38)	0,81	0,46 (0,27–0,77)	0,003
Другая локализация					
Легкие	198	0,92 (0,65–1,30)	0,65	0,68 (0,42–1,10)	0,11
Предстательная железа	37	0,70 (0,29–1,73)	0,44	0,52 (0,20–1,34)	0,17
Почки и мочевого пузыря	31	1,04 (0,44–2,47)	0,93	1,28 (0,36–4,54)	0,70
Другое (не гематология)	93	0,86 (0,52–1,44)	0,57	1,01 (0,51–1,98)	0,98
Всего	359	0,90 (0,69–1,16)	0,41	0,76 (0,54–1,08)	0,12
Неуточненная первичная локализация	36	0,56 (0,28–1,15)	0,12	0,56 (0,09–3,38)	0,53
Все опухоли (кроме гематологических)	577	0,88 (0,72–1,08)	0,22	0,64 (0,49–0,85)	0,002
Гистологический тип†					
Аденокарцинома	247	0,86 (0,62–1,18)	0,34	0,53 (0,35–0,81)	0,003
Другое	224	0,89 (0,65–1,23)	0,48	0,79 (0,50–1,24)	0,30
Не определено	106	0,91 (0,58–1,44)	0,70	0,69 (0,34–1,43)	0,32
Злокачественные гематологические заболевания	50	0,82 (0,44–1,54)	0,53	0,34 (0,09–1,28)	0,11
Все случаи новообразований*	627	0,88 (0,72–1,06)	0,17	0,62 (0,47–0,82)	0,001
Все случаи новообразований, включая исследование ETDRS‡	657	0,86 (0,71–1,04)	0,11	0,66 (0,50–0,87)	0,003

ИР — индекс риска; n — количество смертей от злокачественных новообразований; * — анализ проводился на основании шести исследований, в которых изучались первичная локализация и гистологический тип опухоли; † анализ проводился для негематологических новообразований; ‡ в исследовании ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) гистологический тип и первичная локализация опухоли не изучались

к достоверному снижению риска опухолевой смертности (совокупное отношение шансов [ОШ] 0,79; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,68–0,92; $p=0,003$). При анализе индивидуализированных данных (семь исследований; 23535 пациентов; 657 случаев смерти от опухолей) снижение риска выявлено только после срока наблюдения 5 лет (любая локализация опухолей, индекс риска [ИР] 0,66; 95%ДИ 0,50–0,87; опухоли ЖКТ — ИР 0,46; 95%ДИ 0,27–0,77; в обоих случаях $p=0,003$) (табл. 1).

Исследователям были доступны данные о причинах смерти пациентов, включенных в проекты TPT, BDAT, UK-TIA (1634 смерти у 12659 пациентов). На основании этого был рассчитан 20-летний риск смерти от опухолей, который также был достоверно ниже в группе АСК (все опухоли ИР 0,80; 95%ДИ 0,72–0,88; $p<0,0001$; опухоли ЖКТ ИР 0,65; 95%ДИ 0,54–0,78; $p<0,0001$) (табл. 2).

Данный благоприятный эффект достоверно усиливался в зависимости от длительности лечения ($p=0,01$). Латентный период (время до уменьшения риска) составлял 5 лет для опухолей пищевода, поджелудочной

железы, легких, головного мозга и был более длителен в отношении рака предстательной железы, желудка, толстого кишечника. Для опухолей легких и пищевода снижение 20-летнего риска отмечено для аденокарцином (ИР 0,66; 95%ДИ 0,56–0,77; $p<0,0001$) [7]. Степень снижения риска не зависела от дозы АСК (75 мг или более), пола, курения, но была связана с возрастом — абсолютное снижение 20-летнего риска опухолевой смерти у пациентов в возрасте 65 лет и старше составило 7,08% (2,42–11,74) [7].

Во втором анализе на материале пациентов, включенных в четыре РКИ АСК для первичной (Thrombosis Prevention Trial, British Doctors Aspirin Trial) и вторичной (Swedish Aspirin Low Dose Trial, UK-TIA Aspirin Trial) профилактики сосудистых событий и одно исследование с применением различных доз АСК (Dutch TIA Aspirin Trial), изучали эффективность данной терапии в отношении заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований толстой и прямой кишки. Анализировали совокупные индивидуализированные данные больных на протяжении более чем 20-летнего наблюдения за ними после окончания терапии по про-

Таблица 2. Анализ влияния терапии АСК на 20-летний риск смерти от злокачественных новообразований (10502 пациента со сроком наблюдения более 5 лет, включенных в три РКИ, стратификация по первичной локализации и сроку наблюдения) [по 7]

Первичная локализация опухоли	n	Наблюдение 0–10 лет ИР (95% ДИ) р		Наблюдение 10–20лет ИР (95% ДИ) р		Наблюдение 0–20лет ИР (95% ДИ) р	
Желудочно-кишечный тракт							
Пищевод	62	0,53 (0,24–1,18)	0,12	0,36 (0,18–0,71)	0,003	0,42 (0,25–0,71)	0,001
Поджелудочная железа	77	0,82 (0,41–1,67)	0,59	0,79 (0,44–1,42)	0,43	0,81 (0,51–1,26)	0,34
Колоректальная зона	179	0,79 (0,49–1,26)	0,32	0,51 (0,35–0,74)	0,0005	0,60 (0,45–0,81)	0,0007
Желудок	71	1,36 (0,64–2,90)	0,43	0,42 (0,23–0,79)	0,007	0,69 (0,43–1,10)	0,11
Другое	18	0,68 (0,14–3,36)	0,64	1,97 (0,53–7,27)	0,31	1,33 (0,50–3,54)	0,57
Всего	409	0,80 (0,59–1,08)	0,14	0,56 (0,44–0,72)	<0,0001	0,65 (0,53–0,78)	<0,0001
Другая локализация							
Легкие	326	0,68 (0,50–0,92)	0,01	0,75 (0,55–1,02)	0,07	0,71 (0,58–0,89)	0,002
Предстательная железа	210	0,83 (0,47–1,46)	0,52	0,80 (0,58–1,09)	0,15	0,81 (0,61–1,06)	0,12
Почки и мочевого пузыря	94	0,75 (0,41–1,37)	0,35	0,90 (0,52–1,57)	0,72	0,83 (0,55–1,25)	0,37
Другое (не гематология)	128	0,68 (0,39–1,17)	0,16	1,28 (0,80–2,05)	0,31	0,98 (0,69–1,39)	0,91
Всего	757	0,71 (0,56–0,88)	0,002	0,85 (0,71–1,03)	0,10	0,79 (0,69–0,91)	0,001
Неуточненная первичная локализация	89	1,19 (0,58–2,42)	0,63	0,95 (0,56–1,61)	0,84	1,03 (0,67–1,57)	0,90
Все опухоли (кроме гематологических)	1251	0,76 (0,63–0,90)	0,002	0,75 (0,65–0,87)	0,0001	0,75 (0,67–0,84)	<0,0001
Гистологический тип							
Аденокарцинома	648	0,70 (0,54–0,91)	0,008	0,64 (0,53–0,77)	<0,0001	0,66 (0,56–0,77)	<0,0001
Другое	302	1,04 (0,72–1,52)	0,83	0,74 (0,55–0,98)	0,04	0,87 (0,70–1,08)	0,21
Не определено	331	0,66 (0,49–0,90)	0,01	1,12 (0,83–1,52)	0,46	0,84 (0,67–1,05)	0,13
Злокачественные гематологические заболевания	126	1,31 (0,69–2,50)	0,41	1,00 (0,65–1,54)	0,99	1,09 (0,76–1,56)	0,65
Все случаи новообразований	1378	0,79 (0,66–0,93)	0,005	0,77 (0,67–0,89)	0,0002	0,78 (0,70–0,87)	<0,0001

ИР – индекс риска; n – количество смертей от злокачественных новообразований; анализ проводился на основании данных 10502 пациентов со сроком наблюдения более 5 лет

токолу клинических исследований, а также влияние дозы АСК, длительности лечения и локализации опухоли на полученные результаты [8].

В сравнительных контролируемых исследованиях (средний срок нахождения в протоколе 6,0 лет) при медиане наблюдения 18,3 года у 14033 больных была выявлена 391 (2,8%) опухоль толстой или прямой кишки. Включение в группу АСК вело к снижению 20-летнего риска развития опухолей толстой (ИР для заболеваемости 0,76; 95%ДИ 0,60–0,96; $p=0,02$; ИР для смертности 0,65; 95%ДИ 0,48–0,88; $p=0,005$), но не прямой кишки (соответственно, ИР 0,90; 95%ДИ 0,63–1,30; $p=0,58$ и ИР 0,80; 95%ДИ 0,50–1,28; $p=0,35$) (табл. 3).

При вторичном анализе выявлено, что назначение АСК вело к снижению риска опухолей проксимальной части толстого кишечника (ИР 0,45; 95%ДИ 0,28–0,74; $p=0,001$ и ИР 0,34; 95%ДИ 0,18–0,66; $p=0,001$), но не дистальной (ИР 1,10; 95%ДИ 0,73–1,64; $p=0,66$ и ИР 1,21; 95%ДИ 0,66–2,24; $p=0,54$; различия в локализации по заболеваемости $p=0,04$, по смертности $p=0,01$) [8]. Польза от назначения АСК повышалась в

зависимости от длительности лечения. Так, терапия АСК в течение 5 лет и более снижала риск развития опухолей проксимальных отделов толстого кишечника почти на 70% (ИР 0,35; 95%ДИ 0,20–0,63 и ИР 0,24; 95%ДИ 0,11–0,52; в обоих случаях $p<0,0001$), а также риск опухолей прямой кишки (ИР 0,58; 95%ДИ 0,36–0,92; $p=0,02$ и ИР 0,47; 95%ДИ 0,26–0,87; $p=0,01$) [8]. Не показано увеличения выраженности данного эффекта при назначении доз АСК более 75 мг, абсолютное снижение 20-летнего риска фатальных опухолей составило 1,76% (0,61–2,91; $p=0,001$) после 5-летней терапии дозами 75–300 мг. Следует отметить, что по результатам исследования Dutch TIA, назначение 30 мг АСК вело к более высокому опухолевому риску по сравнению с дозой 283 мг (отношение шансов 2,02; 95%ДИ 0,70–6,05; $p=0,15$) [8].

В представленном мета-анализе основные усилия сфокусированы на первичной локализации опухоли, дозе и длительности терапии. Используя сертификаты смерти 14033 пациентов, показано, что при 20-летнем наблюдении терапия АСК уменьшает риск рака толстого кишечника (ИР 0,76; 95% ДИ 0,60–0,96; $p=0,02$; ана-

Таблица 3. Влияние терапии АСК (75–1200 мг/сут) на долгосрочный риск возникновения злокачественных новообразований толстого кишечника (по сравнению с контролем) [по 8]

Локализация	Все пациенты			Длительность терапии более 5 лет		
	n	ИР (95% ДИ)	p	n	ИР (95% ДИ)	p
Все опухоли	397	0,76 (0,63–0,94)	0,01	316	0,68 (0,54–0,87)	0,002
Проксимальные отделы толстого кишечника	69	0,45 (0,28–0,74)	0,001	61	0,35 (0,20–0,63)	<0,0001
Дистальные отделы толстого кишечника	100	1,10 (0,73–1,64)	0,66	75	1,14 (0,69–1,86)	0,61
Толстый кишечник (локализация не определена)	109	0,74 (0,51–1,07)	0,11	93	0,81 (0,52–1,25)	0,34
Весь толстый кишечник	278	0,76 (0,60–0,96)	0,02	229	0,75 (0,58–0,97)	0,03
Прямая кишка	119	0,90 (0,63–1,30)	0,58	87	0,58 (0,36–0,92)	0,02
Смертельные опухоли	240	0,66 (0,52–0,86)	0,002	193	0,57 (0,42–0,78)	<0,0001
Проксимальные отделы толстого кишечника	41	0,34 (0,18–0,66)	0,001	37	0,24 (0,11–0,52)	<0,0001
Дистальные отделы толстого кишечника	44	1,21 (0,66–2,24)	0,54	30	1,24 (0,58–2,65)	0,58
Толстый кишечник (локализация не определена)	89	0,61 (0,40–0,94)	0,02	75	0,71 (0,44–1,17)	0,18
Весь толстый кишечник	174	0,65 (0,48–0,88)	0,005	142	0,63 (0,45–0,87)	0,006
Прямая кишка	70	0,80 (0,50–1,28)	0,32	54	0,47 (0,26–0,87)	0,01

ИР — индекс риска. Значения несколько отличаются от приведенных в тексте из-за включения данных исследования SALT. Два колоректальных рака в разных местах включены у 4 пациентов из-за невозможности установить какой рак был причиной смерти.

логичные значения для смерти по этой причине составили — ИР 0,65; 95% ДИ 0,48–0,88; $p=0,005$). При этом между началом приема АСК и данным превентивным действием определяется «латентный» период в течение 7–8 лет. Дозы АСК выше 75 мг не оказывали какого-либо улучшения этого благоприятного действия, ниже 30 мг были неэффективными. Терапия АСК уменьшала риск злокачественных новообразований проксимальных частей толстого кишечника на 55%, влияние на опухоли дистальной части отсутствовало.

Преимуществами данной работы являются: длительный срок наблюдения за пациентами (более 20 лет), которые получали АСК в течение 5 лет в двойных слепых РКИ [за исключением British Doctors Aspirin Trial (группы открытой терапии) и Dutch TIA Aspirin Trial (283 мг против 30 мг АСК, то есть отсутствием плацебо-контроля)]. Как известно, имеются противоречивые данные, относящиеся к этой проблеме [9]. В исследовании US Physicians' Health Study (22071 пациент, группы 325 мг АСК или плацебо в течение 5 лет) риск колоректальных опухолей не отличался в зависимости от терапии. В другом аналогичном проекте назначение 100 мг АСК женщинам также не приводило к какому-либо благоприятному изменению онкологического риска [10]. При анализе нескольких небольших трайлов было выявлено снижение риска колоректальных аденом на фоне приема низких доз АСК на 17% [11]. Также следует отметить, что показана одинаковая степень снижения риска для низких (75 мг/сут) и высоких (300–1200 мг/сут) доз АСК. Нельзя обойти вниманием тот факт, что группа пациентов, на основании анализа которой и был сделан вывод об уменьшении частоты проксимальных опухолей толстого кишечника, была относительно небольшой. Схожие результаты были получены только в

одном рандомизированном исследовании (снижение риска проксимальных полипов с высокой степенью дисплазии более чем на 40%), где также не было отмечено какого-либо влияния на дистальные поражения [12].

К числу основных ограничений представленной работы можно отнести следующее. Во-первых, рак толстого кишечника не являлся первичной конечной точкой ни в одном из изучавшихся исследований. Выбор этих исследований носил скорее практический, нежели научный характер [по 9]. Исследователи не анализировали общую смертность, а также смертность, связанную с АСК-обусловленными кровотечениями. Указывается лишь, что «...при продолжительном сроке наблюдения отмечено дозозависимое увеличение количества желудочно-кишечных осложнений...» [8]. Увеличение количества таких специфических побочных эффектов могло вести к более раннему выявлению опухолей ЖКТ у лиц в группе АСК (при назначении диагностической колоноскопии для уточнения источника кровотечения), однако этот факт в представленном мета-анализе не изучался. Определенные вопросы вызывает большой процент досрочно прекративших терапию, и тот факт, что выборка преимущественно состояла из мужчин с высоким и умеренным сердечно-сосудистым риском (в два исследования включались только мужчины). То есть, полученные выводы не совсем корректно распространять на женщин и лиц с низким кардиоваскулярным риском, так как по некоторым данным механизм карциногенеза опухолей толстого кишечника у кардиологических и некардиологических больных различен. Наконец, по протоколу всех исследований после периода рандомизированной терапии АСК рекомендовали всем больным.

Таким образом, несмотря на полученные много-

обещающие данные, их внедрение в широкую практику и клинические рекомендации зависят от результатов дальнейших тщательно спланированных исследований.

Еще раз о первичной профилактике

Достаточно напряженные дискуссии в последнее время ведутся в отношении возможности применения АСК для первичной профилактики ИБС. Следует сказать, что атеросклероз очень часто протекает бессимптомно, а при ряде предрасполагающих факторов (например, сахарный диабет) его развитие происходит достаточно бурно и быстро. Поэтому назначение антитромбоцитарных средств в качестве первичной профилактики является теоретически возможным и нужным.

Наиболее значимой проблемой, стоящей перед врачом при решении вопроса о назначении АСК такому пациенту, является проведение анализа польза-риск. Согласно имеющимся данным [13], до момента назначения АСК следует дать пациенту рекомендации по прекращению курения, гликемическому контролю, а также использовать статины и ингибиторы АПФ. Необходимо также подчеркнуть необходимость контроля АД.

В опубликованном 9 января 2012 г в Archives of Internal Medicine мета-анализе изучались данные девяти рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включивших чуть более 100 тысяч пациентов [14]. Средний срок наблюдения в этих проектах составил 6 лет. Получены данные о том, что терапия АСК уменьшала риск сердечно-сосудистых событий на 10%, преимущественно за счет уменьшения нефатальных инфарктов миокарда, однако одновременно значимо повышался риск серьезных геморрагических осложнений (табл. 4). Количество пролеченных пациентов, необходимое для достижения одного события, составило 120 для предотвращения сердечно-сосудистого события, и 73 — для возникновения кровотечения.

Авторы заключают, что полученные данные не позволяют рекомендовать АСК для рутинного назначения при первичной профилактике [14]. Однако, тем не менее, существуют отдельные подгруппы пациентов, у которых соотношение риск/польза является позитив-

ным. Основа для выбора таких подгрупп — исходное значение сердечно-сосудистого риска.

В редакционной статье, посвященной данной работе, указывается, что простое следование рекомендациям — назначение АСК пациентам, чей сердечно-сосудистый риск превышает определенные значения, вряд ли может рассматриваться как оптимальное решение [15]. «Для пациентов из группы высокого сердечно-сосудистого риска назначение АСК может принести пользу, и именно здесь есть место для персонализированной медицины. Снижение риска ишемических событий сочетается с повышением риска кровотечений. Соответственно, нам надо знать, относится ли пациент к одной или к двум этим группам риска. Очевидно, мы нуждаемся в создании двойной шкалы риска (как события, так и геморрагического осложнения), также как и для варфарина» [цитировано по 15].

В 9-м пересмотре рекомендаций АССР по анти тромботической терапии, опубликованных в феврале 2012 г. в журнале Chest, говорится: «У лиц, длительно получающих такую терапию и имеющих невысокую общую выгоду от нее, следует воздержаться от применения АСК для первичной профилактики. Если же риск инфаркта миокарда более значим, чем возможность развития желудочно-кишечного кровотечения, назначение данного средства более оправданно» [16]. Следует отметить, что еще раз подчеркивается необходимость тщательного изучения индивидуальных характеристик пациента, на основании которых и производится решение о назначении/неназначении АСК. Кроме того, пациент должен быть информирован о возможных побочных эффектах такой терапии, и его мнение также должно учитываться при выборе лечебной стратегии [16].

Таким образом, необходимость применения АСК в схеме первичной профилактики КБС обусловлено общим сердечно-сосудистым риском. До момента назначения АСК следует дать пациенту рекомендации по изменению образа жизни, прекращению курения, гликемическому контролю. Следует подчеркнуть также необходимость контроля АД, так как для минимизации риска геморрагического мозгового инсульта лечение АСК может быть начато только после достижения уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. Большинство научных обществ, включая РМОАГ (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии), ВНОК, АНА, ACC, ESC и EASD (Европейская ассоциация по изучению диабета) рекомендуют использование АСК для первичной сердечно-сосудистой профилактики. Наиболее полное описание возможных кандидатов на такое лечение содержится в рекомендациях РМОАГ: низкая доза АСК (75 мг) показана пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или с очень высоким риском сердечно-сосудистых событий даже

Таблица 4. Отношение шансов возникновения изучаемого события на фоне приема АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [по 14]

Событие	Отношение шансов (95% ДИ)
Сердечно-сосудистые события	0,90 (0,85–0,96)
Нефатальный ИМ	0,80 (0,67–0,96)
Сердечно-сосудистая смерть	0,99 (0,85–1,15)
Онкологическая смертность	0,93 (0,84–1,03)
«Нетривиальное» кровотечение	1,31 (1,14–1,50)

при отсутствии других сердечно-сосудистых заболеваний [17–20].

Что еще нового в эффективности АСК?

Исследование WARCEF: у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и синусовым ритмом АСК столь же эффективна, как и варфарин.

Целью исследования WARCEF было сравнение варфарина и АСК в снижении частоты смерти, ишемического инсульта или внутримозгового кровоизлияния у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка и синусовым ритмом [21].

Вторичной конечной точкой служила комбинация смерти, ишемического инсульта, внутримозгового кровоизлияния, инфаркта миокарда и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

Основными критериями включения в это двойное слепое многоцентровое исследование являлись: синусовый ритм, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <35%, отсутствие иных значимых причин для возможных кардиоэмболических осложнений, оптимальная терапия сердечной недостаточности.

Уровень международного нормализованного отношения (МНО) от 2 до 3,5 считали целевым в группе варфарина, в группе АСК пациенты принимали 325 мг препарата в сутки однократно. Всего в исследование было включено 2305 пациентов из 176 центров, что составило 4045 человеко-лет наблюдения в группе варфарина и 4033 – в группе АСК. Средний срок наблюдения был равен 3,5 года.

Средний возраст больных был равен 61 году, выборка состояла преимущественно из мужчин (80%), транзиторную ишемическую атаку или инсульт имели

в анамнезе 13,6% и 12,0% пациентов в группах варфарина и АСК соответственно, клиническая выраженность ХСН была умеренной (II–III ФК по NYHA). Средняя ФВЛЖ в обеих группах была 25%, почти все больные получали ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы [21].

В отношении частоты первичной конечной точки различий между группами выявлено не было (табл. 5).

При этом выявлено значимое увеличение частоты событий с увеличением срока наблюдения (увеличение индекса риска в год 0,894; $p=0,046$), также не различавшееся в зависимости от типа лечения.

При изучении отдельных компонентов первичной конечной точки были получены следующие результаты (табл. 6).

Частота наступления вторичной конечной точки не различалась в зависимости от терапии (табл. 7).

Следует отметить, что в группе варфарина чаще развивались серьезные кровотечения, не связанные с внутримозговыми и внутримозговыми кровоизлияниями.

Как можно комментировать результаты данного исследования? По мнению специалистов из Northwestern University Feinberg School of Medicine (Чикаго, США), в случае непереносимости антикоагулянтов или невозможности контролировать уровень МНО, у пациентов с ХСН, синусовым ритмом и высоким риском тромбоэмболических осложнений терапия АСК может рассматриваться как альтернатива назначению варфарина. Следует отметить, что эффективность и безопасность ривароксабана и дабигатрана у пациентов данных групп не изучалась.

Таблица 5. Частота наступления первичной конечной точки в исследовании WARCEF [по 21]

Первичная конечная точка	АСК, n (%/год)	Варфарин, n (%/год)	Индекс риска (95% ДИ)	p
Смерть, ишемический инсульт или внутримозговое кровоизлияние	320 (7,93)	302 (7,47)	0,93 (0,79–1,10)	0,40

Таблица 6. Частота наступления отдельных компонентов первичной конечной точки в исследовании WARCEF [по 21]

Компоненты первичной конечной точки	АСК, n (%/год)	Варфарин, n (%/год)	Индекс риска (95% ДИ)	p
Смерть	268 (6,63)	263 (6,52)	1,01 (0,85–1,21)	0,91
Ишемический инсульт	29 (0,72)	55 (1,36)	0,52 (0,33–0,82)	0,005
Внутримозговое кровоизлияние	5 (0,12)	2 (0,05)	2,22 (0,43–11,66)	0,35

Таблица 7. Частота наступления вторичной конечной точки в исследовании WARCEF [по 21]

Вторичная конечная точка	АСК, n (%/год)	Варфарин, n (%/год)	Индекс риска (95% ДИ)	p
Смерть, ишемический инсульт, внутримозговое кровоизлияние, инфаркт миокарда или госпитализация по поводу сердечной недостаточности	435 (12,15)	447 (12,70)	1,07 (0,93–1,23)	0,33

АСК является безопасной и дешевой возможностью профилактики рецидивирующих ВТО после окончания терапии антикоагулянтами: исследование WARFASA.

В исследовании WARFASA, результаты которого были представлены в 2011 г на ежегодной конференции Американского Гематологического Общества, изучали возможность АСК (по сравнению с плацебо) уменьшать риск повторных венозных тромбозмических осложнений (ВТО) у пациентов после первого эпизода идиопатического ВТО, получавших варфарин в течение 6–18 месяцев [22]. После этого варфарин отменялся и пациенты были рандомизированы либо в группу АСК (100 мг однократно в сутки; n=205), либо – плацебо (n=197).

В течение двух лет наблюдения повторное ВТО было зарегистрировано у 28 пациентов в группе АСК и у 43 человек в группе плацебо (6,6% на 1 пациенто-год против 11,2% соответственно). При множественном анализе АСК по сравнению с плацебо уменьшал риск возникновения повторных ВТО на 42% (индекс риска 0,58; 95% ДИ 0,36–0,93). Риск серьезных и клинически значимых несерьезных кровотечений между группами не различался. Каких-либо различий по смертности выявлено не было.

Исследователи заключают, что расширенная терапия АСК уменьшала риск возникновения повторных ВТО без увеличения геморрагического риска. Следовательно, АСК можно рекомендовать пациентам, перенесшим ВТО после отмены антикоагулянтов [22].

Заключение

Таким образом, АСК не только остается одним из основных лекарственных средств в профилактике атеротромботических событий, но и является предметом многочисленных исследований, возможно, определяющих будущие показания к ее назначению.

Все имеющиеся на настоящий момент рекомендации по применению антитромбоцитарных препаратов сходятся на том, что назначение минимально эффективных доз АСК (75–150 мг) является одновременно самым эффективным и самым безопасным способом повышения безопасности долгосрочной антиагрегантной терапии. Хорошо известна линейная зависимость между дозой АСК и количеством побочных, в том числе геморрагических, осложнений.

Создание низкодозовых форм АСК, содержащих в своем составе минимально эффективные дозировки АСК (75–150 мг) и антациды, позволяют оптимизировать эффективность и безопасность длительной терапии АСК. Особый интерес представляет препарат Кардиомагнил, который представляет собой соединение АСК (в наиболее эффективных и безопасных дозах – 75 и 150 мг) с неабсорбируемым антацидом – гидроокисью магния. Прием низкодозовых форм АСК, содержащих антациды, ведет к улучшению переносимости длительной терапии данным препаратом, что повышает приверженность пациента к лечению и, в конечном итоге, повышает эффективность проводимой терапии [23].

Конфликт интересов. Автор не сообщил об отсутствии потенциального конфликта интересов по 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 magnezium orotate. Tablets Magnerot. The scientific review. Moscow: Medpraktika; 2001. Russian (Терапия магнием оротатом. Таблетки Магнерот. Научный обзор. М.: Медпрактика; 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., Шутько В.Ю. и др. Применение препарата Магнерот в терапии больных ишемической болезнью сердца с метаболическим кардиоваскулярным синдромом. Актуальные вопросы клинической железнодорожной 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 Cardiológicos Latinoamericana) 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. *Kardiologiya* 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., Стенупа О.Б. Проплап митрального клапана – норма или патология? Русский Медицинский Журнал 2002; 10(28): 1314–28).
- Geleijnse J.M., Witteman 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: 08.06.2012

Принята в печать: 19.06.2012

ПРИМЕНЕНИЕ ВАРФАРИНА У БОЛЬНЫХ С КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Е.Н. Данковцева¹, С.Л. Архипов², Д.А. Затеищikov^{1*}

¹ Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации. 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 21

² Клиническая больница №2 Медицинского центра Мэрии и Правительства Москвы. 125284, Москва, 2-ой Боткинский пр., 5, корп. 3-4

Применение варфарина у больных с кардиоэмболическим инсультом

Е.Н. Данковцева¹, С.Л. Архипов², Д.А. Затеищikov^{1*}

¹ Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации. 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 21

² Клиническая больница №2 Медицинского центра Мэрии и Правительства Москвы. 125284, Москва, 2-ой Боткинский пр., 5, корп. 3-4

Представлен анализ современной литературы по проблеме применения варфарина у больных кардиоэмболическим инсультом. Подробно рассматривается патоморфология кардиоэмболического инсульта, особенности его антитромботической терапии. Отдельно рассматривается возможность выполнения тромболитической терапии на фоне применения варфарина и применение антикоагулянтов после кардиоэмболического инсульта.

Ключевые слова: кардиоэмболический инсульт, антитромботическая терапия, варфарин.

РФК 2012;8(4):581-586

Warfarin in patients with cardioembolic stroke

E.N. Dankovtseva¹, S.L. Arkhipov², D.A. Zateyshchikov^{1*}

¹ Teaching and Research Medical Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Timoshenko ul. 21, Moscow, 121359 Russia

² Clinical Hospital № 2, Medical Center of the Mayor's office and the Government of Moscow. Vtoroy Botkinsky pr., 5, korp.3-4, Moscow, 125284 Russia

Analysis of the current literature data on the use of warfarin in patients with cardioembolic stroke is presented. Cardioembolic stroke pathology and particularities of this condition therapy with antithrombotic medications are shown in details. Possibility to apply thrombolysis during warfarin treatment and the use of anticoagulants after cardioembolic stroke is discussed.

Key words: cardioembolic stroke, antithrombotic therapy, warfarin.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):581-586

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

Введение

Кардиоэмболический инсульт — основное осложнение, снижающее продолжительность жизни больных с мерцательной аритмией. На долю кардиоэмболических инсультов приходится от 21% до 37% всех случаев инфаркта головного мозга [1–3]. Считается, что прогноз при кардиоэмболическом инсульте хуже, чем при других подтипах ишемических инсультов [4–10], а летальность в первый месяц достигает 24% [11].

В основе развития кардиоэмболического инсульта обычно лежит окклюзия церебрального сосуда фрагментом тромба или другого эмбола, образовавшихся в полостях сердца или на его клапанах [12–14]. Среди этиологических факторов кардиоэмболического инсульта мерцательная аритмия занимает лидирующее место, пароксизмальная форма регистрируется у 22% больных, постоянная — у 10%. Источником эмболии при мерцательной аритмии служит ушко левого предсердия (до 90%), реже тромбы образуются в его полости. Второй по частоте причиной кардиогенной эмболии является пристеночный тромб в левом желудочке после инфаркта миокарда (около 16% больных) [15]. Также кардиоэмболический ин-

сульт может развиваться у больных с ревматическим поражением клапанов сердца, механическими протезами клапанов, пролапсом митрального клапана при миксоматозной дегенерации створок, инфекционным эндокардитом и т.д.

Целью настоящего обзора является анализ современной литературы, касающейся проблем применения варфарина у больных кардиоэмболическим инсультом.

Патоморфология кардиоэмболического инсульта

Большинство эмболов, попадая через позвоночные артерии в базилярную артерию, задерживаются в ее терминальном отделе, в месте деления на две задние мозговые артерии. Эмболия базилярной артерии в области бифуркации вызывает развитие тяжелой неврологической симптоматики (поражение моста, мозжечка и среднего мозга).

Принципиальное значение может иметь состав эмбола. Считается, что в том случае, когда эмбол имеет в своем составе значительное количество эритроцитов (красный тромб), он легче поддается тромболитической терапии в отличие от содержащего в основном фибрин и тромбоциты (белый тромб). По крайней мере, именно так ведут себя тромбы в экспериментальных моделях. Красные тромбы происходят из мест, в которых ведущим механизмом их образования является стаз крови (камеры сердца при мерцательной аритмии и сердечной недостаточности или вены нижних конечностей), фибриновые тромбы — следствие тромбообразования на поврежденном эндотелии.

Сведения об авторах:

Данковцева Елена Николаевна — к.м.н., доцент кафедры кардиологии и общей терапии с курсом нефрологии УНМЦ УД П РФ

Архипов Сергей Львович — д.м.н., зав. неврологическим отделением Клинической больницы №2 Медицинского центра Мэрии и Правительства Москвы

Затеищikov Дмитрий Александрович — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и общей терапии с курсом нефрологии УНМЦ УД П РФ

Геморрагическая трансформация — кровоизлияние в зону инфаркта или геморрагическое пропитывание этой зоны — обычно наблюдается в первые 7–10 сут при обширных, больших и средних по размерам инфарктах мозга. Риск ее в первые 4 дня составляет от 15 до 45% (столь высокий разброс объясняется использованием различных методик визуализации), в первые 2 недели — около 5% [16]. Риск увеличивается у пожилых людей, при наличии артериальной гипертензии, сахарного диабета, инсультов в анамнезе [17]. Наиболее вероятным механизмом геморрагической трансформации может быть лизис эмбола и реперфузия зоны инфаркта. В большинстве случаев геморрагическая трансформация носит петехиальный характер и не имеет существенного клинического значения, однако в случае развития паренхимальных гематом, которые имеют тенденцию к увеличению, прогноз может существенно ухудшаться [18,19].

В отличие от инсульта, обусловленного атеросклерозом церебральных артерий, клиническая картина при кардиоэмболическом инсульте развивается остро. Головная боль, не являясь постоянным симптомом, довольно часто появляется на стороне эмболии. Сознание обычно сохранено, а нарушение жизненно важных функций наблюдается лишь при обструкции эмболом крупной артерии, например, внутренней сонной или при закупорке эмболами сразу нескольких артерий, в том числе — кровоснабжающих ствол мозга. В этом случае возникает возбуждение, или наоборот, нарушение сознания (сопор, кома), и спустя примерно 24 ч развивается отек головного мозга с повышением внутричерепного давления. У некоторых больных ишемия головного мозга приводит к парциальным судорогам. Также может отмечаться внезапное развитие гемиплегии, выпадение полей зрения, а при поражении доминантного полушария мозга — афазия. В 4,7–12% отмечается быстрое регрессирование симптомов, которое может объясняться миграцией эмболов с последующей реканализацией [2].

Однако определенная часть кардиоэмболических инсультов протекает бессимптомно. В анамнезе у таких больных нет указаний на перенесенный инсульт или транзиторную ишемическую атаку и отсутствует очаговая неврологическая симптоматика, которую можно было бы связать с находками, выявленными при магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ). Некоторые авторы считают, что такие явления, как депрессия, когнитивные расстройства, изменения настроения могут быть последствием инфарктов мозга, протекавших в острую фазу бессимптомно [20–25]. Частота выявления немых инфарктов мозга составляет от 6% до 28% [26–32] и зависит от особенностей обследуемой группы больных (раса, пол, наличие факторов риска) и методики визуализации.

В настоящее время неизвестно, являются ли бессимптомные инсульты столь же сильным предиктором тромбоемболических осложнений у больных с мерцательной аритмией, как и клинически явные, и нужно ли их учиты-

вать в традиционных шкалах стратификации риска. При этом если такой инсульт является полноценным фактором риска, то риск тромбоемболических осложнений, определяемый при помощи стратификационных шкал, будет недооценен. Остается открытым вопрос о целесообразности включения в стандартное обследование больного мерцательной аритмией соответствующих методик визуализации головного мозга.

Применение антитромботического лечения при инсульте

Антитромботическое лечение больных с кардиоэмболическим инсультом направлено на устранение неврологических нарушений и профилактику рецидивов эмболии.

Тромболизис, часто применяемый в кардиологии, в неврологии проводится в среднем не более чем у 1–3% больных с ишемическим инсультом. Это связано с тем, что больные редко госпитализируются в первые 3–4 ч заболевания, когда такое лечение приносит пользу. Кроме того, до сих пор в нашей стране лишь немногие неврологические клиники оснащены аппаратурой, позволяющей определить точный диагноз. Тем не менее, существуют убедительные доказательства того, что тромболитическая терапия, начатая в первые 3–4 ч от развития симптомов инсульта, в значительной мере увеличивает вероятность регрессирования неврологической симптоматики [33–37].

Единственным тромболитиком, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) для применения в острой стадии инсульта, является тканевой активатор плазминогена (алтеплаза). Этот препарат весьма активен в отношении системы гемостаза, в связи с чем при его применении возможно развитие тяжелых внутричерепных и системных кровотечений. На основании результатов целого ряда контролируемых исследований Американская кардиологическая ассоциация, Американская академия неврологии и Европейская инициативная группа по инсульту разработали рекомендации по лечению ишемического инсульта с помощью алтеплазы. Согласно этим рекомендациям, введение алтеплазы (0,9 мг/кг; максимальная доза 90 мг) показано больным в первые 3 ч от развития ишемического инсульта, причем этой рекомендации присвоен самый высокий класс доказанности. Препарат можно вводить, только если в клинике имеются специалисты и условия для лечения осложнений, таких, как тяжелое кровотечение, а также возможен круглосуточный мониторинг гемодинамики, ЭКГ и неврологического статуса. Необходимо воздерживаться от пункции центральных вен и любых артерий, избегать перестановки мочевого катетера во время и в первые 30 мин после окончания тромболизиса, избегать установки назогастрального зонда в первые 24 ч после введения алтеплазы. После тромболизиса следует отменить ацетилсалициловую кислоту, гепарин, варфарин, тиклопидин и другие антитромботические препараты, по крайней мере, в течение 24 ч [38].

В настоящее время допустимые сроки от начала инсульта до введения алтеплазы расширены до 4,5 ч, что отражено как в рекомендательном документе Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации инсульта [39], так и в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей 2012 г. [40], однако эффективность позднего тромболизиса ниже, чем раннего (69 благоприятных исходов на 1000 больных при введении алтеплазы в срок 3–4,5 ч по сравнению с 154 на 1000 больных при введении препарата в срок до 3 ч от развития симптомов) [41–45]. Противопоказанием для введения алтеплазы в этот временной диапазон является любой из следующих факторов: возраст >80 лет, предшествующий прием пероральных антикоагулянтов, число баллов по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) >25, повторный инсульт у больных сахарным диабетом [39,40].

В специализированных центрах наряду с внутривенным применением возможно введение тромболитиков непосредственно в окклюзированную артерию через ангиографический катетер. Установлено, что внутриартериальное введение проурокиназы в первые 6 ч ишемического инсульта у лиц с ангиографически подтвержденной окклюзией средней мозговой артерии приводит к восстановлению кровотока у двух третей больных. Имеется ряд сообщений об успешной реперфузии базилярной артерии с помощью внутриартериального введения урокиназы, однако контролируемые исследования не проводились.

Возможность выполнения тромболизиса на фоне применения варфарина

Несмотря на то, что применение варфарина (Варфарин Никомед) и других антикоагулянтов существенно снижает риск инсульта, все же у значительного числа больных его предотвратить не удастся. Поэтому, вполне понятно, что определенное число больных, госпитализируемых в связи с кардиоэмболическим инсультом, до госпитализации принимали пероральные антикоагулянты, в частности, варфарин. И антикоагулянтная, и тромболитическая терапия существенно увеличивают риск кровотечения. Какова тактика врача в такой ситуации?

Информация о реальном риске при проведении тромболитической терапии у таких больных очень ограничена, также предметом обсуждения является частота успешных реканализаций у больных, получавших до развития инсульта антикоагулянтную терапию.

В настоящее время опубликовано очень мало исследований, посвященных этому вопросу, и данные, представленные в них, противоречивы и неубедительны [46–51]. В двух одноцентровых исследованиях, включивших в общей сложности 27 больных, получавших варфарин, было зафиксировано увеличение риска внутричерепных кровотечений на фоне системного тромболизиса в 6–10 раз [46,49]. И, наоборот, в observational исследованиях, проведенных в Канаде, Финляндии, Корее и Швейцарии, у боль-

ных, получавших до развития инсульта варфарин, которым проводилось локальное введение тромболитика, не было зафиксировано значительного увеличения риска внутричерепных кровотечений [46, 57, 50, 51]. К сожалению, общее число больных в этих исследованиях, невелико (в общей сложности — 247).

Представляются интересными результаты работы Kim и соавт. [48], которые провели наблюдение за 179 последовательно госпитализированными больными с острым ишемическим инсультом, получившими тромболитическую терапию. Средний возраст составил 69 лет, 54,2% больных были мужчины. Системный тромболизис алтеплазой выполнялся при давности симптомов до 3 ч, локальный, с использованием урокиназы — от 3 до 6 ч. При неэффективности алтеплазы дополнительно локально в/в вводили урокиназу. Варфарин до развития инсульта получали 28 больных (15,6%), у всех уровень МНО был субтерапевтическим (1,7). Хотя уровни МНО у этих больных были закономерно выше, чем у остальных, частота кровотечений не отличалась существенно между группами. Частота клинически явных внутричерепных кровотечений у больных, не принимавших и принимавших варфарин, составила 7,4% и 11,1% по критериям ECASS III; 19,5% и 22,2% по критериям NINDS и 8,1% и 14,8% по критериям SITS-MOST, соответственно. Частота геморрагической трансформации составила 31,5% у больных, не принимавших варфарин, и 37% — в группе варфарина. Также не было выявлено различий в частоте успешной реканализации (2–3 балла по классификации TIMI), в уровне смертности или числу в количестве баллов по модифицированной шкале Рэнкина через 3 месяца после лечения.

В исследовании Rizos и соавт. у больных, получавших варфарин, не выявлено геморрагических осложнений после системного тромболизиса, если МНО не превышало 1,5 (МНО измерялось на портативном приборе) [52]. Крупное когортное исследование из регистра Canadian Stroke Network также показало, что не было связи между применением антитромботических препаратов до тромболизиса и риском внутричерепных кровотечений [53].

Наиболее крупным исследованием по применению алтеплазы у больных, принимающих варфарин с субтерапевтическим уровнем МНО, является работа Xian и соавт. [54], которые провели ретроспективное обсервационное исследование с использованием данных из регистра American Heart Association Get With The Guidelines-Stroke Registry: 23437 больных с ишемическим инсультом и МНО 1,7, которым в/в вводили алтеплазу в 1203 стационарах с апреля 2009 г. по июнь 2011 г. В общей сложности 1802 больных (7,7%) с инсультом получали варфарин до применения алтеплазы (среднее МНО 1,20; межквартильный размах 1,07–1,40). Частота развития внутричерепных кровотечений была выше у больных, получавших варфарин (5,7% против 4,6%; $p < 0,001$), но эти различия оказались статистически недостоверными после учета других клини-

ческих факторов. Дело в том, что больные, получавшие варфарин, имели несколько иной профиль факторов риска внутримозговых кровоизлияний. Они были старше (средний возраст 74,1 года против 69,5 лет; $p < 0,001$), у них было больше сопутствующих заболеваний, и более тяжелые инсульты (среднее число баллов по шкале NISS 14,4 по сравнению с 12 у больных, не принимавших варфарин; $p < 0,001$). Подобным образом, не было различий между этими группами по числу тяжелых кровоизлияний (по 0,9% в обеих группах) и другим осложнениям терапии алтеплазой (10,6% у принимавших варфарин и 8,4% у не принимавших варфарин), внутрибольничной смертности (11,4% у принимавших варфарин и 7,9% у не принимавших варфарин). Таким образом, в данном исследовании была подтверждена польза от введения алтеплазы, если больной и до развития инсульта принимал варфарин.

Таким образом, в настоящее время считается, что у больных, принимавших до развития инсульта варфарин, необходимым условием для проведения тромболизиса является уровень МНО 1,7, а при выполнении тромболизиса в более поздние сроки (3–4,5 ч) прием пероральных антикоагулянтов является противопоказанием для назначения алтеплазы вне зависимости от уровня МНО [39]. Эти положения отражены в совместном документе Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации инсульта [55], однако ни Европейская организация по борьбе с инсультом [56], ни Американская коллегия торакальных врачей [40] не дают конкретных рекомендаций о возможности проведения тромболизиса на фоне варфарина.

Применение антикоагулянтов после кардиоэмболического инсульта

Основу профилактики рецидивов эмболии составляют антикоагулянты.

Гепарины (нефракционированный и низкомолекулярные) и гепариноиды показаны не всем больным с кардиоэмболическим инсультом. Есть основания ожидать некоторого снижения риска повторного ишемического инсульта и, одновременно, увеличения частоты геморрагических осложнений на фоне их применения, в том числе из-за повышения риска геморрагической трансформации очага инсульта [57–60]. Для принятия решения о необходимости раннего назначения антикоагулянтов при кардиоэмболическом инсульте логичным было бы сопоставление риска тромбоэмболических осложнений и риска кровоизлияний по общепринятым шкалам (например, CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED), но применимость такой оценки при наличии инсульта неизвестна. Полезной может оказаться информация, полученная при МРТ в режиме «градиентное эхо», для выявления петехиальных геморрагий в зоне ишемии [61].

Сегодня считается, что гепарин в стандартных дозах показан лишь при ишемических инсультах вследствие коагулопатий (дефицит протеинов C и S), при травматическом

повреждении и спонтанном расслоении церебральных артерий; при прогрессировании ишемического инсульта вследствие нарастающего артериального тромбоза, неэффективности антиагрегантов. Дополнительным показанием для применения гепаринов в профилактической дозе является необходимость постельного режима, при этом низкомолекулярным гепаринам отдается предпочтение перед нефракционированным.

Больные, перенесшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку, относятся к группе высокого риска по развитию повторных тромбоэмболий, и перенесенный кардиоэмболический инсульт вследствие наличия мерцательной аритмии, митрального порока сердца, протезированных клапанов, тромба в полости левого желудочка, является абсолютным показанием к назначению варфарина с целью вторичной профилактики.

В ранние сроки от развития инсульта сохраняется риск развития рецидивов тромбоэмболий. По различным данным, риск рецидива инсульта в первые 14 дней составляет 5–8% [57,62,63]. С другой стороны, существует опасность геморрагической трансформации зоны инсульта.

Поэтому оптимальное время для назначения варфарина после кардиоэмболического инсульта — через 1–2 недели после его развития. В случае развития больших или обширных ишемических инфарктов, а также при наличии признаков геморрагической трансформации зоны инфаркта по данным КТ или МРТ назначение варфарина следует отложить на более поздний период. Более раннее назначение непрямых антикоагулянтов возможно при низком риске геморрагических осложнений (небольшой очаг инфаркта и отсутствие признаков геморрагического пропитывания). Если проводится гепаринотерапия, ее необходимо продолжить в течение как минимум 4 сут до достижения необходимых значений МНО [40, 64, 65]. У большинства больных целевым является диапазон МНО 2–3, а при наличии механического протеза митрального клапана — 2,5–3,5 [66].

Начальная доза варфарина (Варфарин Никомед) обычно составляет 5 мг 1 раз в сутки. Применение большей дозы нецелесообразно, так как, с одной стороны, не приводит к более быстрому развитию антикоагулянтного эффекта, а с другой стороны, может привести к существенному превышению МНО через 4–5 сут лечения. Лицам старше 60 лет, больным с нарушением функции почек и печени, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, а также при сопутствующей терапии препаратами, потенцирующими действие непрямых антикоагулянтов, назначают более низкую начальную дозу — 2,5 мг в сутки и менее. При лечении варфарином необходимо помнить о возможности лекарственных взаимодействий, которые потенциально могут изменить эффективность варфарина как в сторону ослабления, так и усиления его эффекта, а также о влиянии изменений в диете на степень достигаемой антикоагуляции.

Принципиальным показателем для непрямых антикоагулянтов является процент времени, в течение которо-

го у больного сохраняется целевое значение МНО («время в терапевтическом диапазоне»). Нижний уровень, обеспечивающий эффективное лечение, составляет 65% времени [67]. Индивидуальная оценка этого показателя позволяет разработать программу для конкретного больного. Надо иметь в виду, что этот параметр зависит не только от того, насколько больной готов следовать предписанному лечению, но и, например, от тяжести сопутствующих заболеваний. Так, чем тяжелее болен человек, чем больше он принимает препаратов и чем чаще их меняет, тем труднее добиться целевого диапазона МНО.

Существует как минимум три метода расчета этого параметра. Традиционный метод предлагает рассчитывать за установленный интервал времени (например, за 6 мес) процент визитов, во время которых МНО находится в целевом диапазоне. Так, если из 100% визитов всех больных, прошедших за это время, 60 попадают в диапазон МНО, а 40 — нет, показатель составляет 60%. Метод прост в использовании, но не учитывает реальное время, в течение которого МНО больного находится в целевом диапазоне, в связи с чем он подходит для общей оценки работы медицинского учреждения, но не позволяет оценить ситуацию у конкретного человека [68].

Второй метод — одномоментная оценка на определенную выбранную дату. В расчет принимаются данные от последнего, ближайшего к выбранной дате (предшествующего ей) исследования каждого больного, наблюдаемого на данный момент в клинике. Так, если из 100 больных, наблюдаемых в клинике на 1 января 2012 г., у 70 ближайшее к этой дате значение МНО находится в целевом диапазоне, показатель составит 70%. Метод отличается простотой и тем, что дает одномоментный «срез качества». Однако реальное время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне у конкретного больного опять же не учитывается.

Третий из применяемых методов, известный как метод линейной интерполяции Розендала, наиболее сложен. Он основан на предположении, что величина МНО между двумя точками измерения либо не изменяется, и тогда все дни учитываются как находящиеся в терапевтическом диапазоне, либо линейным образом снижается или повышается так, что, проведя прямую линию между первым и вторым значением МНО, можно вычислить дату, когда показатель вышел из терапевтического диапазона. Данные суммируются, и вычисляется как эффективность лечения конкретного больного, так и качество работы клиники в целом. К недостаткам метода сле-

дует отнести громоздкость расчетов, требующую применения специальных программ, возможность ошибок при быстром и выраженном изменении МНО и, наконец, то, что расчеты основаны лишь на предположениях о характере динамики МНО. При одновременном использовании трех методов в одной и той же клинике величины показателей могут отличаться весьма существенно. При этом преимущества и недостатки методов не дают возможность выбрать какой-либо один. В зависимости от задач целесообразно использовать все три метода.

Качество лечения зависит, в том числе, и от качества лекарственного средства. Особенно ярко это проявляется в момент замены варфарина одного производителя на препарат другого производителя. Причем подобная проблема не уникальна для нашей страны. Анализ результатов наблюдения за 37756 больными США, получавшими варфарин, выявил, что любая замена препарата одного производителя на варфарин другого производителя чревата достоверным возрастанием риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений [69]. Если такое происходит в стране с необычайно жесткими требованиями к фармацевтической продукции, то для нашей действительности проблема может оказаться намного серьезнее.

Что касается антиагрегантов, то рекомендуется раннее (в первые 2 сут) назначение ацетилсалициловой кислоты в начальной дозе 160–325 мг всем больным с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой. Если же принято решение о назначении непрямых антикоагулянтов, ацетилсалициловая кислота может быть отменена при достижении терапевтических значений МНО [40, 70].

Заключение

Итак, варфарин (Варфарин Никомед) является одним из ключевых препаратов для вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у больных, перенесших кардиоэмболический инсульт вследствие мерцательной аритмии, протезированных клапанов сердца, тромба в полости левого желудочка. Его назначение позволяет существенно улучшить прогноз в этой группе больных, а назначение при отсутствии противопоказаний к антикоагулянтной терапии следует рассматривать как врачебную ошибку.

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

Литература

1. Doufekias E., Segal A.Z., Kizer J.R. Cardiogenic and aortogenic brain embolism. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1049–1059.
2. Ferro J.M. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol* 2003; 2:177–188.
3. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42:227–276.
4. de Jong G., Van Raak L., Kessels F., Lodder J. Stroke subtype and mortality: a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003; 56(3):262–268.
5. Murat Sumer M., Erturk O. Ischemic stroke subtypes: risk factors, functional outcome and recurrence. *Neurological Sciences* 2002; 22(6):449–454.
6. Sprigg N., Gray L.J., Bath P.M.W. et al. Early recovery and functional outcome are related with causal stroke subtype: data from the Tinzaparin in acute ischemic stroke trial. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2007; 16(4):180–184.
7. Winter Y., Wolfram C., Schaeg M. et al. Evaluation of costs and outcome in cardioembolic stroke or TIA. *Journal of Neurology* 2009; 256(6) 954–963.
8. Cabral N.L., Goncalves A.R.R., Longo A.L. et al. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2009; 80(7): 755–761.
9. Lavados P.M., Sacks C., Prina L. et al. Incidence, casefatality rate, and prognosis of ischaemic stroke subtypes in a predominantly-Hispanic-Mestizo population in Iquique, Chile (PISCIS project): a community-based incidence study. *The Lancet Neurology* 2007; 6(2): 140–148.

10. Stead L.G., Gilmore R.M., Bellolio M.F. et al. Cardioembolic but Not Other Stroke Subtypes Predict Mortality Independent of Stroke Severity at Presentation. *Stroke Research and Treatment* 2011; 2011: 281496.
11. Kim Y.D., Park B., Cha M.J. et al. Stroke severity in concomitant cardiac sources of embolism in patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci* 2010; 298:23–27.
12. Marder V.J., Chute D.J., Starkman S. et al. Analysis of thrombi retrieved from cerebral arteries of patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2006; 37:2086–2093.
13. Moulin T., Crepin-Leblond T., Chopard J.L. et al. Hemorrhagic infarcts. *Eur Neurol* 1994; 34:64–77.
14. Momjian-Mayor I., Baron J.C. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. *Stroke* 2005; 36:567–577.
15. Suslina Z. A., Piradov M. A., editors. *Stroke: diagnosis, treatment, prevention. Guide for physicians.* Moscow: MEDpress-inform; 2008. Russian (Суслина З. А., Пирадов М. А., редакторы. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2008).
16. Mudd P.D., James M.A. Anticoagulation for atrial fibrillation: should warfarin be temporarily stopped or continued after acute cardioembolic stroke? *Age and Ageing* 2010; 39: 670–673.
17. Alexandrov A.V., Black S.E., Ehrlich L.E. et al. Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28:1198–1202.
18. Hallevi H., Albright K.C., Martin-Schild S. et al. Anticoagulation after cardioembolic stroke. *Arch Neurol* 2008; 65:1169–1173.
19. Berger C., Fiorelli M., Steiner T. et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? *Stroke* 2001; 32:1330–1335.
20. Fujikawa T., Yamawaki S., Toudou Y. Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* 1993; 24(11):1631–1634.
21. Kobayashi S., Okada K., Koide H. et al. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997; 28:1932–1939.
22. Fujikawa T. Asymptomatic cerebral infarction and depression – the concept of vascular depression. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2004; 106(4):421–430.
23. Knecht S., Oelschlaeger C., Dünning T. et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; 29:2125–2132.
24. Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348:1215–1222.
25. Howard G., Safford M.M., Meschia J.F. Stroke symptoms in individuals reporting no prior stroke or transient ischemic attack are associated with a decrease in indices of mental and physical functioning. *Stroke* 2007; 38(9):2446–2452.
26. Chodosh E.H., Foulkes M.A., Kase C.S. et al. Silent stroke in the NINDS Stroke Data Bank. *Neurology* 1988; 38:1674–679.
27. Kase C.S., Wolf P.A., Chodosh E.H. et al. Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1989; 20:850–852.
28. EAFT Study Group. Silent brain infarction in nonrheumatic atrial fibrillation. *European Atrial Fibrillation Trial. Neurology* 1996; 46:159–165.
29. Howard G., Wagenknecht L.E., Cai J. et al. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke* 1998; 29:913–917.
30. Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M. et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002; 33:21–25.
31. Das R.R., Seshadri S., Beiser A.S. et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke* 2008; 39:2929–2935.
32. Neumann T., Kuniss M., Conradi G. et al. MEDAFI-Trial (Micro-embolization during ablation of atrial fibrillation): comparison of pulmonary vein isolation using cryoballoon technique vs. radiofrequency energy. *Europace* 2011; 13:37–44.
33. Lees K.R., Bluhmki E., von Kummer R. et al. ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375(9727):1695–1703.
34. Wardlaw J.M., Murray V., Berge E., Del Zoppo G.J. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Stroke* 2010; 41:e445–e446.
35. Albers G.W., Bates V.E., Clark W.M. et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000; 283(9): 1145–1150.
36. Hill M.D., Buchan A.M.; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ* 2005; 172(10):1307–1312.
37. Wahlgren N., Ahmed N., Davalos A. et al. SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369(9558): 275–282.
38. Jaillard A., Cornu C., Durieux A. et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. *MAST-E Group. Stroke* 1999; 30:1326–1332.
39. Del Zoppo G.J., Saver J.L., Jauch E.C., Adams H.P. Jr. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009; 40:2945–2948.
40. Lansberg M.G., O'Donnell M.J., Khatri P. et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2) (suppl):e6015–e6365.
41. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *JAMA* 1995; 274(13): 1017–1025.
42. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352(9136):1245–1251.
43. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359(13):1317–1329.
44. Clark W.M., Wissman S., Albers G.W. et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999; 282(21): 2019–2026.
45. Davis S.M., Donnan G.A., Parsons M.W. et al. EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7(4): 299–309.
46. Prabhakaran S., Rivolta J., Vieira J.R. et al. Symptomatic intracerebral hemorrhage among eligible warfarin-treated patients receiving intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 2010; 67(5):559–563.
47. Meretoja A., Putaala J., Tatlisumak T. et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 2010; 41(7):1450–1458.
48. Kim Y.D., Lee J.H., Jung Y.H. et al. Safety and outcome after thrombolytic treatment in ischemic stroke patients with high-risk cardioembolic sources and prior subtherapeutic warfarin use. *Journal of the Neurological Sciences* 2010; 298:101–105.
49. Seet R.C., Zhang Y., Moore S.A. et al. Subtherapeutic international normalized ratio in warfarin-treated patients increases the risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke* 2011; 42(8):2333–2335.
50. Vergouwen M.D., Casaubon L.K., Swartz R.H. et al. Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Subtherapeutic warfarin is not associated with increased hemorrhage rates in ischemic strokes treated with tissue plasminogen activator. *Stroke* 2011; 42(4):1041–1045.
51. De Marchis G.M., Jung S., Colucci G. et al. Intracranial hemorrhage, outcome, and mortality after intra-arterial therapy for acute ischemic stroke in patients under oral anticoagulants. *Stroke* 2011; 42(11): 3061–3066.
52. Rizos T., Henweh C., Jenetzky E. et al. Point-of-care international normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants. *Stroke* 2009; 40(11):3547–3551.
53. Dowlatabadi D., Hakim A., Fang J., Sharma M. Pre admission antithrombotics are associated with improved outcomes following ischaemic stroke: a cohort from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Int J Stroke* 2009; 4(5):328–334.
54. Xian Y., Liang L., Smith E.E. et al. Risks of Intracranial Hemorrhage Among Patients With Acute Ischemic Stroke Receiving Warfarin and Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *JAMA* 2012; 307(204):2600–2608.
55. Adams J.R., del Zoppo G.J., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Circulation* 2007; 115:e478–e534.
56. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(5):457–507.
57. Saxena R., Lewis S., Berge E. et al. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 2001; 32:2333–2337.
58. Sherman D.G. Heparin and heparinoids in stroke. *Neurology* 1998; 51: S56–S58.
59. Hart R.G., Palacios S., Pearce L.A. Atrial fibrillation, stroke, and acute antithrombotic therapy: analysis of randomized clinical trials. *Stroke* 2002; 33:2722–2727.
60. Moonis M., Fisher M. Considering the role of heparin and low-molecular-weight heparins in acute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33:1927–1933.
61. Koennecke H.C. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology* 2006; 66:165–171.
62. Chinese Acute Stroke Trial CAST. Randomised placebocontrolled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 34: 1641–1649.
63. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569–1581.
64. Lee J.H., Park K.Y., Shin J.H. et al. Symptomatic hemorrhagic transformation and its predictors in acute ischemic stroke with atrial fibrillation. *Eur Neurol* 2010; 64(4):193–200.
65. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342(8882):1255–1262.
66. Whitlock R.P., Sun J.C., Fremes S.E. et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Valvular Disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2) (suppl):e5765–e600.
67. Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue J. et al. For the ACTIVE W Investigators. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy. An ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2156–61.
68. Shmitt L., Speckman J., Ansell J. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of Time-in-Therapeutic range. *J Thrombosis and thrombolysis*, 2003, 15(3), p.213–216.
69. Ghatge S.R., Biskupiak J.E., Ye X. et al. Hemorrhagic and Thrombotic Events Associated with Generic Substitution of Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation: A Retrospective Analysis. *The Annals of Pharmacotherapy* 2011; 45:701–712.
70. Sandercock P.A.G., Counsell C., Gubitz G.J., Tseng M.C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (3):CD000029.

Поступила: 15.08.2012
Принята в печать: 16.08.2012

ВАРФАРИН НИКОМЕД

Варфарин 2,5 мг



ВАРФАРИН НИКОМЕД – лечение и профилактика тромбозов и эмболии

- Профилактика тромбоэмболических осложнений (инсульта) у пациентов с фибрилляцией предсердий
- Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с поражениями сердечных клапанов или протезированными клапанами сердца
- Лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза
- Эмболии лёгочной артерии
- Профилактика послеоперационных тромбозов
- Вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда



Сокращённая информация по медицинскому применению:

Показания к применению: лечение и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острый венозный тромбоз и эмболия лёгочной артерии; вторичная профилактика инфаркта миокарда и профилактика тромбоэмболических осложнений после инфаркта миокарда; профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, поражениями сердечных клапанов или с протезированными клапанами сердца; лечение и профилактика преходящих ишемических атак и инсультов, профилактика послеоперационных тромбозов. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, острое кровотечение, беременность (первый триместр и последние 4 недели беременности), тяжёлые заболевания печени или почек, острый ДВС-синдром, дефицит белков C и S, тромбоцитопения, пациенты с высоким риском кровотечений, включая пациентов с геморрагическими расстройствами, варикозным расширением вен пищевода, аневризмой артерий, люмбальной пункцией, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, с тяжёлыми ранами (включая операционные), бактериальным эндокардитом, злокачественной гипертензией, геморрагическим инсультом, внутримозговыми кровоизлияниями. **Способ применения и дозы:** Варфарин назначается 1 раз в сутки желательно в одно и тоже время. Продолжительность лечения и дозы препарата определяются врачом в соответствии с показаниями к применению. Особые указания: в случаях алкоголизма, лихорадки, гипертиреоза, декомпенсированной сердечной недостаточности, умеренной печеночной недостаточности, мутации гена, кодирующего фермента CYP2C9, наследственной недостаточности антитромбического протеина C или S действие варфарина может усиливаться или ослабевать. **Контроль во время лечения:** перед началом терапии определяют международное нормализованное отношение (МНО). В дальнейшем лабораторный контроль проводят регулярно каждые 4–8 недель. **Побочное действие:** кровоточивость; анемия, рвота, боль в животе, тошнота, диарея; редко: эозинофилия, повышение активности ферментов печени, желтуха, сыпь, крапивница, зуд, экзема, некроз кожи, васкулиты, выпадение волос, нефрит, уrolитиаз, тубулярный некроз. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

— эффективный контроль АД¹⁻³ у тучных пациентов

улучшает чувствительность тканей к инсулину у пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией⁴

1. Abellan J et al. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. *Kidney Int* 2005; 67 (suppl 93): S20-S24

2. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. *J Hum Hypertens.* 2004 Sep; 18 (9): 669-75

3. Sanjuliani A.F. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol* 2004; 7: 19-25

4. Инструкция по препарату Физиотенз

Регистрационное удостоверение
П №015691/01 от 16.01.2009



оптимальная
дозировка
0,4 мг в сутки

2012/06-761

МНН: моксонидин. **Регистрационный номер:** П №015691/01. **Показания к применению:** артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; синдром слабости синусового узла; выраженная брадикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) покоя менее 50 уд./мин); атриовентрикулярная блокада 2-й или 3-й степени; острая и хроническая сердечная недостаточность; период лактации; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или мальабсорбция глюкозы-галактозы; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности). **Меры предосторожности при применении:** необходимо соблюдать особую осторожность при применении моксонидина у пациентов с атриовентрикулярной блокадой 1-й степени (риск развития брадикардии); тяжелым заболеванием коронарных сосудов и нестабильной стенокардией (опыт применения недостаточен); почечной недостаточностью. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Физиотенз®, сначала отменяют бета-адреноблокаторы и лишь через несколько дней Физиотенз®. Не рекомендуется прекращать прием препарата Физиотенз® резко, вместо этого следует постепенно уменьшать дозу препарата в течение двух недель. **Беременность и период лактации.** *Беременность:* клинические данные о применении Физиотенза® у беременных отсутствуют. В ходе исследований на животных было установлено эмбриотоксическое действие препарата. Физиотенз® следует назначать беременным, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. *Период лактации:* моксонидин проникает в грудное молоко и поэтому не должен назначаться во время кормления грудью. При необходимости применения Физиотенза® в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. В большинстве случаев начальная доза препарата Физиотенз® составляет 0,2 мг в сутки. Максимальная разовая доза составляет 0,4 мг. Максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0,6 мг. Необходима индивидуальная коррекция суточной дозы в зависимости от переносимости пациентом проводимой терапии. Коррекция дозы для пациентов с печеночной недостаточностью не требуется. Начальная доза для пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, а также находящихся на гемодиализе - 0,2 мг в сутки. В случае необходимости суточная доза может быть увеличена до максимальной 0,4 мг. **Побочное действие:** головная боль, головокружение (вертиго), сонливость; сухость во рту; диарея, тошнота, рвота, диспепсия; кожная сыпь, зуд; бессонница; боль в спине; астения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по применению. **Передозировка:** имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода когда одномоментно применялись дозы до 19,6 мг. Специфического антидота не существует. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** совместное применение моксонидина с другими гипотензивными средствами приводит к аддитивному эффекту. **Влияние на способность к вождению автомобиля и к управлению машинами и механизмами:** имеются сообщения о сонливости и головокружении в период лечения моксонидином. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. Информация для медицинских работников, не для пациентов. ИМП от 23.12.2011

ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПРЕПАРАТОВ НА КОСТНУЮ ТКАНЬ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТЕОПОРОЗА

И.А. Скрипникова, К.Е. Собченко*, О.В. Косматова, Д.В. Небиеридзе

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

Влияние сердечно-сосудистых препаратов на костную ткань и возможность их использования для профилактики остеопороза

И.А. Скрипникова, К.Е. Собченко*, О.В. Косматова, Д.В. Небиеридзе

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

Широкое использование в клинической практике антигипертензивных и липидснижающих препаратов определяют необходимость знаний их плейотропных эффектов. Представлены результаты исследований по влиянию кардиологических препаратов, и, в первую очередь, из групп бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, диуретиков и статинов на костную ткань. Обсуждаются их механизмы действия на минеральную плотность кости, маркеры костного обмена и, в итоге, влияние на частоту переломов, связанных с остеопорозом. В настоящее время приведено недостаточно доказательств позитивного влияния этих препаратов на костную ткань, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях. Это не позволяет рекомендовать обсуждаемые группы кардиологических препаратов для профилактики остеопороза и переломов, а также регистрировать у них новые показания. Однако знания о дополнительном влиянии на костный метаболизм препаратов, назначаемых при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, позволяют врачам подобрать оптимальную схему лечения артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена, учитывая состояние костной ткани, и одновременно проводить профилактику остеопороза у лиц с начальными признаками снижения костной массы или имеющих факторы риска остеопороза.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, статины, переломы, остеопороз.

РФК 2012;8(4):587-594

Effect of cardiovascular drugs on bone health and the possibility of their use for the prevention of osteoporosis

I.A. Skripnikova, K.E. Sobchenko*, O.V. Kosmatova, D.V. Nebieridze

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

Widespread use of antihypertensive and lipid-lowering agents in clinical practice determines the necessity of knowledge of their pleiotropic effects. Results of studies of the effect of cardiac drugs and, first of all beta-blockers, ACE inhibitors, diuretics, and statins on bone are presented. Mode of action on the bone mineral density, markers of bone turnover and ultimately impact on the incidence of fractures associated with osteoporosis are discussed. At the present time there are no sufficient evidences of positive effect of these medications on bone coming from randomized controlled trials. It is not possible to recommend discussed cardiovascular drugs for prevention of osteoporosis and fractures, as well as registration new indications for them. However, knowledge of additional effects on the bone metabolism in cardiovascular drugs, will allow doctors to choose optimal treatment of hypertension and lipid disorders, taking into account the state of bone tissue. At the same time it will also allow to prevent osteoporosis in patients having osteoporosis risk factors or initial signs of bone loss.

Key words: beta-blockers, ACE inhibitors, statins, fractures, osteoporosis.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(4):587-594

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

Введение

В связи с широким распространением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), препараты для лечения артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии, а также ишемической болезни сердца (ИБС) занимают ведущие позиции по частоте назначения как врачами кардиологами, так и врачами общей практики. По данным Pharmacy times, бета-адреноблокаторы (БАБ), ингибиторы АПФ (иАПФ) и диуретики входят в число самых продаваемых кардиологических препаратов, а статины находятся в первой десятке по продаже среди всех лекарственных средств [1]. Длительный опыт применения препаратов из этих групп позволил не только хорошо изучить их эффективность при лечении атеросклеротических заболеваний, но и выявить дополнительные (плейотропные) эффекты. Одним из актуальных на сегодняшний день плейотропных эффектов препаратов для лечения ССЗ, связанных с атеросклерозом (ССЗ-АС), можно назвать их влияние на костный метабо-

лизм. С возрастом костный обмен смещается в сторону усиления резорбции, что приводит к остеопении, а у лиц, предрасположенных к быстрой потере костной массы — к остеопорозу. По данным эпидемиологических исследований, остеопороз и связанные с ним переломы, также как и ССЗ-АС, вносят существенный вклад в структуру заболеваемости и смертности населения [2]. Сочетание ССЗ-АС и низкой минеральной плотности кости (МПК), ведущей к возникновению переломов, у одного человека усугубляет неблагоприятный прогноз жизни. В исследовании MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) пациенты с остеопорозом имели высокий риск заболеваемости ССЗ-АС и смертности от них, который увеличивался пропорционально тяжести остеопороза. Женщины, имеющие множественные переломы перед вступлением в исследование, имели в 5 раз больший риск ССЗ-АС [3]. В настоящее время накоплено много данных, свидетельствующих о независимой от возраста взаимосвязи и возможных общих механизмах развития остеопороза и ССЗ-АС. Для того чтобы оценить ассоциацию между двумя процессами, чаще используют суррогатные маркеры атеросклероза (сосудистая кальцификация) и остеопороза (низкую МПК). Высказывалось мнение, что низкая МПК является независимым фактором риска атеросклероза коронарных артерий [4].

Лечение обоих заболеваний требует длительного и регулярного приема препаратов, поэтому терапевтическая эф-

Сведения об авторах:

Скрипникова Ирина Анатольевна — д.м.н., руководитель отдела профилактики остеопороза ГНИЦ ПМ

Собченко Константин Евгеньевич — аспирант ГНИЦ ПМ

Косматова Ольга Владимировна — к.м.н., с.н.с. отдела профилактики остеопороза ГНИЦ ПМ

Небиеридзе Давид Васильевич — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений ГНИЦ ПМ

фективность во многом зависит от комплаентности и приверженности терапии. Лекарственные препараты, которые могут влиять на оба заболевания одновременно, будут способствовать улучшению комплаенса. В последнее время появляется все больше данных о влиянии БАБ, иАПФ, статинов, тиазидных диуретиков на костный обмен и прочность костной ткани.

Знания о дополнительном влиянии на костный метаболизм препаратов, назначаемых при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, позволят врачам подобрать наиболее оптимальную схему лечения АГ и нарушений липидного обмена, учитывая состояние костной ткани, и одновременно проводить профилактику остеопороза у лиц, имеющих факторы риска, или с начальными признаками снижения костной массы.

Бета-адреноблокаторы

БАБ представляют собой группу препаратов, специфически блокирующих β_1 -, β_2 -адренорецепторы, которые в основном локализируются в сердце, бронхах, сосудах. Проведённые недавно исследования показали, что β_2 -адренорецепторы имеются также и в костных клетках (остеобластах). На основании этого возникло предположение, что костный метаболизм может регулироваться симпатической нервной системой (СНС) [5]. Влияние СНС на костное ремоделирование происходит при помощи лептина — белка, образующегося в адипоцитах и участвующего в регуляции энергетического обмена. В экспериментах на мышах введение лептина в желудочки головного мозга приводило к активации СНС и стимуляции остеобластов. В то же время, у мышей с дефектом гена, кодирующего дофамин-бета-гидроксилазу — энзима, ответственного за синтез адреналина и норадреналина, была отмечена более высокая костная масса и замедленный костный обмен. Введение этим мышам симпатомиметиков вызвало уменьшение количества остеобластов и очагов формирования кости, что привело к снижению МПК [6].

При стимулирующем воздействии СНС на β_2 -адренорецепторы остеобластов происходит экспрессия лиганда активатора рецептора ядерного фактора карра-В (RANKL), который взаимодействует с RANK и активирует созревание остеокластов. Эти процессы приводят к усиленному разрушению костной ткани (резорбции) и к увеличению скорости костного обмена [7].

Блокада β -адренорецепторов остеобластов позволяет приостановить этот процесс и уменьшить потерю костной массы. С другой стороны, при терапии БАБ происходит снижение продукции цАМФ, трансмиттера, синтезирующегося из АТФ при участии аденилатциклазы. Так как он является важным элементом передачи сигнала для некоторых гормонов и нейромедиаторов, регулирующих функции и метаболические процессы остеобластов, его дефицит, в конечном итоге, может привести к возможному отрицательному влиянию на кость [8].

Прочность кости зависит от костной массы, эквивалентом которой является МПК, и качества костной ткани, характеризующегося несколькими параметрами, из которых наиболее доступными для определения являются маркеры костного метаболизма. В большинстве исследований, касающихся ассоциации БАБ с костной тканью, измерялась МПК, определялись маркеры костной резорбции и костеобразования, а также оценивалось влияние препаратов на риск переломов. Как правило, в этих исследованиях преследовались иные цели, и эффект БАБ на МПК анализировался ретроспективно (Geelong Osteoporosis study; Study of Osteoporosis Fractures — SOF; Danish Osteoporosis Prevention Study — DOPS; EPIDOS; Rotterdam Study и др.) [9–13]. Анализ эффективности БАБ в этих исследованиях осложнялся тем, что основная группа и группа сравнения во многом различались по параметрам, которые сами по себе могут оказывать влияние на количество и качество костной ткани. Например, в исследовании SOF пациенты, принимавшие БАБ, имели достоверно больший вес, чаще использовали тиазиды, статины и заместительную гормональную терапию (ЗГТ), меньше курили и реже принимали глюкокортикоиды. Поэтому МПК проксимального отдела бедра, сначала более высокая у пациентов, леченных как селективными, так и не селективными БАБ (на 1%), после коррекции факторов риска достоверно не различалась [13]. Аналогичные результаты были получены в EPIDOS, где преимущество МПК в 2% у лиц, использующих БАБ, нивелировалось после поправки на другие факторы риска остеопороза [14]. Различия в сравниваемых группах отмечались и в других исследованиях, что затрудняло их анализ.

Однако имеются и другие работы, где убедительно показано позитивное влияние БАБ на костную массу. Австралийские учёные в крупномасштабном 20-летнем исследовании с участием 3488 пациентов, среди которых было 2203 женщины и 1285 мужчин показали, что регулярный приём препаратов из группы БАБ позволяет увеличить МПК и предотвратить развитие остеопороза у 50% пациентов [15]. Достоверно более высокая МПК у лиц, принимающих препараты из этой группы, по сравнению с нелеченными пациентами, была отмечена у 50-летних женщин Turker S. и соавт. в проспективном «случай-контроль» исследовании [16]. В работе Bonnet N. и соавт. различие в МПК на 2% между лечеными и нелечеными пациентами сохранялось и после анализа, учитывающего другие факторы, такие, как вес и сопутствующая терапия [12].

В популяционном исследовании женщин старше 50 лет (Geelong Osteoporosis Study) была оценена связь приема БАБ с МПК и переломами, в результате чего авторы подтвердили ассоциации приема БАБ с высокой МПК и низким риском переломов [9].

Несмотря на убедительные доказательства влияния СНС на костную массу и микроархитектонику кости в экспериментальных исследованиях, пока не хватает клинического опыта для того, чтобы сделать окончательные выводы об эффекте БАБ на МПК.

Способность БАБ оказывать влияние на скорость костного обмена подтверждена исследованиями, в которых анализировались биохимические показатели, отображающие костный обмен — костные маркёры. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) Reid I.R. и соавт. здоровым женщинам в постменопаузальном периоде (n=41) проводилось лечение пропранололом 160 мг/сут в течение 3 мес. Уже через 2 нед терапии у пациенток в группе лечения было отмечено достоверное снижение уровня маркёра костного образования — остеокальцина на 20%, которое сохранялось до конца лечения, а также незначимое снижение показателя костной резорбции — С-терминального телопептида (СТХ). Также в этом исследовании, у пациенток, принимающих пропранолол, выявлено снижение уровня альбумина крови и повышение уровня креатинина, что позволило авторам предположить, что действие пропранолола на костные маркёры может быть опосредовано изменением почечной функции и уровня жидкости в организме [17]. В одномоментном исследовании отмечены сходные изменения уровня остеокальцина и снижение уровня деоксипиридинолина — другого маркера костной резорбции, на 10% при длительном применении БАБ у женщин в перименопаузе [11].

В работе Pasco J.A. и соавт. у 197 женщин в раннем постменопаузальном периоде уровень СТХ в плазме крови был значительно ниже у пациенток, принимающих БАБ [18].

Таким образом, в данных работах было показано, что БАБ снижают скорость костного обмена. Но для выяснения, на

какой из процессов — формирование или резорбцию, преимущественно влияют БАБ, необходимы дальнейшие исследования.

Результаты экспериментальных и клинических работ, свидетельствующие о влиянии СНС на остеогенез и костный обмен, послужили поводом для изучения влияния блокаторов СНС на частоту переломов, которые являются основным осложнением остеопороза. Клиническим свидетельством положительного влияния БАБ на костный обмен явилось снижение частоты переломов на фоне терапии в ряде одномоментных и проспективных исследований (табл. 1).

В Роттердамском исследовании, которое включало 7892 женщин и мужчин, было показано, что БАБ снижали риск периферических переломов [отношение шансов (ОШ) 0,67; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,46–0,97], но не влияли на переломы позвонков [10]. В другом исследовании женщин постменопаузального периода, проведенном по типу «случай-контроль», обнаружено снижение риска любых переломов во всех возрастных группах и, особенно, у пациенток старше 70 лет. Из исследования были исключены пациентки, принимающие статины, тиазидные диуретики, заместительную гормональную терапию (ЗГТ) и препараты, влияющие на костный обмен [12].

С целью изучения ассоциации приёма БАБ и состояния костной ткани двумя группами авторов проанализированы результаты из исследовательской базы данных общей медицинской практики Англии (UK General Practice Research Database – GPRD).

Таблица 1. Исследования, отражающие эффекты БАБ на костную ткань

Исследование (год, автор)	Основная группа/ Контроль, %	Средний возраст, лет	Женщины, %	Тип перелома	Отношение шансов или относительный риск (95% ДИ)	Корректировка факторов риска
Случай-контроль						
Jensen, 1991	200/200	81	82	Шейка бедра	0,85 (0,35–1,12)	Возраст, пол, количество госпитализаций
Rejnmark, 2004	163/978	50	100	Позвоночник, бедро	3,3 (1,1–9,4)	Возраст, пол, длительность ПМ, вес, физическая активность, поступление кальция и витамина Д, уровень КЩФ и остеокальцина
Pasco, 2006	569/775	70/70	100	Любые	0,68 (0,49–0,96)	Возраст, пол, вес, рост
Schlienger, 2004	30601/120819	Не установлен	60	Любые	0,77 (0,72–0,83)	Возраст, пол, курение, прием лекарств
Rejnmark, 2006	124655/373962	43/43	52	Любые	0,91 (0,88–0,93)	СП, прием лекарств, социальный статус
De Vries, 2007, UKGPD	22247/22247	>80	76	Бедро	0,82 (0,74–0,91)	Риск падений, СП, прием лекарств, ИМТ
De Vries, 2007	6763/26341	-80	73	Бедро	0,87 (0,8–0,95)	СП, прием лекарств
Когортное						
Levasseur, 2005	7598	81	100	Все кроме позвоночника	1,2 (0,9–1,5)	Возраст, пол
Reid, 2005	8412	77	100	Любые	0,91 (0,79, 1,05)	Возраст, пол, вес, прием лекарств, курение
Schoo, 2005	7892	>55	Не установлено	Предплечье, бедро, таз	0,67 (0,46–0,97)	Возраст, пол, МПК, ИМТ, ССЗ, АГ, прием лекарств
ПМ — длительность постменопаузы; КЩФ — костная щелочная фосфатаза; СП — сопутствующая патология; АГ — артериальная гипертония; МПК — минеральная плотность кости; ИМТ — индекс массы тела; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ДИ — доверительный интервал						

В одно крупное наблюдательное исследование было включено 30601 пациентов с переломами и почти 121000 пациентов без переломов, использующих БАБ в качестве монотерапии или в сочетании с тиазидными диуретиками. В результате было показано снижение риска переломов на 23% у пациентов, леченных только БАБ (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,72–0,83) и на 29% – у пациентов, получающих комбинированную терапию (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,64–0,79) с учетом коррекции на пол, возраст, вес, курение и использование других медикаментов [19].

Другое исследование провели De Vries F. и соавт., использовавшие английскую GPRD и датскую PHARMO (Record Linkage System – RLS) базы данных, анализ которых продемонстрировал снижение риска перелома шейки бедра на 13% на материале GPRD и на 18% – у пациентов из RLS. Интересно отметить, что снижение риска перелома шейки бедра не зависело от кумулятивной дозы препарата, а протективное влияние БАБ на костную ткань проявлялось лишь у селективных препаратов или в случаях сочетания их с другими антигипертензивными средствами, что заставило авторов предположить о преимущественном влиянии на костную ткань других сердечно-сосудистых препаратов [20].

Входное по дизайну датское 5-летнее популяционное фармако-эпидемиологическое исследование, выполненное по типу «случай-контроль» было включено 124655 пациенток с переломами и 373962 пациенток без переломов, стратифицированных по возрасту и полу. С учетом коррекции на перенесенные заболевания, социально-экономические факторы и используемые препараты было показано статистически значимое уменьшение количества переломов разных локализаций (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,88–0,93) и, в частности, переломов шейки бедра (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,85–0,98), следовательно – снижение риска всех переломов на 9%. В отличие от исследования De Vries F. и соавт., эффект БАБ был дозозависимым [21].

В мета-анализе, включавшем в себя 8 исследований типа «случай-контроль» и одно когортное исследование, был подтвержден превентивный эффект БАБ в отношении любых остеопоротических переломов, в том числе – и перелома шейки бедра [22].

Итак, в большинстве одномоментных исследований получены доказательства протективного действия БАБ на костную ткань. В проспективных исследованиях, имеющих большую эпидемиологическую ценность, чем вышеперечисленные исследования, проведенные по типу «случай-контроль», не получено четких выводов в отношении воздействия блокаторов СНС на кость.

В одном из наиболее крупных исследований – Study of Osteoporotic Fracture (SOF), включившем 8412 постменопаузальных женщин, наблюдавшихся в течение 7 лет, было показано, что БАБ не снижают риск переломов. Тем не менее, после того как препараты были разделены на кардиоселективные и не селективные, оказалось, что первые

снижают риск переломов бедра на 34% с поправками на разные факторы риска (ОШ 0,66; 95%ДИ 0,49–0,90) и на 24% – без коррекции в регрессионном анализе (ОШ 0,76; 95%ДИ 0,58–0,99) [13]. В недавнем исследовании MONICA 1793 человек старше 55 лет, наблюдавшихся в течение 10,7 лет, было обнаружено снижение количества переломов на 40% у лиц, принимавших селективные БАБ [23].

Однако некоторые проспективные исследования не поддерживали гипотезу о защитном действии БАБ на костную ткань.

В датском 5-летнем исследовании Danish Osteoporosis Study (DOPS) было проанализировано 2016 женщин после менопаузы, из которых только 38 принимали БАБ. Количество переломов в группе лечения было достоверно более высоким (ОШ 3,3; 95%ДИ 1,1–9,4) [11]. В другом исследовании по изучению факторов риска переломов у пожилых людей (EPIDOS) с периодом наблюдения 14 лет оценивался эффект кардиоселективных БАБ. Из большой выборки (7598 женщин) только 3,4% получали препараты из этой группы. В результате не было найдено ассоциации между приемом БАБ и риском переломов (ОШ 1,2; 95%ДИ 0,9–1,5) [14]. Авторы полагают, что отсутствие положительного эффекта БАБ на риск переломов в этих двух исследованиях связано с небольшим числом пациентов, получающим препараты данной группы. Еще одно исследование, выполненное Rejnmark L.P. и соавт., на репрезентативной когорте постменопаузальных женщин выявило трехкратное увеличение риска переломов у лиц, принимающих БАБ более 8 лет. Эти данные ассоциировались со снижением уровня остеокальцина в крови – маркера костеобразования, но не сопровождалось уменьшением МПК [11].

В мета-анализе 8 РКИ неселективных БАБ (карведилола) в лечении хронической сердечной недостаточности, которую относят к факторам риска остеопороза, не было получено данных в поддержку протективного действия препарата на костную ткань [относительный риск (ОР) 1,15; 95%ДИ 0,81–1,64]. Информация о падениях в данном исследовании была недоступна [24].

Toker A. и соавт. высказали предположение, что селективные БАБ, такие, как небивалол, имеют более выраженный протективный эффект на кость из-за вазодилатирующего эффекта, связанного с усилением синтеза оксида азота, который также принимает участие в процессе дифференцировки и пролиферации остеобластов [25].

Таким образом, результаты проведенных работ не позволили сделать однозначный вывод о влиянии БАБ на костную ткань. Противоречивые данные могут быть объяснены как различным дизайном исследований, возможными побочными эффектами терапии (например, повышением склонности к падениям), так и неучтенными факторами риска переломов, такими, как индекс массы тела (ИМТ), физическая активность, МПК, возраст, хронические заболевания пациента, сопутствующая терапия, продолжительность ме-

нопаузы у женщин.

Влияние БАБ на костную ткань требует дальнейшего изучения в специально спланированных контролируемых рандомизированных исследованиях, где в качестве конечных точек будут рассматриваться остеопоротические переломы.

Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины)

В отличие от БАБ, позитивное влияние которых на костную ткань требует дополнительных исследований, статины в настоящее время относят к препаратам с доказанным положительным действием [26]. Открытие факта, что синтез холестерина и активация остеокластов происходят при участии одних и тех же биохимических процессов, а также уточнение роли мевалонатного пути биосинтеза холестерина в костном обмене, послужило поводом для поиска новых средств профилактики и лечения остеопороза. Синтез холестерина происходит в несколько этапов: 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМК-КоА) под влиянием редуктазы ГМК-КоА (подавляемый статинами фермент) превращается в мевалонат. Последний трансформируется в геранилпирофосфат, который, в свою очередь, превращается в фарнезилпирофосфат при участии фарнезилпирофосфатсинтетазы; активность ее ограничивается бисфосфонатами. В завершение образуются сквален и, наконец, холестерин [27]. Активация остеокластов происходит при участии промежуточного продукта описанного выше каскада – фарнезилпирофосфата, а также – геранилгеранилпирофосфата (образуется из фарнезилпирофосфата) [28]. Действуя на разных уровнях мевалонатного пути, бисфосфонаты и статины замедляют образование продуктов, необходимых для жизнедеятельности остеокластов [29]. Таким образом, одним из механизмов действия статинов на кость является уменьшение количества остеокластов вследствие их апоптоза, что приводит к снижению резорбции. Другой механизм действия, посредством которого статины влияют на костный обмен, был открыт G.Mundy и соавт. В экспериментах на животных, так же как и *in vitro*, они показали, что симвастатин, помимо ускорения апоптоза остеокластов и снижения их количества на 15–33%, усиливал синтез остеокластами костного морфогенетического белка 2 (BMP-2), являющегося фактором роста и способствующего созреванию и пролиферации остеобластов [30]. Было установлено, что стимулирующее влияние на процесс дифференцировки остеобластов оказывают только протеины семейства BMP, в то время как другие факторы, такие, как трансформирующий ростовой фактор и фактор роста фибробластов, угнетают ее, но при этом стимулируют пролиферацию [31]. Другие авторы также обнаружили, что мевастатин ингибирует дифференцировку остеокластов у животных [32]. Однако следует отметить, что способность статинов индуцировать гибель остеокластов у животных, не проявлялась при лечении людей [33]. Отчасти это можно объяснить тем, что статины преимущественно метаболизируются в печени, и лишь около 10% активного вещества

попадает в системный кровоток. В этом случае концентрация препарата в костной ткани может быть слишком мала для того, чтобы описанные в экспериментальных исследованиях эффекты проявились клинически [34].

Тем не менее, в ряде клинических исследований была подтверждена способность статинов увеличивать костную массу. В ретроспективном когортном исследовании Chung Y.-S. и соавт., у пациентов после 15 мес терапии статинами МПК шейки бедра была выше на 14% по сравнению с исходными показателями, в то время как у пациентов, не принимающих препараты из этой группы, МПК бедра снизилась на 1,2% [38]. В другом исследовании, на фоне терапии статинами, значительное повышение МПК отмечалось как в шейке бедра (на 11,8%), так и в поясничном отделе позвоночника (на 8,9%) [40]. Однако в недавнем мета-анализе, включившем 24 наблюдательных исследования и 7 РКИ показано, что использование статинов у женщин и мужчин ассоциировалось с повышением МПК в бедре (стандартизованная МПК, Z-критерий 0,12; 95% ДИ, 0,05–0,19), но не влияло на МПК в позвоночнике [39].

Примечательно, что среди групп липидснижающих препаратов только липофильные статины повышали продукцию BMP-2 и снижали риск переломов, в то время как гидрофильные не влияли ни на экспрессию BMP-2 мРНК в кости, ни на частоту возникновения переломов [35,36]. Подтверждением этого было РКИ, в котором прием флувастатина в течение 12 мес ассоциировался с достоверно более высокой костной массой в поясничном отделе позвоночника, в сравнении с пациентами, принимавшими правастатин [37].

Изучалось влияние статинов и на маркеры костного обмена. В когортном исследовании Chan M.H. и соавт. отмечено, что у 17 мужчин и женщин после 4 нед приема симвастатина в дозе 20 мг уровень остеокальцина повысился на 85%, в то время как N-терминальный телопептид коллагена 1 типа (NTX) – маркер костной резорбции – снизился на 5,3% [41]. В плацебо-контролируемом исследовании у постменопаузальных женщин при лечении церивастатином уровни NTX и СТХ в крови снизились на 16%, при этом уровень остеокальцина не изменялся [42].

Однако в другом клиническом исследовании при сравнении эффектов флувастатина и правастатина в обеих группах отмечено снижение как уровня остеокальцина, так и костной щелочной фосфатазы: у женщин, принимавших флувастатин в суточной дозе 20 мг оба показателя снизились на 24%, а в группе, принимающей правастатин 10 мг/сут, остеокальцин снижался на 44%, а костная щелочная фосфатаза – на 25% [36].

Разнонаправленное действие статинов на маркеры костного обмена можно объяснить значительной индивидуальной вариабельностью маркеров, но, в тоже время, различия могут быть связаны с двойным механизмом действия препаратов.

Снижение частоты переломов на фоне приема статинов было показано в 2 крупных мета-анализах. В одном из них Bauer D.C. и соавт. использовали данные четырех проспективных исследований (SOF; Fracture Intervention Trial – FIT; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study – HERS; Rotterdam Study), 8 наблюдательных и 2 клинических исследования. В итоге было подтверждено, что у пациентов принимавших статины, частота переломов любых локализаций ниже по сравнению с лицами, не использующих препараты данной группы [43]. Другой мета-анализ был проведен на основании 31 исследования, включая 7 РКИ, результаты которого показали снижение риска переломов проксимального отдела бедра на 40%, в то время как снижение риска переломов позвонков было незначительным [39].

В исследовании 6110 жителей Нью-Джерси от 65 лет и старше, проведенном по типу «случай-контроль» Wang P.S. и соавт. показали, что риск переломов бедра был в 2 раза ниже среди пациентов, принимавших статины [44]. Похожие результаты были получены в крупном популяционном исследовании со сходным дизайном, где у женщин старше 60 лет, принимающих статины более 1 года, частота любых переломов была ниже по сравнению с теми, кто не находился на липидснижающей терапии или использовал для коррекции дислипидемии препараты из других групп [45]. В обоих исследованиях среди различных факторов риска остеопороза не учитывался вес пациентов, который влияет на изменение костной массы. Известно, что у лиц с нарушением липидного обмена и, соответственно, нуждающихся в приеме липидснижающих препаратов, масса тела, как правило, выше, по сравнению с пациентами без дислипидемии [46].

Встречались РКИ, исследовавшие действие терапии статинами на исходы ССЗ, с параллельной или ретроспективной оценкой влияния этих препаратов на переломы, результаты которых не показали какого-либо эффекта в плане снижения их риска. В крупном проспективном исследовании WHI (Women's Health Initiative), в котором учитывались различные факторы риска, не показано снижения частоты переломов на фоне приема статинов. Однако в данной работе около половины женщин получали терапию ЗГТ, которая, обладая доказанным протективным действием на кость, не позволила выделить «чистый» эффект действия статинов [47].

Предполагается, что различия в результатах проведенных исследований можно объяснить факторами, влияющими на выраженность плеiotропного эффекта при терапии статинами (длительность приема препарата, приверженность лечению, поведенческие факторы, одновременный прием других лекарств, влияющих на костный обмен), а не фармакологическим эффектом, оказываемым ими на костную структуру.

Накопленный опыт применения ингибиторов КоА-редуктазы продемонстрировал возможность их положительного влияния на состояние костной ткани, и снижение количества переломов шейки бедра и других участков скелета. Однако, доказательной базы, позволяющей реко-

мендовать статины для клинического использования их плеiotропных эффектов с целью профилактики остеопороза и переломов, а также регистрации новых показаний на сегодняшний день пока недостаточно.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

Положительный эффект, проявляющийся в улучшении структуры костной ткани, также был замечен у гипотензивных препаратов из группы иАПФ. Механизм действия иАПФ связан с основной их функцией, направленной на снижение концентрации ангиотензина II в крови. Выявлено два возможных пути влияния ангиотензина II на костный обмен: прямое взаимодействие с ангиотензиновыми рецепторами 1-го типа, локализующимися на остеобластах, а также посредством регулирования тока крови в костномозговых капиллярах [48,49]. Под воздействием ангиотензина II усиливается синтез коллагена предшественниками остеобластов, однако минерализация, осуществляемая зрелыми клетками, снижается. К тому же остеобласты начинают высвобождать медиаторы, активирующие остеокласты [50]. В конечном итоге происходит снижение костной массы в целом, поэтому назначение препаратов, уменьшающих концентрацию ангиотензина II в плазме, может быть полезным для сохранения МПК.

С другой стороны, обнаружено влияние ангиотензина II на метаболизм кальция. В плазме крови у здоровых добровольцев, которым вводился данный пептид, обнаружилось снижение уровня ионизированного кальция и повышение уровня паратиреоидного гормона, усиливающего костный обмен и способного снизить качество костной ткани [51].

Как показывают проведенные исследования, у пациентов, находящихся на терапии иАПФ, возможно повышение костной массы. Так, по наблюдениям китайских ученых, у пожилых пациентов, прием иАПФ ассоциировался с более высокой МПК: у женщин в шейке бедра, у мужчин – как в бедре, так и в позвоночнике [52].

При более глубоком изучении механизма действия ангиотензина II на кость выявлена ассоциация между МПК и полиморфизмом гена АПФ. Так, женщины, страдающие гипертонической болезнью и имеющие тип гена II, характеризующийся наименьшей активностью АПФ, имели более высокую костную массу в сравнении с женщинами с полиморфизмом типа ID и DD [53]. Проведенные исследования подтверждают, что изменение МПК при терапии иАПФ также зависит от генотипа АПФ. Так, в работе Perez-Castrillon и соавт. у женщин с различным типом генетического полиморфизма изменение костной массы при лечении иАПФ (квинаприлом) было неодинаковым. Наибольший прирост МПК был отмечен у пациенток с полиморфизмом DD и изначально более низкой костной массой [54].

Целенаправленного изучения динамики костных маркеров при терапии иАПФ в описанных исследованиях не проводилось.

В британском исследовании по изучению влияния БАБ на костную ткань был проведен субанализ, который выявил снижение риска любых переломов у пациентов, длительно принимающих препараты из группы иАПФ, как в качестве монотерапии, так и совместно с тиазидными диуретиками, и БАБ (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,73–0,89; $p < 0,001$) [19]. Результаты датского исследования по типу «случай-контроль» подтверждают снижение риска переломов любой локализации на фоне приёма иАПФ, в том числе и переломов бедра, на 7% (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,90–0,96) [21]. Следует отметить, что ни в одной работе не было выявлено отчетливой связи между выраженностью плеiotропного эффекта иАПФ и дозой препарата.

Наряду со статинами к препаратам с доказанным положительным эффектом на кость относят также тиазидные диуретики. Замечено, что у пациентов с АГ наблюдаются изменения в обмене кальция, наиболее частыми из которых является увеличение его экскреции с мочой, снижение уровня ионизированного кальция в крови, приводящее к увеличению продукции паратиреоидного гормона, что в конечном итоге отражается на количестве и качестве костной ткани [55]. Тиазидные диуретики, повышая реабсорбцию кальция почечными канальцами, разрывают этот «порочный круг», что способствует сохранению плотности кости.

Проведённые работы выявили более высокие показатели МПК у пациентов, находящихся на терапии препаратами из этой группы. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у женщин в постменопаузе, принимающих в течение 2-х лет гидрорхлортиазид 50 мг/сут, отмечалась более высокая МПК предплечья по сравнению с группой плацебо [56]. Способность тиазидных диуретиков предотвращать переломы продемонстрировало когортное исследование с участием 7891 пациента старше 55 лет, где лечение гидрохлортиазидом в течение 1 года сопровождалось статистически значимым снижением риска переломов бедра (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,21–0,96) по сравнению с лицами, не получавшими эти препараты. Следует отметить, что через 4 мес после прекращения терапии, риск переломов вернулся к уровню, соответствовавшему таковому до лечения [57].

В литературе появляются результаты исследований, демонстрирующих положительное влияние на состояние костной ткани сердечно-сосудистых препаратов из других групп: антагонистов кальция, нитратов, сердечных гликозидов.

Имеются данные о повышении уровня кальция крови у пациентов с АГ на фоне терапии антагонистом кальция верапамилом [58], снижении уровня кальцитонина плазмы при лечении нифедипином и нисолдипином [59]. Другие авторы не выявляли каких-либо изменений показателей кальций-фосфорного обмена и маркёров костного метаболизма при лечении препаратами данной группы [60]. Датскими исследователями описано небольшое, но достоверное снижение риска любых переломов (ОР 0,94; 95% ДИ

0,91–0,96) и переломов бедра (ОР 0,93; 95% ДИ 0,87–0,99) при лечении антагонистами кальция [21].

Единичные исследования описывают положительное влияние на кость препаратов из группы нитратов. В одномоментном исследовании, включавшем 6201 пожилых женщин, приём изосорбида моонитрата ассоциировался с более высокой МПК бедра, по сравнению с не получавшими этот препарат пациентками (+2,6%; 95% ДИ 0,4–6,8%). Отсутствие различий в количестве переломов между этими группами объясняется малым числом участниц, находившихся на терапии нитратами, что не позволило провести статистически достоверный анализ [61]. С другой стороны, в другом, более крупном фармако-эпидемиологическом исследовании типа «случай-контроль» приём нитратов ассоциировался со снижением риска любых переломов на 11% (ОШ 0,89; 95% ДИ 0,86–0,92), а также переломов бедра на 15% (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,79–0,92) [62].

Представляет интерес и работа по изучению действия на кость сердечных гликозидов, в которых продемонстрировано достоверное, зависимое от дозы препарата снижение риска любых переломов (ОР 0,78; 95% ДИ 0,74–0,82) и переломов бедра (ОР 0,81; 95% ДИ 0,74–0,89) на фоне терапии дигоксином [63]. Механизм положительного эффекта сердечных гликозидов на кость до конца не ясен, некоторые авторы это связывают с их способностью повышать уровень внутриклеточного кальция [64].

Следует отметить, что все проводимые исследования, касающиеся влияния антагонистов кальция, нитратов и сердечных гликозидов на костный обмен, не были достаточно длительными и проводились на небольших группах пациентов, что не позволяет на сегодняшний день сделать однозначный вывод об их воздействии на костную ткань.

Заключение

Экспериментальные эпидемиологические и клинические исследования продемонстрировали положительный эффект разных классов сердечно-сосудистых препаратов: антигипертензивных, липидснижающих, диуретиков, нитратов и сердечных гликозидов на количество и качество костной ткани путём прямого или опосредованного действия на костные клетки. Однако на сегодняшний день пока нет доказательной базы по влиянию их на переломы, за исключением тиазидных диуретиков. Отсутствие данных по снижению риска переломов не позволяет использовать эти препараты для профилактики остеопороза и его осложнений. Для разрешения этого вопроса необходимо проведение рандомизированных исследований у пациентов старших возрастных групп, длительностью не менее 3 лет, конечными точками в которых будут являться остеопоротические переломы.

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

Литература

- Bartholow M. Top 200 prescription drugs of 2009. Pharmacy Times 2010. Available at: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2010/May2010/RxFocusTopDrugs-0510>. Date of access 29/08/2012.
- Browner W.S., Seeley D.G., Vogt T.V. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet 1991; 338: 335–38.
- Tanko L.B., Christiansen C., Cox D.A., et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2005; 20: 1912–1920.
- von der Recke P., Hanse M.A., Hassanger C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. Am J Med 1999; 106:273–278.
- Moore R.E., Smith C.K., Bailey C.S. et al. Characterization of beta-adrenergic receptors on rat and human osteoblast-like cells and demonstration that beta-receptor agonists can simulate bone resorption in organ culture. J Bone Miner Res 1993; 23:301–15.
- Takeda S., Eleftheriou F., Levasseur R., et al. Leptin inhibits bone formation via the sympathetic nervous system. Cell 2002; 189: 47–60.
- Ducy P., Amling M., Takeda S. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. Cell 2000; 100: 197–207.
- Majeska R.J., Minkowitz B., Bastian W., Einhorn T.A. Effects of beta-adrenergic blockade in an osteoblast-like cell line. J Orthop Res 1992; 10: 370–84.
- Pasco J.A., Henry M.J., Sanders K.M., et al. Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 2004; 19: 19–24.
- Schoo M., Sturkenboom P., Van Leeuwen J., et al. Use of beta-blockers is associated with BMD and fracture risk. Bone 2005; 36 S2: 129–130.
- Rejnmark L., Vestergaard P., Kassem M., et al. Fracture risk in perimenopausal women treated with beta-blockers. Calcif Tissue Int 2004; 75: 365–372.
- Bonnet N., Gadois C., McCloskey E., et al. Protective effect of beta-blockers in postmenopausal women: influence on fractures, bone density, micro and macroarchitecture. Bone 2007; 40: 1209–1216.
- Reid I.R., Gamble G.D., Grey A.B., et al. Beta-blockers use, BMD, and fractures in the study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 2005; 20:613–8
- Lavasseur R., Marcelli C., Savatier J.P. et al. Beta-blockers use, BMD, and fractures risk in older women: results from the Epidemiologie de L'Osteoporose Prospective Study. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 550–552.
- Yang S., Nguyen N.D., Center J.R., et al. Association between beta-blocker use and fracture risk^ the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. Bone 2011; 48(3): 451–455.
- Turker S., Karatosun V., Gunai I. Beta-blockers increase bone mineral density. Clin Orthop 2006; 443: 73–74.
- Reid I.R., Lucas J., Wattie D., et al. Effects of a beta-blocker on bone turnover in normal postmenopausal women. Randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5212–16.
- Pasco J.A., Henry M.J., Nicholson G.C., et al. B-blockers reduce bone resorption marker in early postmenopausal women. Ann Human Biol. 2005; 32: 738–745
- Schlienger R.G., Kraenzlin M.E., Jick S.S., Meier C.R. Use of beta-blockers and risk of fractures. JAMA 2004; 292: 1326–32.
- de Vries F., Souverein P.C., Leufkens H.G., van Staa T.P. Use of beta-blockers and the risk of hip/femur fracture in the United Kingdom and the Netherlands. Calcif Tissue Int 2007; 80: 69–75.
- Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. J Hypertens 2006; 24: 581–9.
- Weins M., Etminan M., Gill S.S., Takkouche B., Effects of antihypertensive drug treatments on fractures outcomes: a meta-analysis of observational studies. Journal of international studies 2006; 260: 350–62.
- Meisinger C., Heier M., Lang O., Doring A. Beta-Blocker use and risk of fractures in men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg cohort study. Osteoporos int 2007; 18(9): 1189–95.
- Reid I.R., Gamble G.D., Grey A.B. et al. Beta-blocker use, BMD, and fractures in the study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 2005; 20: 613–8.
- Toker A., Gulcan E., Toker S., et al. Nebivolol might be beneficial in osteoporosis treatment: a hypothesis. TJPR 2009; 8(2): 181–186.
- Rejnmark L. Cardiovascular Drugs and Bone. Curr Drug Saf 2008; 3: 178–184.
- Cruz A.C., Gruber B.L. Statins and osteoporosis: can these lipid-lowering drugs also bolster bones? Cleve Clin J Med 2002; 69(4): 277–278, 280–282, 287–288.
- Zhang F.L., Casey P.J. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. Annu Rev Biochem 1996; 65: 241–269.
- van Beek E., Pieterman E., Cohen L. et al. Biochem Biophys Res Commun 1999; 264(1): 108–111.
- Mundi G., Garret S. et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. Science 1999; 286: 1946–49.
- Sakou T. Bone morphogenetic proteins: from basic studies to clinical approaches. Bone 1998;22:591–603.
- Woo J., Kasai S., Stern P., Nagai K. Compactin suppresses bone resorption by inhibiting the fusion of perfusion osteoclasts and disrupting the actin ring in osteoclasts. J Bone Miner Res 2000; 15: 650–8.
- Stark W., Blaskovich M., Johnson B., Qian Y., et al. Inhibiting geranylgeranylation blocks growth and promotes apoptosis in pulmonary vascular smooth muscle cells. American journal of physiology 1998; 275: 55–63.
- Vickers S., Duncan C.A., Chen I.W., et al. Metabolic disposition studies on simvastatin, a cholesterol-lowering prodrug. Drug Metab Dispos 1990; 18: 138–45.
- Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Statin but not non-statin lipid-lowering drugs decrease fracture risk: A nation-wide case-control study. Calcif Tissue Int 2006; 79: 27–36.
- Sugiyama M., Kodama T., Konishi K., et al. Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. Biochem Biophys Res Commun 2000; 271: 688–92.
- Watanabe S., Fukumoto S., Takeuchi Y., et al. Effects of 1-year treatment with fluvastatin or pravastatin on bone. Am J Med 2001; 110: 584–7.
- Chung Y.S., Lee M.D., Lee S.K., et al. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 diabetes mellitus patients J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1137–42.
- Hatzigeorgiou C., Jackson J.L. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme-A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2005; 16: 990–98.
- Edwards C.J., Hart D.J., Spector T.D. Oral statins and increased bone mineral density in postmenopausal women. Lancet 2000; 355: 2218–9.
- Chan M.H., Mak T.W., Chiu R.W., et al. Simvastatin increases serum osteocalcin concentration in patients treated for hypercholesterolemia. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4556–9.
- Lindsay R., Nieves J., Formica C., et al. Randomized controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on estrogen with osteoporosis. Lancet 1997; 350: 550–5.
- Bauer D.C., Mundy G., Jamal S., et al. Use of statins and fracture: results of four prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. Arch Intern Med 2004;164(2):146–52.
- Wang P.S., Solomon D.H., Mogun H., Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. JAMA 2000; 283: 3211–6.
- Chan K.A., Andrade S.E., Boles M., et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. Lancet 2000; 355: 2185–8.
- Humayun A., Shah A.S., Alam S., Hussein H. Relationship of body mass index and dyslipidemia in different age groups of male and female population of Peshawar. JAMC 2009; 21(2): 141–4.
- LaCroix A.Z., Cauley J., Jackson R., et al. Does statin use reduce risk of fracture in postmenopausal women? Results from the Women Health Initiative Observational Study (WHI-OS). J Bone Miner Res 2000; 15(Suppl): 1066.
- Hatton R., Stimpel M., Chambers T.J. Angiotensin II is generated from angiotensin I by bone cells and stimulates osteoclastic bone resorption in vitro. J Endocrinol 1997; 152: 5–10.
- Hiruma Y., Inoue A., Hirose S., Hagiwara H. Angiotensin II stimulates the proliferation of osteoblast-rich populations of cells from rat calvariae. Biochem Biophys Res Commun 1997;230(1):176–8.
- Hiruma H., Hiruma Y., Inoue F., et al. Deceleration by angiotensin II of the differentiation and bone formation of rat calvarial osteoblastic cells. J Endocrinol 1998; 156: 543–550.
- Grant F.D., Mandel S.J., Brown E.M., et al. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 988–992.
- Lynn H., Kwok T., Wong S.Y., et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. Bone 2006;34(4): 584–588.
- Perez-Castrillon J.L., Justo I., et al. Relationship between bone mineral density and angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertensive postmenopausal women. AJH 2003; 16: 233–235.
- Perez-Castrillon J.L., Silva J., Justo I. et al. Effect of quinapril, quinapril-hydrochlorothiazide, and enalapril on the bone mass of the hypertensive subjects: Relationship with angiotensin converting enzyme polymorphisms. Am J Hypertens 2003; 16: 452–459.
- Perez-Castrillon J.L., Justo I., Silva J. et al. Bone mass and bone modelling markers in hypertensive postmenopausal women. J Hum Hypertens 2003; 17: 107–110.
- Raid I.R., Ames R.W., Orr-Walker B.J. et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomized controlled trial. Am J Med 2000;109:362–370.
- Schoofs M., Klift M., Hofman A. et al. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. Ann Intern Med 2003;139:476–482.
- Alberts M.M., Johnson W., Vivian V. et al. Chronic use of calcium channel blocker nifedipine has no significant effect on bone metabolism in men. Bone 1991; 12: 39–42.
- Zofkova I., Kanchava R.L. The effect of nifedipine on serum parathyroid and calcitonin in postmenopausal women. Life Sciences 1995; 57: 1087–1096.
- Zacharieva S., Shigarinova R., Nachev E. et al. Effect of amlodipine and hormone replacement therapy on blood pressure and bone markers in menopause. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2003; 25: 209–213.
- Jamal, S.A., Browner, W.S., Bauer, D.C., Cummings, S.R. Intermittent use of nitrates increases bone mineral density: the study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 1998;13(11):1755–9.
- Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Decreased fracture risk in users of organic nitrates: a nationwide cause-control study. J Bone Miner Res 2006;21: 1811–17
- Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with amiodarone or digoxin for cardiac arrhythmias: a nation-wide case-control study. Osteoporosis Int 2007; 18: 409–17.
- Schoner W., Scheiner Bobis G. Endogenous and Exogenous Cardiac Glycosides and their Mechanisms of Action. Am J Cardiovasc Drugs 2007; 7:173–89.

Поступила: 10.08.2012

Принята в печать: 28.08.2012

РАМИПРИЛ ПОВЫШАЕТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ К ОКСИДУ АЗОТА. ЗНАЧЕНИЕ ЭТОГО ФЕНОМЕНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ

S.R. Willoughby, S. Rajendran, W.P. Chan, N. Procter, S. Leslie, E.A. Liberts, T. Heresztyn, Y.Y. Chirkov, J.D. Horowitz*

Отделение кардиологии, Институт Basil Hetzel, Больница Королевы Елизаветы, Факультет медицины, Университет Аделаиды, Аделаида, Австралия

Адаптированный перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology) под контролем экспертов ВНОК. Статья S.R. Willoughby, S. Rajendran, W.P. Chan, N. Procter, S. Leslie, E.A. Liberts, T. Heresztyn, Y.Y. Chirkov, J.D. Horowitz «Ramipril Sensitizes Platelets to Nitric Oxide. Implications for Therapy in High-Risk Patients» впервые опубликована в J Am Coll Cardiol 2012;60(10):887-94; doi:10.1016/j.jacc.2012.01.066. © 2012 by the American College of Cardiology Foundation

Перевод: Чилигина Н.С.

Рамиприл повышает чувствительность тромбоцитов к оксиду азота. Значение этого феномена для лечения больных с высоким сердечно-сосудистым риском

S.R. Willoughby, S. Rajendran, W.P. Chan, N. Procter, S. Leslie, E.A. Liberts, T. Heresztyn, Y.Y. Chirkov, J.D. Horowitz*

Отделение кардиологии, Институт Basil Hetzel, Больница Королевы Елизаветы, Факультет медицины, Университет Аделаиды, Аделаида, Австралия

Цель. Целями настоящей работы, в которую вошли 2 последовательных исследования в группе больных с высоким сердечно-сосудистым риском с критериями включения, аналогичными исследованию HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), были: 1) проверка гипотезы о том, что рамиприл улучшает способность тромбоцитов реагировать на оксид азота (NO) и 2) изучение биохимических и физиологических эффектов лечения рамиприлом в когорте больных с резистентностью тромбоцитов к NO.

Введение. Рамиприл предотвращает сердечно-сосудистые события, но механизм(ы) этого эффекта остаются неопределенными. У значительной части пациентов с сахарным диабетом (СД) или ишемической болезнью сердца (ИБС) имеется резистентность к NO как на уровне тромбоцитов, так и на уровне сосудов, что является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий.

Методы. Исследование 1: двойное слепое рандомизированное сравнительное исследование рамиприла (10 мг) и плацебо в группе пациентов (n=119) с ИБС или СД и дополнительными факторами коронарного риска, в котором изучалось влияние препарата на способность тромбоцитов реагировать на NO. Исследование 2: последующее краткосрочное исследование влияния рамиприла в группе пациентов (n=19) с нарушенной реакцией тромбоцитов на NO, в котором изучали механизм его действия.

Результаты. В исследовании 1 терапия рамиприлом повышала способность тромбоцитов реагировать на NO по результатам оценки агрегации ($p<0,001$), но этот эффект наблюдался преимущественно у пациентов с исходным тяжелым нарушением реакции на NO (n=41). В исследовании 2 терапия рамиприлом также повышала способность тромбоцитов реагировать на NO ($p<0,01$), и это улучшение имело прямую связь с увеличением образования циклического гуанозинмонофосфата в NO-стимулированных тромбоцитах ($p<0,02$), но не было связано с изменением уровня тромбоспондина-1 в плазме.

Заключение. У больных с высоким сердечно-сосудистым риском (похожих на пациентов в исследовании HOPE) терапия рамиприлом уменьшает резистентность тромбоцитов к NO, что связано с увеличением образования растворимой гуанилатциклазы в NO-стимулированных тромбоцитах. Этот эффект, вероятно, может быть полезным при лечении больных, и результаты исследования позволяют выделить пациентов, у которых терапия рамиприлом особенно эффективна.

Ключевые слова: асимметричный диметиларгинин, циклический гуанидинмонофосфат, резистентность к оксиду азота, агрегация тромбоцитов, рамиприл.

РФК 2012;8(4):595-603

*Автор, ответственный за переписку: john.horowitz@adelaide.edu.au

Работа выполнена при поддержке грантов Aventis Pharmaceuticals и Национального совета здравоохранения и медицинских исследований (National Health and Medical Research Council) Австралии. Доктор Willoughby получил Премию профессионального развития Национального совета здравоохранения и медицинских исследований Австралии (APP1012729). Все остальные авторы сообщают, что не имели никаких финансовых взаимоотношений, имеющих отношение к теме работы, о которых следует представлять сведения. Доктора Willoughby и Rajendran внесли равный вклад в эту работу.

Рукопись поступила 21.11.2011; переработанная рукопись получена 20.01.2012, принята 23.01.2012.

Изучение влияния рамиприла в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [1] и периндоприла в исследовании EUROPA (European Trial on Reduction of Cardiac Events With Perindopril in Stable Coronary Artery Disease) [2] доказало, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) снижают риск сердечно-сосудистых событий в популяции пожилых людей с высокой степенью риска. Лечение ингибиторами АПФ также снижало частоту развития инфаркта миокарда, инсульта, остановки сердца, сердечной недостаточности и осложнений, связанных с сахарным диабетом. Тем не менее, механизмы, лежащие в основе этих благоприятных эффектов, ранее не были

определены и являются предметом множества гипотез [3-8]. Хотя ингибиторы АПФ снижают частоту возникновения летальных и не смертельных событий, связанных с атеротромбозом, как у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [9, 10], так и при развитии сердечной недостаточности после острого инфаркта миокарда [11, 12], возможные механизмы воздействия ингибиторов АПФ на тромбоциты изучены недостаточно. Сообщалось, что эналаприл не влияет на агрегацию тромбоцитов [13], а лизиноприл не изменяет уровень растворимого Р-селектина [14].

В нашем предыдущем исследовании эффектов периндоприла у пациентов с сердечной недостаточ-

ностью [15] не было выявлено значительного изменения агрегации тромбоцитов. Однако при лечении периндоприлом происходила нормализация исходно нарушенного ответа тромбоцитов на стимуляцию донаторами оксида азота (NO) (включая подавление агрегации тромбоцитов и увеличение концентрации циклического гуанозинмонофосфата [цГМФ] в тромбоцитах), что служит доказательством улучшения в сигнальной системе NO/цГМФ. Сниженная способность ответа тромбоцитов на NO, как часть общего феномена тканевой резистентности к NO [16], обычно встречается у пациентов с клиническими симптомами ишемической болезни сердца (ИБС) [17-19] и у пациентов с сахарным диабетом (СД) [20], и представляет собой самостоятельный маркер повышенного сердечно-сосудистого риска [21]. Сигнальный путь NO/цГМФ является важным физиологическим модулятором вазомоторного тонуса и функции тромбоцитов. Резистентность к NO определяется как нарушенный физиологический ответ на эндогенный и экзогенный оксид азота и может predisполагать к повышенному риску ишемических или тромботических событий [16].

Мы провели 2 последовательных исследования у больных с высоким сердечно-сосудистым риском (похожих на пациентов в исследовании HOPE): первое — для проверки гипотезы, что рамиприл улучшает способность тромбоцитов реагировать на NO у таких больных во всей когорте исследования; а второе — для изучения клеточных механизмов, лежащих в основе этого эффекта в предварительно выбранной подгруппе пациентов с резистентностью к NO. Результаты обоих исследований свидетельствуют о том, что восстановление способности реагировать на NO при лечении рамиприлом способствовало его полезным клиническим эффектам, выявленным в исследовании HOPE.

Методы

Исследование 1 – рандомизированное сравнение

Пациенты. В исследование 1 было включено 119 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Критерии включения больных были аналогичны критериям включения в исследование HOPE [1]. Соответствующими пациентами считались мужчины и женщины в возрасте ≥ 50 лет (в отличие от исследования HOPE, где возраст больных был ≥ 55 лет), у которых были ранее диагностированы ИБС, инсульт, болезни периферических сосудов и/или имелся СД в сочетании с еще одним фактором риска (артериальной гипертензией, повышенным уровнем холестерина, низким уровнем липопротеинов высокой плотности, курением или подтвержденной микроальбуминурией). Критериями исключения были симптомы сердечной недостаточности; прием ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина или антагонистов рецепторов аденозин

5'-дифосфата (АДФ); неконтролируемая артериальная гипертензия; клинически явная почечная недостаточность; инфаркт миокарда или инсульт, перенесенные в течение 4 нед перед включением в исследование. Также критерием исключения была сниженная способность тромбоцитов реагировать на стимуляцию АДФ (ответ < 4 Ом) (см. последующее обсуждение).

Дизайн исследования. Исследование было рандомизированной плацебо-контролируемой слепой оценкой воздействия рамиприла на способность тромбоцитов реагировать на нитропруссид натрия (НПН). Кроме того, для оценки влияния рамиприла на функцию эндотелия использовали определение уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА) в плазме как маркера эндотелиальной дисфункции [22] и определение индекса аугментации (ИА) – как маркера жесткости артериальной стенки [23,24]. Изменения концентрации малонового диальдегида (МДА) в плазме использовали как показатели окислительного стресса [25].

Потенциально соответствующие пациенты ($n=202$) приняли участие в скрининговом исследовании, при котором у них были взяты образцы крови для измерения агрегации тромбоцитов. Пациенты, у которых результаты исследования АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были более чем 4 Ом ($n=119$; см. «Исследования агрегации тромбоцитов») были распределены на основе программы рандомизации в группы лечения рамиприлом или соответствующим плацебо (препараты предоставлены Aventis Pharmaceuticals). Лечение рамиприлом было начато в дозе 5 мг/сут. Через 1 нед лечения всем пациентам доза рамиприла была повышена до 10 мг/сут при отсутствии противопоказаний (например, выраженного кашля или симптомов артериальной гипотензии). Образцы крови были взяты у всех пациентов перед началом лечения и через 4 и 12 нед терапии; ИА измеряли при каждом визите.

Взятие образцов крови. Образцы крови брали из локтевой вены в пластиковые пробирки, содержащие 1:10 объема кислого цитрата (2 части 0,1 моль/л лимонной кислоты на 3 части 0,1 моль/л тринатрия цитрата) и использовали для исследования агрегации тромбоцитов цельной крови.

Исследования агрегации тромбоцитов. Все исследования агрегации были выполнены с помощью двухканального импедансного агрегометра (модель 560, Chrono-Log), как было описано ранее [17]. Агрегацию индуцировали АДФ (конечная концентрация 1 или 2,5 $\mu\text{моль/л}$) и регистрировали ответ как изменение электрического сопротивления (Ом) с применением компьютерной системы для вывода данных (Aggrolink, Chrono-Log). В качестве показателя способности тромбоцитов реагировать на NO была использована реакция на нитропруссид натрия как донатор NO, а не на нит-

роглицерин, чтобы предотвратить любое потенциальное воздействие толерантности к нитратам на результаты оценки функции тромбоцитов [26]. НПН (с конечной концентрацией 10 $\mu\text{моль/л}$) добавляли в образцы крови за 1 мин до АДФ. Ингибирование агрегации НПН оценивали в процентах от максимальной агрегации, зарегистрированной в отсутствие добавления НПН. Необходимым требованием для минимизации погрешностей при расчете подавляющего агрегацию действия НПН был ответ на стимуляцию АДФ, по крайней мере, 4 Ом.

Аппланационная тонометрия. Оценка влияния рамиприла на жесткость артериальной стенки проводилась с использованием аппланационной тонометрии. Для определения ИА применялся импульсно-волновой анализ (AtCor Medical), как было описано ранее [23,24]. Регистрация пульсовых волн периферического давления проводилась на лучевой артерии доминирующей руки с использованием датчика микроманометра (SPT-301B, Millar Instruments) при сдавливании артерии, но без её окклюзии. Данные регистрировались непосредственно в системе SphygmoCor (AtCor Medical) и после записи 20 последовательных пульсовых волн генерировалась усредненная волна колебания периферического давления. Затем волна давления калибровалась в соответствии с артериальным давлением, определенным на плечевой артерии. Соответствующую центральную пульсовую волну (в восходящей аорте) получали автоматически преобразованием пульсовой волны, зарегистрированной на радиальной артерии с использованием валидированной трансформирующей функции; значение индекса аугментации определяли на основании прироста давления с поправкой на частоту сердечных сокращений.

Биохимические маркеры. Концентрацию АДМА – эндогенного ингибитора NO-синтазы измеряли в соответствии с ранее описанной методикой [22] с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. МДА определяли модифицированным тестом с тиобарбитуровой кислотой [25].

Исследование 2 – изучение механизмов действия

Исследование 2, выполненное после анализа результатов первого исследования, было разработано для оценки связи между эффектами лечения рамиприлом и выраженностью реакции растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) тромбоцитов. В связи с неоднородностью результатов исследования 1 мы выбрали когорту больных, более резистентных к NO, путем исключения пациентов с исходным ответом на НПН >50%. В соответствии с ранее перечисленными критериями включения и исключения в это исследование было включено всего 19 пациентов. Лечение рамиприлом было начато в дозе 5 мг/сут, через 1 нед дозу повысили до

10 мг/сут. Образцы крови брали у пациентов в начале исследования и через 2 нед терапии. Исследования агрегации тромбоцитов проводили описанными выше методами.

Исследования цГМФ. Для исследований цГМФ кровь центрифугировали с относительным центробежным ускорением 250 g в течение 10 мин при комнатной температуре для получения обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП). Плазму, бедную тромбоцитами, получали при дальнейшем центрифугировании оставшейся крови с относительным центробежным ускорением 2500 g в течение 20 мин. Определение количества тромбоцитов проводили счетчиком STKS Coulter Counter (Coulter Electronics Inc), для получения плазмы с постоянным количеством тромбоцитов 250,000/ $\mu\text{л}$ ОТП была скорректирована плазмой, бедной тромбоцитами.

Для оценки влияния стимуляции NO донаторами на содержание цГМФ в тромбоцитах обогащенную тромбоцитами плазму (0,5 мл) предварительно инкубировали при 37°C с НПН (10 $\mu\text{моль/л}$) в течение 1 мин. Образование в тромбоцитах цГМФ в присутствии ингибитора фосфодиэстеразы 3-изобутил-1-метилксантина (0,5 ммоль/л, инкубация с ОТП в течение 5 мин до добавления НПН) определяли в качестве меры способности рГЦ-тромбоцитов реагировать на NO. Содержание цГМФ в тромбоцитах определяли, как было описано ранее [27]. Для выделения тромбоцитов после инкубации ОТП фильтровали через фильтры GF/C Glass Microfibre Filters (Whatman). Фильтры с абсорбированными тромбоцитами промывали физиологическим раствором и помещали в 0,5 мл 4 ммоль/л раствора этилендиаминтетрауксусной кислоты для дальнейшего извлечения цГМФ в кипящей водяной бане в течение 5 мин. После центрифугирования образцов с относительным центробежным ускорением 3000 g в течение 10 мин, в супернатанте оценивали концентрацию цГМФ с использованием наборов для радиоиммунного [^{125}I] анализа цГМФ (Biomedical Technologies).

Тромбоспондин 1 (ТСП-1). Концентрации ТСП-1, образующегося в тромбоцитах эндогенного ингибитора внутриклеточной передачи сигнала NO, в частности, активации рГЦ [28], исследовали до и после лечения рамиприлом. Для определения уровня ТСП-1 кровь центрифугировали с относительным центробежным ускорением 1800 g 15 мин при 4°C для получения супернатанта. Затем супернатант центрифугировали с относительным центробежным ускорением 10000 g в течение 10 мин, собирали и хранили при -70°C. Определение уровня ТСП-1 проводили с применением набора для иммуноферментного анализа «Quantikine Human TSP-1» (R&D Systems).

Оба исследования были одобрены Комитетом по этике исследований больницы Queen Elizabeth. Письмен-

ное информированное согласие больных было получено до включения в исследование.

Статистический анализ. Все данные были проанализированы в соответствии с назначенным вмешательством (intention to treat). Пациенты были классифицированы в зависимости от определенной при включении в исследование способности тромбоцитов реагировать на стимуляцию NO. Мощность исследования 1 при сравнении групп лечения позволяла выявлять вариабельность ответов тромбоцитов на стимуляцию НПН $>0,75$ стандартного отклонения (SD). В соответствии с ранее полученными результатами [21], для оценки потенциальной неоднородности реакции на рамиприл в качестве критерия выраженной резистентности тромбоцитов к NO, мы использовали подавление агрегации менее чем на 32% при стимуляции НПН. Ранее нами было показано [29], что ингибирование агрегации тромбоцитов НПН зависит от ответа на АДФ вследствие физиологического антагонизма. Таким образом, изменения ответа на стимуляцию НПН были проанализированы в сопоставлении с изменениями ответа на АДФ. В исследовании 1 для проверки основной гипотезы исследования (влияние рамиприла на отношение Δ НПН/ Δ АДФ во всей когорте) и основной вторичной гипотезы (эффекты рамиприла при резистентности тромбоцитов к стимуляции NO) был использован ковариационный анализ. При применении такого анализа усиливающее влияние рамиприла на способность тромбоцитов реагировать на стимуляцию НПН будет отражено в сдвиге конкурентного отношения между ответом на стимуляцию НПН и ответом на стимуляцию АДФ в сторону повышения чувствительности к НПН. Характеристики больных в различных группах сравнивали с помощью непарного t критерия (все данные имели нормальное распределение). Непарный t критерий был также применен для сравнения изменений других параметров (ИА, МДА, АДМА и цГМФ) в группах лечения рамиприлом и плацебо. Изменения изучаемых показателей после 4 нед лечения были использованы для оценки влияния времени лечения рамиприлом. В исследовании 2 все параметры были проанализированы с помощью парных t тестов. Все данные представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение (SD), если не указано иное. Все статистические анализы проводили с использованием программы SPSS версии 12 (SPSS, Inc).

Результаты

Исследование 1 – рандомизированное сравнение

Характеристики больных и клиническое наблюдение. 119 пациентов были рандомизированы в группы лечения исследуемыми препаратами (табл. 1). Группы больных, получавших плацебо (n=59) и рамиприл (n=60), были сопоставимы по всем демографическим и клиническим параметрам, за исключени-

Таблица 1. Демографические показатели в группах больных при включении в исследование

Показатель	Группа лечения плацебо (n=59)	Группа лечения рамиприлом (n=60)	Значение p
Мужчины	38 (64%)	35 (58%)	0,57
Возраст (лет)	66,4 $\pm$ 9,7	67,2 $\pm$ 10,6	0,65
Рост (см)	166,8 $\pm$ 12,0	165,1 $\pm$ 18,1	0,43
Вес (кг)	81,5 $\pm$ 18,7	81,3 $\pm$ 19,5	0,97
ИМТ (кг/м ²)	29,6 $\pm$ 9,0	30,2 $\pm$ 9,4	0,73
САД (мм рт. ст.)	144,7 $\pm$ 23,2	145,3 $\pm$ 24,5	0,88
ДАД (мм рт. ст.)	82,6 $\pm$ 8,9	80,6 $\pm$ 12,7	0,33
ЧСС (уд/мин)	68 $\pm$ 8,9	66 $\pm$ 11,0	0,25
ИМ в анамнезе	28 (48%)	20 (33%)	0,13
АКШ	14 (24%)	23 (38%)	0,11
ЧКВ	31 (53%)	22 (37%)	0,09
Сахарный диабет	9 (15%)	15 (25%)	0,25
Курение	19 (32%)	12 (20%)	0,15
Артериальная гипертензия	26 (44%)	21 (35%)	0,35
Уровень холестерина (ммоль/л)	4,2 $\pm$ 0,9	4,5 $\pm$ 0,9	0,05
Уровень креатинина (мкмоль/л)	0,092 $\pm$ 0,015	0,094 $\pm$ 0,019	0,53
Лечение			
Аспирин	51 (86%)	54 (90%)	0,58
Статины	57 (97%)	49 (82%)	0,02*
Бета-адреноблокаторы	9 (15%)	16 (27%)	0,18
Антагонисты кальция	41 (69%)	31 (52%)	0,06
Нитраты	22 (37%)	21 (35%)	0,85
Варфарин	5 (8%)	2 (3%)	0,27
Пергексиллин	1 (2%)	4 (7%)	0,36
Значения представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, или как n (%)			
*статистически значимое различие (p<0,05)			
АКШ – аортокоронарное шунтирование; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ЧКВ – чрескожное вмешательство на коронарных артериях; ЧСС – частота сердечных сокращений			

ем применения статинов, которое было более частым в группе лечения плацебо. За 12-недельный период исследования из него выбыли 11 из 119 больных (9 больных – из группы активной терапии). Из них 3 больных, получавших рамиприл, были исключены из-за появления кашля и головокружения, и по 1 больному в каждой из групп выбыло в результате развития острого коронарного синдрома.

Агрегация тромбоцитов и подавление агрегации нитропруссидом натрия. Способность тромбоцитов реагировать на стимуляцию АДФ в образцах крови больных, взятых в начале исследования в группах лечения рамиприлом и плацебо, не отличалась (7,4 $\pm$ 2,4 и 7,6 $\pm$ 2,6 Ом, соответственно). Выраженность изме-

Таблица 2. Влияние рамиприла на изучаемые показатели при применении в течение 3 мес

Показатель	Группа лечения плацебо (n=59)	Группа лечения рамиприлом (n=60)	Значение р
ЧСС (уд./мин)	1,1±15,5	2,2±8,7	0,63
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов (Ом)	-1,5±2,4	-0,9±2,6	0,22
Ингибция агрегации нитропруссидом натрия (%)	1,7±8,2	12,3±36,8	0,10
Индекс аугментации (%)	-1,3±8,1	-4,8±10,9	0,02
Малоновый диальдегид (мкмоль/л)	0,006±0,15	0,042±0,26	0,25
Асимметричный диметиларгинин (нмоль/л)	6,9±6,1	-15,9±5,9	0,05
Ответ внутритромбоцитарного цГМФ, индуцированный НПН (%)	-3,1±42,0	-3,0±41,7	0,99

Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение
 ЧСС – частота сердечных сокращений; АДФ – аденозиндифосфат;
 цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; НПН – нитропруссид натрия

нений АДФ-индуцированной агрегации через 3 мес лечения в обеих группах также не различалась (табл. 2). При включении больных в исследование способность тромбоцитов реагировать на антиагрегантное действие НПН в группах лечения рамиприлом и плацебо не различалась (подавление агрегации $42,4 \pm 28,9$ и $47,3 \pm 28,5\%$, соответственно; $p=0,35$). Ответ тромбоцитов на НПН через 3 мес терапии рамиприлом в среднем увеличился, но незначительно (табл. 2). Однако при коррекции изменений ответов на НПН, с учетом изменений ответа на АДФ [29], отношение $\Delta\text{НПН}/\Delta\text{АДФ}$ указало на увеличение способности реагировать на NO в группе лечения рамиприлом (ковариационный анализ, $p<0,001$) (рис. 1).

Неоднородность влияния рамиприла на способность тромбоцитов отвечать на стимуляцию NO.

В начале исследования тяжелую резистентность тромбоцитов к стимуляции NO (ответ на $\text{НПН} \leq 32\%$) наблюдали у 41 больного (23 из которых были рандомизированы в группу терапии рамиприлом). Различий в выраженности индуцированной АДФ-агрегации тромбоцитов у больных, резистентных к NO, и больных, нормально отвечающих на стимуляцию NO, выявлено не было. В каждой из этих подгрупп 3-х месячное лечение существенно не повлияло на АДФ-индуцированную агрегацию. Способность тромбоцитов реагировать на стимуляцию NO значительно возросла после лечения рамиприлом в подгруппе больных, резистентных

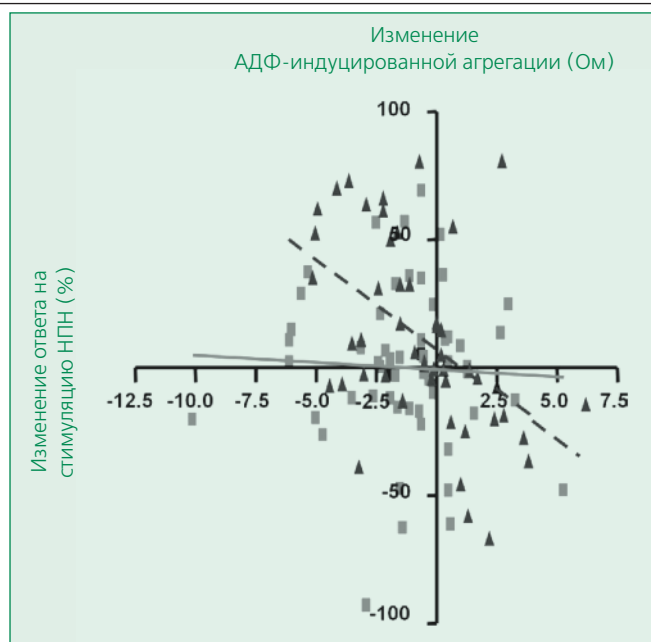


Рисунок 1. Влияние лечения рамиприлом на изменение отношения $\Delta\text{АДФ}/\Delta\text{НПН}$

Этот график иллюстрирует влияние трехмесячного лечения рамиприлом (черные треугольники) или плацебо (серые квадраты) на изменение отношения $\Delta\text{АДФ}/\Delta\text{НПН}$ у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий (похожих на пациентов в исследовании HOPE - Heart Outcomes Prevention Evaluation). Лечение рамиприлом (черная пунктирная линия) по сравнению с плацебо (сплошная серая линия) достоверно влияло на изменение отношения $\Delta\text{АДФ}/\Delta\text{НПН}$ ($p<0,001$, ковариантный анализ)

к NO, по сравнению с результатом в группе плацебо: изменение ответа на НПН ($\Delta\text{НПН}$) $36,5 \pm 31,9\%$ в сравнении с $15,9 \pm 22,7\%$, соответственно; $p=0,03$ (рис. 2Б). Напротив, способность тромбоцитов реагировать на стимуляцию NO в подгруппе с исходно нормальным ответом тромбоцитов после лечения рамиприлом не изменилась: $\Delta\text{НПН}$ $-4,6 \pm 22,2\%$ при лечении рамиприлом по сравнению с $-5,8 \pm 29,1\%$ при приеме плацебо; $p<0,05$ (рис. 2). Таким образом, эффекты рамиприла значительно варьировались в зависимости от наличия или отсутствия исходной тяжелой резистентности тромбоцитов к NO.

Влияние времени лечения рамиприлом. Данные, полученные через 4 нед лечения, позволяют предполагать, что к этому времени во всей когорте больных уже проявился эффект рамиприла со значительным увеличением чувствительности тромбоцитов (по оценке отношения $\Delta\text{НПН}/\Delta\text{АДФ}$) ($p<0,001$).

Вазомоторные эффекты. Терапия рамиприлом в течение 3 мес приводила к небольшому снижению как систолического артериального давления ($-11,7 \pm 20,9$ при лечении рамиприлом в сравнении с $-5,2 \pm 17,5$ мм рт. ст. при приеме плацебо; $p=0,07$), так и диастолического артериального давления ($-6,2 \pm 10,3$ при лечении рамиприлом в сравнении с $-1,8 \pm 10,0$ мм рт. ст. при приеме плацебо; $p=0,03$). Частота сердечных сокра-

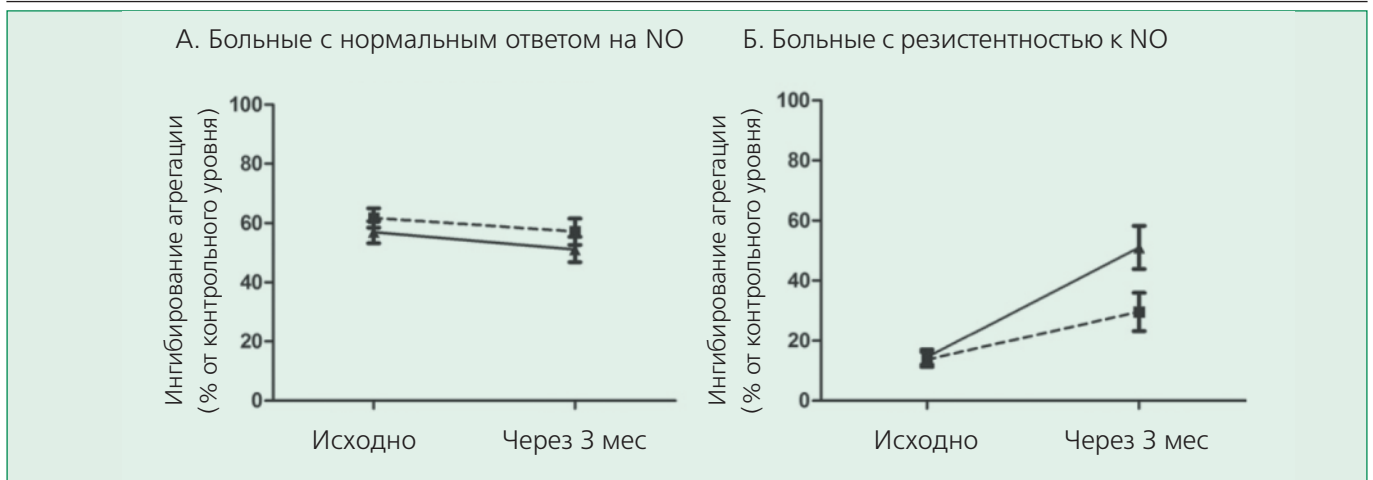


Рисунок 2. Влияние рамиприла на ингибирование агрегации в зависимости от исходной способности тромбоцитов реагировать на НПН

Эти графики иллюстрируют влияние 3-месячного применения рамиприла (треугольники) или плацебо (квадраты) на ингибирование АДФ-индуцированной агрегации цельной крови в образцах крови от пациентов с нормальным ответом на стимуляцию нитропруссидом натрия (нормальная способность реагирования на NO) (А) и резистентностью к NO (ответ на стимуляцию нитропруссидом натрия $\leq 32\%$) (Б) при включении в исследование. Рамиприл не влиял на способность реагировать на стимуляцию НПН в когорте больных с нормальным ответом на NO ($p < 0,05$). Напротив, рамиприл значительно повышал способность реагировать на стимуляцию НПН у пациентов, которые были резистентными к стимуляции NO при включении в исследование ($p < 0,002$). Данные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего

щений в группах лечения рамиприлом и плацебо не различалась.

Мы также исследовали влияние терапии рамиприлом на ИА как показатель жесткости артерий [24,25]. При включении в исследование ИА не различался в группах лечения рамиприлом и плацебо ($24,9 \pm 9,3$ и $23,7 \pm 8,9\%$, соответственно). Терапия рамиприлом в течение 3 мес значительно снижала ИА ($-4,8 \pm 10,9\%$ при лечении рамиприлом в сравнении с $-1,3 \pm 8,1\%$ при приеме плацебо; $p = 0,02$) (табл. 2).

Окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция. Результаты исследования концентрации МДА и АДМА в плазме, использованные в качестве маркеров окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, соответственно, приведены в таблице 2. Терапия рамиприлом существенно не повлияла на концентрацию МДА. Уровень АДМА при лечении рамиприлом снизился ($p = 0,05$) (табл. 2).

Исследование 2 – изучение механизмов действия

Исследование 2 было разработано для определения связи улучшения чувствительности тромбоцитов к NO при лечении рамиприлом и увеличения реакции рГЦ при стимулировании NO. Из-за очевидной неоднородности ответа на терапию рамиприлом в исследовании 1 были отобраны пациенты с нарушенным ответом тромбоцитов на стимуляцию NO. Хотя 19 пациентов, включенных в исследование 2, были отобраны на основании тех же критериев, что и в исследовании 1, они были старше (средний возраст 70 ± 7 лет), и у 11 из них был сахарный диабет.

Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ

и НПН. В течение 2-недельного периода лечения рамиприлом никаких существенных изменений выраженности индуцированной АДФ-агрегации тромбоцитов не было (данные не представлены). Среднее значение исходного торможения агрегации тромбоцитов НПН было $24 \pm 13\%$; как и ожидалось, исходная способность реакции тромбоцитов на стимуляцию НПН была существенно меньше, чем в исследовании 1. При лечении рамиприлом реакция на стимуляцию НПН увеличилась до $37 \pm 25\%$ ($p < 0,01$) (рис. 3А).

Образование цГМФ в тромбоцитах в ответ на стимуляцию НПН. Способность тромбоцитов к образованию цГМФ в ответ на стимуляцию НПН значительно возросла после 2 нед лечения рамиприлом (рис. 3Б), что указывает на улучшение реагирования рГЦ на стимуляцию NO. В начале исследования уровень цГМФ после стимуляции NO составлял $249 \pm 85\%$ от контрольного, а после лечения рамиприлом повысился до $317 \pm 114\%$ ($p < 0,02$). Выявлена значимая корреляция ($r = 0,63$; $p < 0,01$) между изменениями реакции системы цГМФ-тромбоцитов и модуляцией агрегации тромбоцитов НПН (рис. 3В).

Концентрация тромбоспондина. Лечение рамиприлом не индуцировало никаких существенных изменений концентрации ТСП-1 в плазме (исходный уровень $109,5 \pm 80,5$ нг/мл, после терапии рамиприлом $93,9 \pm 61,2$ нг/мл; $p = 0,50$).

Обсуждение

Исследование HOPE с рамиприлом [1] и исследование EUROPA с периндоприлом [2] показали, что эти

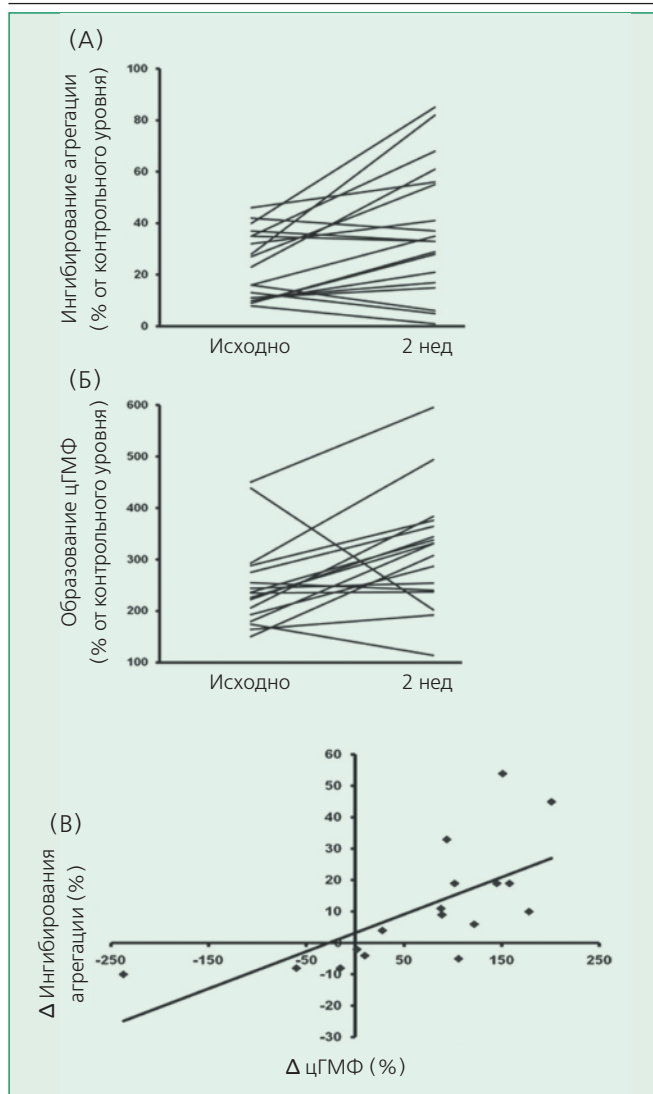


Рисунок 3. Влияние 2-недельной терапии рамиприлом на способность тромбоцитов отвечать на стимуляцию НПН и образование цГМФ

Эти графики иллюстрируют изменения ингибирующего влияния нитропруссида натрия (НПН) на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов (А) и стимулирующее действие НПН на образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в тромбоцитах (Б) через 2 нед терапии рамиприлом. Наблюдалась достоверная корреляция ($r=0,63$, $p<0,01$) между этими двумя параметрами (В)

ингибиторы АПФ снижают риск сердечно-сосудистых осложнений у пожилых людей в популяции высокого риска. Тем не менее, механизм(ы), лежащие в основе этих положительных эффектов, ранее не были определены и оставались предметом обсуждения [3-8]. В настоящем исследовании получены доказательства того, что при лечении рамиприлом у больных с высоким сердечно-сосудистым риском (похожих на пациентов в исследовании HOPE) развивается полезный эффект, отличный от ранее описанного улучшения вазомоторной функции [14]. В частности, нами показано, что рамиприл, при одновременном снижении жесткости стенок артерий и концентрации АДМА плазмы (что соот-

ветствует предыдущим данным [8]), усиливает способность тромбоцитов реагировать на антиагрегантное влияние NO путем избирательного уменьшения резистентности к NO. Кроме того, наши данные указывают, что этот эффект коррелирует с чувствительностью рГЦ тромбоцитов к стимуляции NO. Предыдущие исследования [13, 14] ясно показали, что ингибиторы АПФ не оказывают существенного влияния на чувствительность тромбоцитов к стимуляторам агрегации в эксперименте *in vitro*. Вместе с тем сохранение стабильной функции тромбоцитов в такой же мере зависит и от целостности реагирования на химически активные стимулы, тормозящие агрегацию. В основе развития резистентности тромбоцитов к стимуляции NO лежат несколько потенциальных биохимических механизмов (их обзор см. Chirkov и Horowitz [16]). «Очистка» от NO при реакции с супероксидом ($O_2^{\cdot-}$) и инактивация рГЦ, по-видимому, являются основными соответствующими биохимическими нарушениями. Резистентность к NO широко изучена как на уровне тромбоцитов [17], так и на уровне сосудов [30, 31]. Резистентность к NO с наибольшей вероятностью возникает при остром коронарном синдроме [18], сахарном диабете [20], стабильной стенокардии [17], при острой сердечной недостаточности [15], а также была выявлена при аортальном стенозе [32], артериальной гипертензии [33] и поликистозе яичников [29]. Кроме того, ранее мы показали, что терапия, снижающая образование супероксида ($O_2^{\cdot-}$), например, пергексилином [34], и коррекция гипергликемии [35] могут уменьшить резистентность к NO. Мы также показали, что резистентность тромбоцитов к NO, аналогично ранее описанному прогностическому значению коронарной эндотелиальной вазомоторной дисфункции [36], представляет собой независимый фактор риска сердечно-сосудистых событий и смертности ($p<0,01$ для сердечно-сосудистых событий) [21].

В исследовании 1 мы выявили, что чувствительность тромбоцитов к NO была очень неоднородной в популяции больных с высоким сердечно-сосудистым риском (похожих на больных в исследовании HOPE), изменяясь от нормальной чувствительности до тяжелой резистентности к NO. Хотя в целом терапия рамиприлом значимо усиливала способность тромбоцитов отвечать на стимуляцию NO (эффект проявлялся в течение 4 нед), этот эффект, как показывают данные, представленные на рисунке 2, зависел от величины исходного ответа на стимуляцию НПН: увеличение способности реагировать произошло преимущественно в подгруппе пациентов с тяжелой резистентностью к NO.

Поэтому для проспективной оценки этого явления, мы провели исследование 2, выбрав из общей когорты больных с более слабым ответом на стимуляцию NO

(со средним исходным ответом на НПН 24%). Уже после 2 нед применения рамиприл усиливал способность реагировать на стимуляцию NO. Параллельное исследование механизмов этого эффекта показало, что 1) рамиприл увеличивал образование цГМФ в ответ на НПН; это позволяет предполагать, что основным механизмом эффекта является повышение чувствительности рГЦ к NO; 2) но при этом рамиприл не изменял уровень известного модулятора активности рГЦ ТСП-1 плазмы [28].

Эти результаты показывают, что рамиприл уменьшает резистентность к NO путем повышения чувствительности рГЦ независимым от влияния ТСП-1 образом. Учитывая вероятность того, что рамиприл оказывает аналогичные биохимические эффекты на тромбоциты и гладкие мышцы сосудов, эти данные показывают, что функция эндотелия при лечении рамиприлом улучшается как за счет увеличения выработки оксида азота, так и вследствие содействия образованию цГМФ. Эти результаты, наряду со снижением уровня АДМА плазмы (табл. 2), также объясняют механизмы ранее описанного полезного влияния ингибиторов АПФ на функцию эндотелия [8-14].

Ограничения исследования. Исследование имеет ряд ограничений. Дизайн исследования 2 был бы более строгим в научном плане, если бы исследование планировалось как рандомизированное контролируемое, но это привело бы к значительным трудностям при наборе больных.

Наиболее важным ограничением является то, что из-за трудностей параллельного выполнения физиологических и биохимических исследований сосудистой системы человека, способность реагировать на NO была изучена нами только в тромбоцитах, но не в мышцах сосудистой стенки. Тем не менее, выявленные из-

менения физиологии тромбоцитов, связанной с реакцией на NO, имеют независимое прогностическое значение [21]. Проведенное исследование также не позволяет определить, в какой степени эти изменения реакции тромбоцитов на NO способствовали выявленному в исследовании HOPE улучшению сердечно-сосудистых исходов и прогноза. Представляет интерес недавно проведенная у участников исследования EUROPA оценка генетических детерминант результата терапии периндоприлом [37], которая выявила 3 полиморфизма гена рецептора брадикинина 1 типа и вариации гена рецептора ангиотензина II 1 типа, которые модифицировали как риск развития сердечно-сосудистых событий в исследовании EUROPA, так и степень благоприятного влияния периндоприла. Наблюдалась обратная связь между фоновым риском сердечно-сосудистого события и степенью пользы лечения. Поскольку стимуляция рецепторов к ангиотензину II 1 типа увеличивает образование супероксида [38], в то время как стимуляция рецептора брадикинина 1 типа индуцирует вторичное высвобождение NO [39], эти наблюдения могут отражать дополнительные факторы, которые позволяют прогнозировать резистентность к NO.

Выводы

Данные настоящего исследования показывают, что рамиприл повышает чувствительность тромбоцитов к стимуляции NO в популяции больных с высоким сердечно-сосудистым риском (похожих на пациентов в исследовании HOPE). Этот эффект связан с зависимым от рГЦ уменьшением резистентности тромбоцитов к NO. Эти результаты дают возможные дополнительные объяснения снижения риска сердечно-сосудистых событий под влиянием рамиприла.

Литература

1. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145–53.
2. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–8.
3. Bakris GL, Bhandaru S, Akerstrom V, Re RN. ACE inhibitor-mediated attenuation of mesangial cell growth. A role for endothelin. *Am J Hypertens* 1994;7:583–90.
4. Soejima H, Ogawa H, Yasue H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition reduces monocyte chemoattractant protein-1 and tissue factor levels in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:983–8.
5. Beckwith C, Munger MA. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on ventricular remodeling and survival following myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 1993;27:755–66.
6. Sihm I, Schroeder AP, Aalkjaer C, et al. Normalization of structural cardiovascular changes during antihypertensive treatment with a regimen based on the ACE-inhibitor perindopril. *Blood Press* 1995;4:241–8.
7. Winkler K, Wunsch S, Kreutz R, Rothermund L, Paul M, Schmidt HH. Upregulation of the vascular NAD(P)H oxidase isoforms Nox1 and Nox4 by the renin-angiotensin system in vitro and in vivo. *Free Radic Biol Med* 2001;31:1456–64.
8. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation* 1996;94:258–65.
9. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–35.
10. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
11. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al., for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669–77.
12. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821–8.
13. Schieffer B, Bunte C, Witte J, et al. Comparative effects of AT1-antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:362–8.
14. Gibbs CR, Blann AD, Watson RD, Lip GY. Abnormalities of hemorheological, endothelial, and platelet function in patients with chronic heart failure in sinus rhythm: effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and beta-blocker therapy. *Circulation* 2001;103:1746–51.
15. Chirkov YY, Holmes AS, Martelli JD, Horowitz JD. Effect of perindopril on platelet nitric oxide resistance in patients with chronic heart failure secondary to ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2004;93:1438–40.
16. Chirkov YY, Horowitz JD. Impaired tissue responsiveness to organic nitrates and nitric oxide: a new therapeutic frontier? *Pharmacol Ther* 2007;116:287–305.
17. Chirkov YY, Holmes AS, Chirkova LP, Horowitz JD. Nitrate resistance in platelets from patients with stable angina pectoris. *Circulation* 1999;100:129–34.
18. Chirkov YY, Holmes AS, Willoughby SR, et al. Stable angina and acute coronary syndromes are associated with nitric oxide resistance in platelets. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1851–7.
19. Willoughby SR, Stewart S, Chirkov YY, Kennedy JA, Holmes AS, Horowitz JD. Beneficial clinical effects of perhexiline in patients with stable angina pectoris and acute coronary syndromes are associated with potentiation of platelet responsiveness to nitric oxide. *Eur Heart J* 2002;23:1946–54.
20. Anfossi G, Russo I, Massucco P, Mattiello L, Trovati M. Platelet resistance to the antiaggregating effect of N-acetyl-L-cysteine in obese, insulin-resistant subjects. *Thromb Res* 2003;110:39–46.
21. Willoughby SR, Stewart S, Holmes AS, Chirkov YY, Horowitz JD. Platelet nitric oxide responsiveness: a novel prognostic marker in acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2661–6.
22. Heresztyn T, Worthley MI, Horowitz JD. Determination of L-arginine and NG, NG'- and NG'-dimethyl-L-arginine in plasma by liquid chromatography as AccQ-Fluor fluorescent derivatives. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004;805:325–9.
23. O'Rourke MF, Gallagher DE. Pulse wave analysis. *J Hypertens Suppl* 1996;14:S147–57.
24. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998;16:2079–84.
25. Arstall MA, Yang J, Stafford I, Betts WH, Horowitz JD. N-acetylcysteine in combination with nitroglycerin and streptokinase for the treatment of evolving acute myocardial infarction. Safety and biochemical effects. *Circulation* 1995;92:2855–62.
26. Chirkov YY, Chirkova LP, Horowitz JD. Nitroglycerin tolerance at the platelet level in patients with angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997;80:128–31.
27. Chirkov YY, Chirkova LP, Horowitz JD. Suppressed anti-aggregating and cGMP-elevating effects of sodium nitroprusside in platelets from patients with stable angina pectoris. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1996;354:520–5.
28. Miller TW, Isenberger JS, Roberts DD. Thrombospondin-1 is an inhibitor of pharmacological activation of soluble guanylate cyclase. *Br J Pharmacol* 1999;129:1542–7.
29. Rajendran S, Willoughby SR, Chan WP, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with severe platelet and endothelial dysfunction in both obese and lean subjects. *Atherosclerosis* 2009;204:509–14.
30. Schachinger V, Zeiher AM. Quantitative assessment of coronary vasoreactivity in humans in vivo. Importance of baseline vasomotor tone in atherosclerosis. *Circulation* 1995;92:2087–94.
31. Adams MR, Robinson J, McCredie R, et al. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:123–7.
32. Chirkov YY, Holmes AS, Willoughby SR, Stewart S, Horowitz JD. Association of aortic stenosis with platelet hyperaggregability and impaired responsiveness to nitric oxide. *Am J Cardiol* 2002;90:551–4.
33. Woods JD, Edwards JS, Ritter JM. Inhibition by nitroprusside of platelet calcium mobilization: evidence for reduced sensitivity to nitric oxide in essential hypertension. *J Hypertens* 1993;11:1369–73.
34. Liberts EA, Willoughby SR, Kennedy JA, Horowitz JD. Effects of perhexiline and nitroglycerin on vascular, neutrophil and platelet function in patients with stable angina pectoris. *Eur J Pharmacol* 2007;560:49–55.
35. Worthley MI, Holmes AS, Willoughby SR, et al. The deleterious effects of hyperglycemia on platelet function in diabetic patients with acute coronary syndromes: mediation by superoxide production, resolution with intensive insulin administration. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:304–10.
36. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899–906.
37. Brugs JJ, Isaacs A, Boersma E, et al. Genetic determinants of treatment benefit of the angiotensin-converting enzyme-inhibitor perindopril in patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010;31:1854–64.
38. Rueckschloss U, Quinn MT, Holtz J, Morawietz H. Dose-dependent regulation of NAD(P)H oxidase expression by angiotensin II in human endothelial cells: protective effect of angiotensin II type 1 receptor blockade in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1845–51.
39. Whittle BJ, Lopez-Belmonte J, Rees DD. Modulation of the vasodepressor actions of acetylcholine, bradykinin, substance P and endothelin in the rat by a specific inhibitor of nitric oxide formation. *Br J Pharmacol* 1989;98:646–52.

КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ «РАМИПРИЛ ПОВЫШАЕТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ К ОКСИДУ АЗОТА. ЗНАЧЕНИЕ ЭТОГО ФЕНОМЕНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ» (RAMIPRIL SENSITIZES PLATELETS TO NITRIC OXIDE IMPLICATIONS FOR THERAPY IN HIGH-RISK PATIENTS)

Д.В. Небиеридзе

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

Современную кардиологическую практику трудно представить без ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Российские и международные рекомендации определяют место ингибиторов АПФ у больных артериальной гипертонией, сердечной недостаточностью, острым и перенесенным инфарктом миокарда и диабетической нефропатией [1, 2]. Относительно новой областью применения ингибиторов АПФ является профилактика осложнений и смерти у больных с клиническими проявлениями атеросклероза или сахарного диабета (СД) 2 типа, не имеющих сердечной недостаточности или сниженной сократительной способности левого желудочка. Это было убедительно продемонстрировано в исследованиях HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) и EUROPA (EUROpean trial ON reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease). В этих исследованиях было показано, что добавление рамиприла (в исследовании HOPE) и периндоприла (в исследовании EUROPA) к основному лечению существенно улучшало прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или другими клиническими проявлениями атеросклероза [3,4]. Причем, эффекты рамиприла и периндоприла нельзя было объяснить одним антигипертензивным действием, поскольку в исследования включались только пациенты с ранее контролируемой гипертонией. Результаты указанных исследований нашли отражение в Российских и Европейских рекомендациях, согласно которым пациентам с ИБС и другими клиническими проявлениями атеросклероза необходимо к базовому лечению для улучшения прогноза добавлять ингибиторы АПФ, а именно – рамиприл и периндоприл. С другой стороны, возник вопрос: за счет

каких механизмов ингибиторы АПФ снижают риск осложнений и смерти и улучшают прогноз у указанной категории пациентов? Еще до указанных исследований было известно, что ингибиторы АПФ обладают ангиопротекторным эффектом за счет коррекции дисфункции эндотелия. Описано, как минимум, два главных возможных механизма влияния ингибиторов АПФ на эндотелиальную функцию. Во-первых, ингибиторы АПФ увеличивают уровень тканевого брадикинина [5,6] – мощного стимулятора высвобождения эндотелий-зависимых факторов релаксации: оксида азота (NO), эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации и простациклина (PGI₂). Другим механизмом действия ингибиторов АПФ является блокада образования ангиотензина II, который рассматривается как индуктор оксидантного стресса, снижающего активность NO. Ангиотензин II обладает противоположным по отношению к NO действием, и в настоящее время признается его антагонистом. Двойной механизм действия ингибиторов АПФ – блокирование образования ангиотензина II и предупреждение разрушения брадикинина, который стимулирует синтез эндотелиального NO, обуславливает антигипертензивное, антипролиферативное и ангиопротективное действие этих лекарственных средств. Наиболее убедительно ангиопротективное (антиатеросклеротическое) свойство ингибиторов АПФ было показано в исследовании SECURE (The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E), которое проводилось в рамках HOPE. В данном исследовании изучалось влияние рамиприла на состояние сонных артерий, оцениваемых с помощью ультразвукового метода. Было показано, что длительная терапия рамиприлом задерживала прогрессирование каротидного атеросклероза у больных с атеросклерозом или сахарным диабетом, не имевших сердечной недостаточности [7]. Во многом благодаря этому исследованию в Европейских рекомендациях по лечению АГ с 2007 г. появилась новая ниша приме-

Сведения об авторе:

Небиеридзе Давид Васильевич – д.м.н., профессор,
руководитель отдела профилактики метаболических
нарушений ГНИЦ ПМ
E-mail: dneberidze@gnicpm.ru

ния ингибиторов АПФ – сопутствующий атеросклероз сонных артерий [8].

Вместе с тем, улучшение прогноза на фоне применения ингибиторов АПФ нельзя объяснить только антиатеросклеротическим эффектом. Существенное значение в прогнозе пациентов, особенно при ИБС, имеет состояние свертывающей системы крови и, в частности, агрегационная способность тромбоцитов. В нормальных физиологических условиях NO играет важную антиагрегантную роль, связываясь с тромбоцитами. Однако у значительной части пациентов с СД или ИБС имеется резистентность к NO как на уровне тромбоцитов, так и на уровне сосудов, что является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий [9,10]. В статье S.R. Willoughby и соавт. [11] как раз и поднимается вопрос о возможности рамиприла улучшать чувствительность тромбоцитов к NO. С этой целью были проведены 2 исследования. В первом двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании рамиприла (10 мг) и плацебо в группе пациентов (n=119) с ИБС или СД и дополнительными факторами коронарного риска изучалось влияние препарата на способность тромбоцитов реагировать на NO. Во втором исследовании оценивалось влияние рамиприла в

группе пациентов (n=19), изначально имевших резистентность тромбоцитов к NO. По данным первого исследования было установлено, что терапия рамиприлом повышала чувствительность тромбоцитов к NO при оценке по выраженности агрегации ($p<0,001$). Однако этот эффект наблюдался преимущественно у пациентов с исходным выраженным нарушением реакции тромбоцитов на NO (n=41). И второе исследование это подтвердило, поскольку повышение чувствительности тромбоцитов к NO ($p<0,01$) отмечалось в когорте пациентов, изначально резистентных к NO. Результаты обоих исследований свидетельствуют о способности рамиприла уменьшать резистентность тромбоцитов к NO.

Таким образом, в комментируемой статье выявлен очень важный дополнительный механизм протективных эффектов рамиприла. Наряду с ранее известным механизмом антиатеросклеротического эффекта препарат оказывает ещё и антиагрегантное действие, что, в конечном итоге, обеспечивает улучшение прогноза у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза. Результаты комментируемой статьи, безусловно, укрепляют позиции рамиприла и являются еще одним аргументом для его широкого клинического применения.

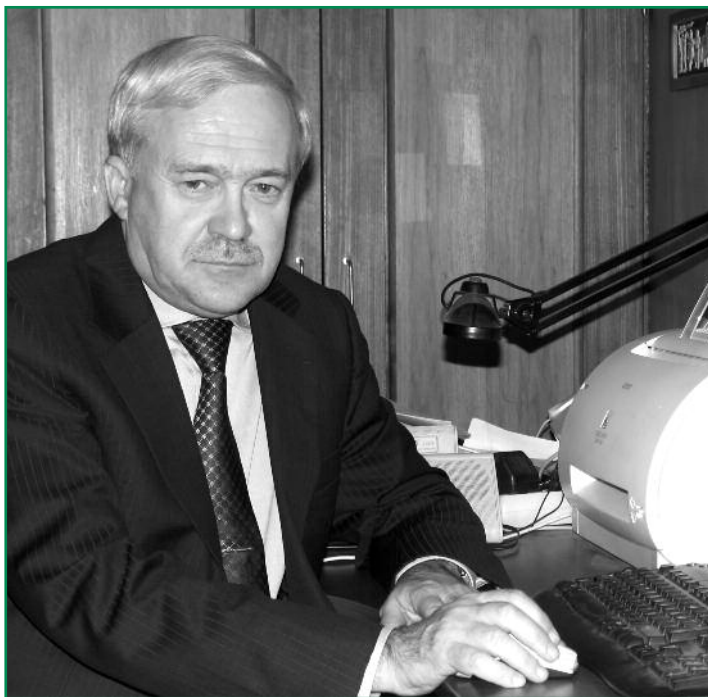
Литература

1. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). *Sistemye Gipertenzii* 2010; (3): 5–26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр) Системные гипертензии 2010; (3): 5–26).
2. National guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure (second revision). *Serdchnaya nedostatochnost'* 2006; 8(2): 1–35. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (второй пересмотр). Сердечная недостаточность 2006; 8(2): 1–35).
3. HOPE study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
4. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
5. Bonner G, Preis S, Schunck U et al. Hemodynamic effects of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15 (suppl 6): 46–56.
6. Busse R, Lamontagne D. Endothelium-derived bradykinin is responsible for the increase in calcium produced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in human endothelial cells. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1991; 344:126–9.
7. Lonn E.M., Yusuf S., Dzavic V. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation* 2001;103:919–25.
8. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25(6):1105–87.
9. Chirkov Y.Y., Holmes A.S., Willoughby S.R., et al. Stable angina and acute coronary syndromes are associated with nitric oxide resistance in platelets. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1851–7.
10. Anfossi G., Russo I., Massucco P., et al. Platelet resistance to the antiaggregating effect of N-acetyl-L-cysteine in obese, insulin-resistant subjects. *Thromb Res* 2003; 110: 39–46.
11. Willoughby S.R., Rajendran S., Chan W.P. Ramipril Sensitizes Platelets to Nitric Oxide: Implications for Therapy in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol* 2012 May 23 [Epub ahead of print].

Поступила: 24.07.2012

Принята в печать: 06.08.2012

БОЛЕЗНЬ ЛУЧШЕ ПРЕДОТВРАТИТЬ, ЧЕМ ЛЕЧИТЬ



Глава Минздрава Вероника Скворцова в числе приоритетов назвала кадровую политику, развитие науки и биомедицины и глобальное улучшение профилактики. Означает ли это, что статус Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины повысится? На этот и другие вопросы, касающиеся системы российского здравоохранения, отвечает доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии естественных наук, руководитель отдела профилактической фармакологии Центра Сергей Марцевич.

Мы пережили много перемен, и не только в здравоохранении. Не всегда наши ожидания оправдывались. Правда, новый руководитель Минздрава Вероника Скворцова, в отличие от предшествовавших руководителей здравоохранения – по специальности врач, она не только грамотный специалист, но и ученый, известный приоритетными научными работами в области изучения инсульта. Она хорошо знакома и с принципами доказательной медицины. Заявления о том, что главный акцент надо сделать на профилактике, возможно, сыграет положительную роль и улучшит здоровье нашего населения. Тогда статус центра и отдела, который я возглавляю, действительно повысится, поскольку мы занимаемся именно проблемами первичной и вторичной профилактики.

Расскажите, пожалуйста, об отделе, которым Вы руководите.

Он был создан в 1976 г., его основал Владимир Исаакович Метелица. В то время, правда, это был не отдел, а одна из первых лабораторий клинической фармакологии. Со временем она стала отделом, вошедшим в состав Института профилактической кардиологии, ныне Центра профилактической медицины. Главное, было создано новое направление – профилактическая фармакология или фармакотерапия, предупреждение заболеваний с помощью лекарств, причем, как прямая, или первичная, профилактика, когда человек еще не заболел, так и вторичная, когда человек перенес инфаркт,

и ставится задача с помощью лекарств улучшить его дальнейшую судьбу.

В центре внимания наших сотрудников есть еще одно направление – фармакоэпидемиология, наука, позволяющая объективно оценивать, как назначаются лекарства на практике, отследить выполнение научных разработок, клинических рекомендаций в реальной жизни. Проблема в том, что «правильные» лекарства либо вообще не назначают, либо назначают неправильно, а передовые разработки, лекарственные препараты и методы назначения или не реализуются, или реализуются очень плохо. Справедливости ради скажу, что это не только российская проблема. Последние международные исследования показали, что разрыв между наукой и реальной медициной существует и в самых развитых странах, но не такой большой, как у нас. Так что, несмотря на то, что мы хорошо знакомы с передовыми достижениями мировой науки, эффективными лекарствами, технологиями, и они быстро проникают к нам, но мы их не используем, например, из-за административных барьеров, косной системы руководства здравоохранения, недоверия к общественным организациям.

О каких общественных организациях Вы говорите?

В США, например, хорошо известна общественная организация American Heart Association (АНА). Именно она в первую очередь определяет политику, стратегию и тактику в области кардиологии, и все, что в ней

делается – делается по рекомендациям АНА. У нас тоже есть общественные организации, например, Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), но они играют подчиненную роль. Это приводит к тому, что ключевые проблемы, например, написание стандартов, зачастую решают никому не известные чиновники, а мы получаем от них такие документы, в которые профессионалу иногда даже страшно смотреть, настолько безграмотные вещи там написаны. Мы даже не знаем, кто их готовит.

На Западе есть клинические рекомендации, над которыми работают огромные коллективы ученых. Эти совершенно открытые документы долго обсуждают, критикуют, а когда обсуждение заканчивается, документы получают статус клинических рекомендаций и становятся основными в принятии решений практическими врачами. У нас такие документы появляются, но либо они малоизвестны, либо вообще не известны простым врачам, а главное, никакого статуса не имеют: чиновников мнение ученых совершенно не интересует.

Сотрудники отдела отзываются о Вас с огромным уважением. В чем секрет такого отношения?

Скажу, на мой взгляд, важную вещь, уже немодную сегодня: я всю жизнь проработал в одном учреждении, куда в 1978 году после окончания института пришел на должность старшего лаборанта. Это была самая низшая ступень, но я радовался: попасть в такое престижное учреждение было очень трудно. Так что весь мой научный путь протекал здесь.

У меня были хорошие учителя. Одного из них, профессора Метелицу, я упомянул, нельзя не сказать о Николае Алексеевиче Мазуре, Игоре Константиновиче Шхвацабая. Они вбирали самое современное, что было в то время, и старались передать нам. Принципы, которые они нам прививали, закрепились на всю жизнь. Профессор Метелица, например, учил нас принципу объективности. Быть объективным в суждениях очень сложно, особенно сейчас, когда столько соблазнов заработать хорошие деньги за небольшую, казалось бы, уступку какой-нибудь фармацевтической компании при описании некоего препарата. Черное описать белым мало кто рискнет, хотя и такие вещи встречаются, но немножко приукрасить, поменять местами, – практикуется кругом. Нас учили, что так не должно быть ни при каких обстоятельствах. Этот принцип я стараюсь соблюдать и в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», и в научных публикациях.

Если говорить о сотрудниках отдела, то я подбираю людей, заинтересованных в нем работать, прививаю интерес к проблемам, которыми мы занимаемся, используя то, чему в свое время учили нас: преемственность много значит. Надеюсь, мне это удастся.

Возможно, интересные научные исследования и явились причиной того, что в нашем отделе люди работают с интересом. Хотя в последнее время повсеместно распространены другие принципы. И пациенты – а среди них есть и ученые в разных областях, и преподаватели вузов рассказывают, как трудно стало работать в науке. Студенты на лекции не ходят, учиться не хотят. Диплом, отметку стараются получить другими способами. Мы всегда были против этого.

Другое дело, что сегодня плохо и не тому учат студентов медицинских вузов. Как следствие, российские дипломы за рубежом не признаются. Нашему врачу сложно подтвердить свою квалификацию, например, в США, хотя такие случаи есть. Ответ простой: российская система обучения не позволяет воспитать врача, обладающего всеми современными требованиями.

Мы поинтересовались у недавних выпускников – врачей, аспирантов, ординаторов, пришедших к нам работать, что им известно о доказательной медицине, составляющей основу современных знаний в медицине. Оказалось, большинство о ней не знает ничего: студенты учились не по рекомендациям доказательной медицины, а по «Ивану Ивановичу Иванову», который считает, что такой метод лучше. А еще в недавнем времени ситуация была еще хуже: мы вообще не видели новых молодых людей. Если они и приходили, то ни на что не годились, научный коллектив старел. Ясно, к чему это могло привести. Сегодня, должен сказать, появился повод для оптимизма: к нам стали приходить молодые, заинтересованные ребята, у которых есть желание заниматься медицинской наукой. Но это пока первые ростки.

В любой области науки, искусства, производства надо иметь хорошие традиции и воспитывать новое поколение на них; они у нас были, но частично утрачены. Немаловажно уметь пользоваться и зарубежным опытом – это практика, существующая всюду и почти не существующая в России. Крайне редко можно увидеть, чтобы наши сотрудники обучались, например, в США, это единичные случаи. Я был в лабораториях и клиниках бывших соцстран, там большинство сотрудников прошли стажировку в США, в Англии, вернулись назад, работают. У них совершенно другой менталитет, другое понимание проблемы. Но если уезжают наши ученые, то уезжают насовсем. Почему? Видимо, общая тенденция – погоня за материальными благами, деньгами – ломает все остальное.

Получается, сегодня вместо клятвы Гиппократы – преискурант?

Скорей всего, так, к сожалению. Беда в том, что это стало нормой. Раньше на конференциях в разных учреждениях обсуждали только больных, клинику. Это-

му нас учили классики. Сегодня рассуждают, квотный это больной или не квотный, то есть, получим мы за него от Минздрава долю доходов или нет.

Разумеется, я бы не стал упрощать проблему, поскольку понимаю: без квот учреждению, видимо, будет невозможно жить, но когда во главу угла ставится вопрос, будет ли оплачена процедура, и неважно, кем... Был период в развитии нашего общества, когда деньги пытались получить с больных, сейчас их стали получать с государства. Больной не платит ничего, а за диагностический метод, лекарство, за назначаемый метод лечения клиника получает деньги. Конкретный пример. Есть, допустим, больной ишемической болезнью сердца. Есть эффективные способы его лечения при помощи относительно недорогих методов, лекарств. Но есть и соблазн сделать ему операцию. И когда этот больной лежит в клинике, врач понимает: уговори он его на операцию, финансовая составляющая будет совсем другая, нежели от грамотного лечения таблетками. Многие ли устоят перед соблазном уговорить человека на операцию, в которой он далеко не всегда не нуждается?

Сегодня это риторический вопрос, не требующий ответа. Да, лучше не болеть и вести здоровый образ жизни... Принято считать, что главная беда отечественной науки – недостаточное финансирование. Вы с этим согласны?

С финансированием проблем, конечно, много, но огорчу другим. Если вы сейчас начнете хорошо финансировать науку, но не будете делать ничего другого, это не приведет к повышению качества. Приведу пример. Я много езжу по России, читаю лекции, беседую с врачами. Заходит разговор о зарплате. Все знают, что столичные врачи получают в несколько раз больше своих коллег из глубинки. Московские терапевты даже по нашим меркам получают немаленькую зарплату – до 80 тысяч рублей. Вы думаете, после прибавки к зарплате они стали качественнее лечить? Скорей, наоборот. Потому что никого не заинтересовало, как повышение зарплаты отразится на качестве лечения. Обычно интересуются, насколько грамотно врач заполняет документацию и отчитывается о выписанных лекарствах. Но чтобы интересовались, насколько грамотно врач назначает лекарства, я почти не видел. И прибавка к зарплате в Москве, в частности, не привела ни к повышению квалификации врачей, ни к улучшению качества лечения больных.

Мы это хорошо видим, поскольку тестируем врачей, для этого разработали специальные методики, защищаются диссертации по теме, как проверять знания врачей. Результаты не самые радужные: они не знают элементарных вещей – как назначать лекарства, как контролировать эффект их воздействия. Глав-

ная беда – врачи не хотят повышать свои знания. Мы приезжаем в клинику, читаем лекции, а они, сидя в зале, якобы делают нам одолжение. У врача есть список лекарств, в рамках которого он и работает. Причиной такого отношения к своей работе в том, что врачам за качественное лечение не платят! С них требуют такое количество отчетов и бумаг, никакого отношения не имеющих к клинической работе, что этого им хватает «по горло». Парадокс в том, что сегодня все доступные лекарства в России есть, а применить их мы не умеем.

А как с этим обстоят дела в США?

Там совершенно другая ситуация, иной процесс назначения лекарств. Во главу угла у врача поставлена доказательность действия лекарства – то, что в России почти никому не интересно. А там это интересует не только врача, но и больного. И если наши пациенты не спрашивают о лекарстве, которое им назначают, эффективно ли оно, доказало ли свое действие, продлит ли оно их жизнь, предотвратит ли инфаркт, то американский больной не позволит, чтобы ему назначили лекарство непроверенного качества с непроверенным действием. Поэтому американский врач находится в постоянном тонусе. Допусти он ошибку в выборе лекарства, сделай выбор не с позиции доказательной медицины, а в интересах какой-то фармацевтической компании, он сильно рискует в первую очередь тем, что об этом узнает больной: информация там открыта. Пациент уйдет к другому врачу.

Я бывал на американских конгрессах, в зале на 10–15 тысяч человек – ни одного свободного места. Американские врачи внимательно слушают доклад, например, о результатах новых лекарственных исследований. Это не интерес к науке, хотя он, безусловно, имеется. Это – желание быть в струе, знать, что ты владеешь самой современной информацией, и быть уверенным, что никто из коллег и больных не обвинит тебя в отсталости, если ты не знаешь последних веяний медицины. Для американского врача – это самое страшное.

Как стимулировать нашего врача брать пример с американских коллег?

Недавно общался с врачом из Израиля по поводу назначения больным после инфаркта лекарств, снижающих холестерин. Она сказала, если она назначит лекарство и не добьется так называемых целевых значений холестерина (а это – индикатор эффективности лекарства), то ее накажут. В России за этим вообще никто не следит. Контроля качества нет. Механизм такой есть, это страховая компания, но я ни разу не слышал, чтобы какой-то врач был наказан за неправильное назначение или не назначение лекарства. Есть группа пре-

паратов – статинов – для лечения атеросклероза. У нас их часто не назначают. Страховая компания, увидев больного с неназначенным препаратом при наличии показаний, должна врача наказать, оплатив его некачественный труд в минимальном размере. Но страховщики цепляются за что угодно, только не за качество назначенного лечения.

Во всем мире проводят исследования, какой процент больных реально получает доказанную стандартную помощь. На Западе – это порядка 20 %, у нас – 2. А нужно добиться, чтобы статины получали хотя бы 50 % пациентов, в них нуждающихся.

Беда в том, что врачей отучили клинически мыслить, принимать решения. Врач работает по схемам. Видит человека, которому можно сделать операцию, принимает решение ее сделать, понимая, что за это еще и деньги получит. А подобрать нужное лечение и лекарства сложнее: в них надо разбираться, назначить их в соответствующих комбинациях так, чтобы они не противоречили друг другу, отследить эффективность, выявить побочные действия, научить больного правильно их принимать. Но для этого нужны профессиональные знания, умение ориентироваться в новейших достижениях науки. Выбирая хирургический метод, врач действует просто: отрезал, зашил, и нет проблем.

С таким подходом к лечению больных, науке нобелевские лауреаты в области медицины у нас, наверное, не скоро появятся?

В области медицины у нас было только два нобелевских лауреата: Иван Петрович Павлов и Илья Ильич Мечников. Случилось это задолго до Октябрьской революции. Сейчас у России в медицине никаких перспектив на получение нобелевской премии нет, потому что фактически нет фундаментальной науки. Она разрушена в годы перестройки. Пусть она была не совершенна, непродуктивна и порочна, но во всех областях существовали базовые институты, которые занимались серьезными исследованиями. Сегодня государство не вкладывает деньги в фундаментальную науку, да и не знает, как это делать. Это, наверное, главная беда.

Что такое современная профилактика с медицинской точки зрения?

Это комплекс мер, направленных на предупреждение заболевания. В кардиологии – на недопущение сердечнососудистого заболевания. Сейчас мы знаем, что надо сделать, чтобы болезнь не развилась, как должен вести себя человек, чтобы избежать инфаркта или инсульта. То есть, комплекс лекарственных и нелекарственных мер хорошо известен, вопрос в том, как их соблюдать. На государственном уровне хотя и появились сдвиги в борьбе с факторами риска, но настолько

скромные, что это удивляет. Закон против курения, например, до сих пор не принят.

С другой стороны – кто в России знает свой уровень холестерина? Единицы. В США любой школьник ответит, что такое холестерин, а взрослый назовет и его уровень. Наши люди интересуют какие-то шаманские методы лечения, непонятные биологические добавки. Ключевые факторы риска, профилактика которых предупредит болезнь, наше население не интересуют. Мы редко слышим в прессе, что контролировать давление – это значит снижать показатели смертности, а снижать холестерин – значит, снижать частоту инфарктов и инсультов. Профилактика, этот важнейший этап медицины, у нас, к сожалению, существует пока чисто декларативно. Центров по всей стране создано много, мы смотрели, как они работают. Но меня удивило, что проверяющие интересовались, насколько грамотно потрачены выделенные деньги, правильно ли закуплено оборудование и есть ли на него сертификаты, как оформлены бухгалтерские документы, не было ли перерасхода средств и т.п. Никто не интересовался, как именно в них занимаются профилактикой, с какими людьми работают, что им советуют. Чисто чиновничий подход.

Что бы вы порекомендовали тем, кто не любит ходить в поликлинику, предпочитая самолечение?

Ничего. В любой ситуации принять решение может только врач. Хотя одну рекомендацию дам: занимайтесь профилактикой – ограничивайте соль, повышайте физическую активность, снижайте холестерин, не курите.

В конкретной клинической ситуации проблемы никогда не могут быть решены ни по телефону, ни советами вперед. На то есть врач. Хроническому больному достаточно два раза в год прийти в поликлинику, получить грамотные советы врача и выполнять их.

Какова потенциально максимальная продолжительность жизни?

Потенциальная продолжительность жизни определяется генетическими и расовыми факторами. В Японии, например, женщины, рожденные после 2000 года, имеют 50-ти процентный шанс дожить до 100 лет. Если мы начнем грамотно бороться с факторами риска, то увеличим продолжительность жизни лет на 15.

Когда начинать профилактику? Когда появляются факторы риска: неправильное питание и повышенный вес – с пеленок. Артериальная гипертензия возникает в 30–40 лет, а если человек курит, то с того момента, когда он начал курить. Повышенный уровень холестерина у мужчин обычно появляется после 30, у женщин – после 40 лет. Это три базовых фактора, а пол и возраст – неизменяемые факторы риска.

Куда будет двигаться фармакология?

Не могу прогнозировать, забегая далеко вперед, но сегодня хотелось бы, чтобы появились лекарства, растворяющие холестериновые бляшки, средства, способствующие замещению рубца, сформировавшегося в результате инфаркта, здоровой тканью. Ничего реального в этом плане я пока не вижу. Те же стволовые клетки, о которых все говорят, очень перспективные, но пока нет ни одного крупного исследования, которое бы показало возможность их реального использования для радикального решения проблем: косметология, еще ка-

кие-то вспомогательные области ничего не решают. Если говорить о кардиологии, то могут появиться вакцины от атеросклероза – это перспективно, или генетические методы, позволяющие дифференцировать назначения лекарств. Но это пока лишь разговоры.

Наталья Долгушина

Редакция журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» от всей души поздравляет Сергея Юрьевича с 60-летним юбилеем. Желаем ему долгих, плодотворных лет жизни, новых научных достижений, счастья и здоровья!

КАРПОВ РОСТИСЛАВ СЕРГЕЕВИЧ: К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

8 сентября 2012 г. исполняется 75 лет со дня рождения Ростислава Сергеевича Карпова — крупного российского ученого-кардиолога, врача-терапевта, талантливого педагога, представителя знаменитой врачебной династии, достойного ученика патриарха отечественной медицины, академика АМН СССР, директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии» СО РАМН, академика РАМН Д.Д. Яблокова.



Р.С. Карпов родился 8 сентября 1937 г. в Томске. В 1960 г. окончил лечебный факультет Томского медицинского института (ныне ГБОУ ВПО «СибГМУ» Минздрава России), затем в течение 2 лет работал ординатором клиники факультетской терапии. С 1962 г. и по сей день его научная, лечебная и педагогическая деятельность неразрывно связана с кафедрой факультетской терапии института, которую в свое время возглавлял его учитель Д.Д. Яблоков. Научно-педагогическая карьера Р.С. Карпова на кафедре складывалась следующим образом: 1962–1965 гг. — учеба в аспирантуре; 1966–1972 гг. — ассистент кафедры; 1972–1977 гг. — доцент; 1977–1979 гг. — профессор; с 1979 г. по настоящее время — заведующий кафедрой.

В 1965 г. Р.С. Карпов успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Сравнительная диагностическая ценность некоторых иммунологических и биохимических тестов в распознавании активности ревматического процесса у больных с пороками сердца»; в 1974 г. — докторскую диссертацию «Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующего ревматизма взрослых». В области ревматологии им предложен комплекс иммунологических и биохимических показателей активности ревматического процесса; разработана клинико-патогенетическая характеристика вариантов течения ревматизма у взрослых.

С 1980 г. ведущим приоритетом профессиональной деятельности Р.С. Карпова является развитие кардиологической науки и практики в Сибири. В 1980 г. он ста-

новится заместителем директора по науке, а с 1985 г. и по настоящее время он — директор НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН (ранее — СФ ВКНЦ АМН СССР), ныне ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН. Все эти годы он также заведует отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца института.

В 1980 г. он избран членом-корреспондентом АМН СССР, а в 1982 г. — действительным членом АМН СССР (ныне РАМН).

Круг научных интересов Ростислава Сергеевича охватывает широкий спектр проблем. Большое внимание в своих научных исследованиях Р.С. Карпов уделяет вопросам атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). Под его руководством в рамках этой тематики сформировался профессиональный коллектив ученых и врачей, работы которых признаны в России и за рубежом. Опираясь на современные достижения медицинской науки и практики, они успешно решают актуальные задачи ранней диагностики, лечения и профилактики хронической ишемической болезни сердца, дислиппротеидемий, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, кардиомиопатий. Под его научным руководством выполнен ряд работ в области популяционной кардиологии, что позволило разработать дескриптивную модель сердечно-сосудистого риска взрослого населения среднеурбанизированного города Западной Сибири. Интенсивно ведутся фундаментальные исследования

по созданию наноматериалов для лечения атеросклероза.

Р.С. Карпов является одним из идеологов разработки и внедрения федеральной программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в РФ» в регионе Сибири и Дальнего Востока.

Академик РАМН Р.С. Карпов известен и как крупный организатор науки и здравоохранения. Он принимал активное участие в создании в Томске НИИ кардиологии и организации Томского научного центра СО РАМН. При его непосредственном участии был открыт Тюменский кардиоцентр — филиал ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН. Научную деятельность Р.С. Карпова всегда отличало стремление решать конкретные, нерешенные проблемы кардиологии, исходя из нужд практического здравоохранения. С коллективом единомышленников им впервые в России создана модель мобильного автоматизированного консультативно-диагностического центра на базе теплохода «Кардиолог» — для оказания кардиологической помощи рассредоточено проживающему населению. При активной поддержке Р.С. Карпова организована сеть аритмологических центров в Сибири и на Дальнем Востоке. Благодаря его инициативе в Томске создано и успешно работает отделение сердечно-сосудистой хирургии. Он является инициатором создания в Сибири специализированной кардиологической помощи детям: в ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН открыто единственное за Уралом отделение детской кардиологии, на базе которого в 2010 г. организована инновационная структура «Центр детского сердца».

Сегодня ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, возглавляемый академиком РАМН Р.С. Карповым — ведущее научное учреждение по проблемам кардиологии в Сибири и на Дальнем Востоке. Оригинальные научные направления, взвешенная кадровая политика, широкое сотрудничество с отечественными и зарубежными клиниками и лабораториями позволили научной терапевтической школе Р.С. Карпова занять одно из ведущих мест среди научно-исследовательских учреждений России по проблемам кардиологии, а также завоевать высокий научный авторитет среди российских и зарубежных коллег.

Широта кругозора, доброжелательность и требовательность, высочайший профессионализм, полная самоотдача в работе, глубокие знания по изучаемой научной проблеме — этими и другими профессиональными и человеческими качествами Ростислав Сергеевич щедро делится со своими многочисленными соратниками и учениками. Под его руководством выполнено и защищено 37 докторских и 77 кандидатских диссертаций. Он является автором более 800 печатных научных трудов, 34 монографий, 39 патентов.

Р.С. Карпов активно занимается общественной деятельностью. С 1986 г. он возглавляет Президиум Томского научного центра СО РАМН, созданный с целью научно-организационного руководства входящими в него научно-исследовательскими учреждениями. Академик РАМН Р.С. Карпов является членом Европейского и международного обществ кардиологов, почетным членом Болгарского кардиологического общества, членом редакционного совета десяти медицинских журналов, главным редактором журнала «Сибирский медицинский журнал» (Томск), председателем проблемной комиссии «Кардиология» межведомственного научного Совета № 56 РАМН, членом Президиума СО РАМН, председателем Томского областного научно-практического общества кардиологов и геронтологов, членом Совета ректоров вузов Томской области, членом координационного совета при губернаторе Томской области, председателем специализированного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций; с 2011 г. — членом Президиума РАМН. На протяжении многих лет он успешно выполняет обязанности главного кардиолога Сибирского федерального округа.

Ростислав Сергеевич награжден орденами Трудового Красного Знамени (1981), Октябрьской революции (1987), орденом Почета (1996), медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2001), юбилейной медалью «400 лет городу Томску» (2004), знаком отличия «За заслуги перед Томской областью» (2004), орденом им. Николая Пирогова «За выдающиеся достижения в медицине» (2005), орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2007); он является лауреатом Государственной премии СССР в области науки и техники (1982), почетным гражданином города Томска (1997), заслуженным деятелем науки РФ (2000), лауреатом премии Правительства РФ в области науки и техники (2010). В 2005 г. Ростислав Сергеевич удостоен высшей общественной награды Российской Федерации — памятной медали энциклопедии «Лучшие люди России» за выдающиеся достижения в научно-исследовательской деятельности и значительный вклад в развитие научного потенциала России. В 2010 г. он стал лауреатом Национальной премии по кардиологии в номинации «Мэтр кардиологии».

Р.С. Карпов ежегодно представляет отечественную медицину за рубежом, выступает с научными докладами на международных съездах, конгрессах, симпозиумах.

Женат, имеет двух дочерей. Карпова Мария Ростиславовна в настоящее время — профессор кафедры микробиологии ГБОУ ВПО «СибГМУ» Минздравсоцразвития России. Рябова Тамара Ростиславовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН.

Добрый, мягкий, отзывчивый человек, Ростислав Сергеевич всегда готов придти на помощь, дать нужный совет. Он пример исключительной порядочности, интеллигентности, корректности и человеческой деликатности, заслуженно пользуется огромным уважением и любовью пациентов и коллег по работе.

Коллектив ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, ученики и соратники выражают Ростиславу Сергеевичу свою признательность, глубочайшее уважение и почтение за его самоотверженный труд, талант и мастерство, за верность высокому призванию, внимание и любовь к людям.

Дорогой Ростислав Сергеевич, от всего сердца поздравляем Вас с юбилеем! Примите наши искренние пожелания крепкого здоровья, неиссякаемой жизненной энергии, дальнейших профессиональных свершений, долгой и счастливой жизни, согретой любовью и заботой Ваших родных и близких!

Мы гордимся тем, что являемся Вашими учениками.

От редакции.

Коллектив журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» присоединяется к поздравлениям коллег и учеников Ростислава Сергеевича с юбилеем и от всего сердца желает ему крепкого здоровья и творческих успехов в научной работе!

К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА НИКОЛАЯ АНДРЕЕВИЧА ГРАЦИАНСКОГО



В августе 2012 г. исполнилось 70 лет со дня рождения российского кардиолога, ученого-клинициста, руководителя лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства (ФМБА) России, доктора медицинских наук, профессора Николая Андреевича Грацианского.

Н.А. Грацианский — выпускник 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова (1965 г.). Уже в студенческие годы он проявил склонность к научной работе, занимаясь в студенческом научном кружке на кафедре, возглавляемой крупнейшим советским терапевтом и кардиологом Павлом Евгеньевичем Лукомским. На кафедре П.Е. Лукомского Николай Андреевич окончил клиническую ординатуру и аспирантуру, работал в должности ассистента, сформировался как врач, научный работник и преподаватель. Здесь определилось основное направление его научных интересов — изучение периода обострения коронарной болезни сердца (инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии). В 1970 г. Н.А. Грацианский защитил кандидатскую диссертацию по теме «Лечение шока при инфаркте миокарда».

С 1977 по 1989 гг. Н.А. Грацианский работал во Всесоюзном кардиологическом научном центре (ВКНЦ) РАМН, первоначально в должности старшего научного сотрудника отделения неотложной кардиологии НИИ клинической кардиологии, затем — заведующего отделением ишемической болезни сердца НИИ профилактической кардиологии, ведущего научного сотрудника отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии. В 1986 г. защитил докторскую диссертацию «Клинические, ангиографические и гемодинамические характеристики нестабильной стенокардии и некоторые методы ее лечения».

Н.А. Грацианский известен как активный участник внедрения в отечественной медицине ряда инвазивных методов исследования сердечно-сосудистой системы у больных с обострением и со стабильным течением ко-

ронарной болезни сердца, а также при некоторых других состояниях: измерение центрального венозного давления; зондирование правых и левых отделов сердца; длительное измерение давления в лёгочной артерии; определение сердечного выброса методами разведения красителей и термодилуции; оценка гемодинамики инвазивными методами во время физической нагрузки (в том числе для выявления ранних стадий сердечной недостаточности); применение тестов с эргометром во время коронарной ангиографии для оценки наклона коронарных артерий к спазму; длительное зондирование коронарного синуса для изучения метаболизма миокарда, биопсия миокарда). Группа сотрудников, объединённая Н.А. Грацианским (В.В. Кухарчук, В.П. Мазяев) одна из первых в СССР выполнила ангиопластику коронарной артерии. В 1980 г. он осуществил механическую перфорацию окклюзированной коронарной артерии в остром периоде инфаркта миокарда.

В работах по изучению патогенеза и методов лечения коронарного шока Н.А. Грацианским дано обоснование целесообразности гемодинамического контроля проводимой терапии, установлен ряд новых патогенетических фактов, в частности, продемонстрировано наличие гиповолемии у части больных. Он был участником группы, внедрявшей внутриаортальную баллонную ангиопластику в качестве метода лечения коронарного шока.

В исследованиях нестабильной стенокардии выявлено разнообразие ангиографической картины с большой долей однососудистых поражений, дана характеристика основных методов лечения, установлена неэффективность фибринолитической терапии (что было практически важно, т.к. в то время метод активно пропагандировался), с помощью повторных эргометрических тестов продемонстрирована роль преходящего коронарного спазма в происхождении «нестабильности» у многих больных. В исследовании с применением ангиографического контроля Н.А. Грацианский показал, что спазм умеренно стенозированной коронарной артерии в ряде случаев является причиной возникновения крупноочагового инфаркта миокарда. Тесно связанным с предшествовавшими исследованиями коронарного спазма было изучение содержания простаноидов и ак-

тивности тромбоцитов в крови из коронарного синуса во время индуцированной и спонтанной ишемии миокарда. Установлено, что именно спонтанная ишемия ассоциировалась с активацией тромбоцитов и снижением уровня метаболитов простагличина.

Н.А. Грацианский был инициатором, организатором и участником работы в первом в СССР (во всяком случае, в области кардиологии) международном рандомизированном клиническом испытании, выполненном с применением двойного слепого метода (простаклин Е1 при стабильной стенокардии, 1982-1984 гг.).

В 1989 г. Н.А. Грацианский возглавил лабораторию клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины Минздрава РФ (сейчас ФМБА России), где были продолжены уже проводимые и начаты новые работы.

Проведенное ещё в начале 90-х годов экспериментальное и клиническое изучение диет, обогащённых омега-3 полиненасыщенными кислотами (ПНЖК), показало, что их потребление замедляло формирование экспериментальной тромботической окклюзии коронарной артерии. Продемонстрировано и положительное действие обогащения питания омега-3 ПНЖК на профиль липидов крови и гемостаз у больных коронарной болезнью сердца.

Начатое в НИИ профилактической кардиологии длительное наблюдение за больными впервые возникшей стенокардией выявило высокую частоту клинических ремиссий у этих больных. Повторные ангиографические исследования коронарных артерий позволили установить возможные механизмы возникновения ремиссий, в частности, и спонтанную регрессию стенозов.

В последние годы основным направлением деятельности лаборатории в области острых коронарных синдромов было изучение гемостаза, применения анти-тромбоцитарных средств и статинов. Н.А. Грацианский был инициатором исследования эффектов ранней терапии статинами при остром коронарном синдроме. Проведенные работы явились одним из обоснований широкого внедрения этого метода лечения в клиническую практику.

Другое направление — оценка новых методов выявления некроза миокарда. В частности, была продемонстрирована возможность ранней диагностики инфаркта миокарда с помощью определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, и показана прогностическая значимость повышения этого показателя, как при инфаркте миокарда, так и при нестабильной стенокардии.

В работах по изучению различных аспектов вариабельности сердечного ритма и рефлекторных сердечно-сосудистых тестов продемонстрировано прогностическое значение их результатов у больных, перенёсших инфаркт миокарда.

В течение практически всего периода деятельности лаборатории клинической кардиологии под руководством

Н.А. Грацианского осуществлялось и продолжает осуществляться обследование и наблюдение членов семей лиц с «преждевременной» коронарной болезнью сердца. Проведенная работа позволила охарактеризовать родительские и собственные факторы риска атеросклероза у детей тех родителей, которые «преждевременно» заболели коронарной болезнью сердца.

Н.А. Грацианский был инициатором организации независимых регистров острых коронарных синдромов РЕКОРД-1 и РЕКОРД-2, которые были осуществлены в 2008-2011 гг. под руководством и при участии сотрудников возглавляемой им лаборатории. Регистры выявили ряд особенностей медицинской помощи в России при остром коронарном синдроме и позволили определить пути её совершенствования.

Н.А. Грацианский — автор более 300 научных трудов в области острых коронарных синдромов и клинических проблем атеросклероза, в том числе, монографии «Острый коронарный синдром» и ряда глав в руководствах по кардиологии.

В течение нескольких лет Н.А. Грацианский, являясь профессором кафедры клинической фармакологии, преподавал клиническую фармакологию сердечно-сосудистых заболеваний студентам 2-го Московского медицинского института. Он проявлял активный интерес к поиску перспективных научных кадров: создал студенческий научный кружок в ВКНЦ, является сопредседателем жюри конкурсов молодых учёных-кардиологов на ежегодных конгрессах «Человек и Лекарство» и Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК).

В 2001 г. Н.А. Грацианский организовал и возглавлял рабочую группу ВНОК, подготовившую первые рекомендации ВНОК по лечению острого коронарного синдрома без подъёмов сегмента ST — распространённого и общественно значимого состояния.

Н.А. Грацианский уделяет большое внимание популяризации достижений современной кардиологии, выступая на различных Российских конференциях с образовательными докладами и лекциями, пропагандируя принципы медицины, основанной на доказательствах. Известны его лекции и критические обзоры по наиболее актуальным проблемам кардиологии и сопряжённых дисциплин. В 2002 г. им создан Интернет-сайт athero.ru, где размещается не только информация о результатах работы руководимого им научного коллектива, но и анализируются новейшие факты и обсуждаются наиболее злободневные вопросы не только кардиологии, но и методологии получения научных знаний в медицине.

Редакционная коллегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» сердечно поздравляет Николая Андреевича с замечательным юбилеем и желает ему крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов в научной работе на благо процветания страны.

ПРАВИТЕЛЬСТВО ГОРОДА МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

МОСКОВСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ

26-28 марта 2013 г. Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в Московском Международном Форуме Кардиологов, который состоится по инициативе департамента здравоохранения 26-28 марта 2013 г в Москве, в новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект».

Тематика конгресса

- Совершенствование организации помощи кардиологическим больным
- Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых заболеваниях
- Диспансеризация кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на популяционном и индивидуальных уровнях
- Новые медицинские технологии в лечении и профилактике кардиологических больных
- Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных

Научная программа ФОРУМА включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов.

Полная научная программа размещается на официальном сайте международного Форума за 1,5-2 месяца до начала мероприятия.

Информация о Московском международном форуме кардиологов размещена на официальном сайте Форума www.cardioprogress.ru, а также на сайтах партнеров: www.rosradio.ru, www.internist.ru, www.esclap-med.ru.

Тезисы

Стоимость опубликования одних тезисов (одна работа) – 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты за публикацию тезисов освобождаются председатели всех научных симпозиумов.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Реквизиты для перечисления средств для публикации тезисов:

Фонд содействия развитию кардиологии «Кардио-прогресс». 127106, Москва, Гостиничный проезд, 6, 2, оф. 213, ИНН/КПП 7715491092/771501001

ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты:

р/с № 40703810938120000359

в ОАО «Сбербанк России» г. Москва,

БИК 044525225, к/с 30101810400000000225

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах Московского Международного Форума Кардиологов 2013.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 февраля 2013 г. Убедительная просьба подавать тезисы заблаговременно.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

Последовательность действий для направления тезисов:

1. Сохраняем файл с тезисами как ИвановИИ-Москва1

имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, ИвановИИ-Москва1 для одной (первой) работы и ИвановИИ-Москва2 для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов

2) Создаем файл с контактной информацией КонтактИвановИИМосква1, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, ФИО одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail)

3) Тезисы направляем в электронном виде в формате Word на tesis.cardio@gmail.com. В теме письма указываем ТезисыИвановИИМосква1. Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы).
- файл с информацией о контактном лице.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу, рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)
Иванов И.И., Сидоров С.С.

Областная клиническая больница, Рязань (точку не ставить)

Выставка

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Е-mail для заявки на участие в научной программе: programma.cardio@gmail.com

Е-mail для заявки на участие в выставке: vistavka.cardio@gmail.com

Финансово-хозяйственные вопросы по проведению Московского международного форума кардиологов осуществляют две уполномоченные организации:

1. Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс».
127106, Москва, Гостиничный проезд,
6, 2, оф. 213,
ИНН/КПП 7715491092/771501001
ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты 40703810938120000359
ОАО «Сбербанк России» г. Москва, БИК 044525225
к/с 30101810400000000225

Ответственный – вице-президент Форума Мамедов Мехман Ниязи оглы, действующий на основании доверенности от 10.04.2012 г.

mmamedov@mail.ru
телефон 8 926 228 3309

2. Региональный благотворительный общественный фонд содействия отечественной медицине и кардиологии

ИНН 7709346026
КПП 770901001
Расчетный счет 40703810000120089996
в ОАО АКБ "ПРОБИЗНЕСБАНК" г. Москва
БИК 044525986
Корреспондентский счет 30101810600000000986
Контактное лицо – Тугеева Эльвина Фаатовна,
elvina.tugeeva@yandex.ru
телефон 8 903 5080767

Проживание

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения форума гостиницах «Спутник», «Салют» и др. Официальным туроператором (бронирование гостиниц, организация трансфера и культурная программа) является Московский Деловой Центр. По вопросам бронирования гостиницы, трансфера и культурной программы обращаться к Широковой Марии: тел/факс: +7(495) 669-76-95, maria@moscowbc.ru.

Бронирование номеров будет осуществляться только для тех участников Форума, которые оплатили стоимость брони.

Регистрация

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе Московского международного Форума кардиологов не требуются.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА
Московский международный форум кардиологов
Москва, 26-28 марта 2013 г.

Заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

Должность _____ Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Полный адрес места работы, включая почтовый индекс _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: служебный с кодом города _____ домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____ Email _____

Поставьте отметку в соответствующих квадратах: ☒

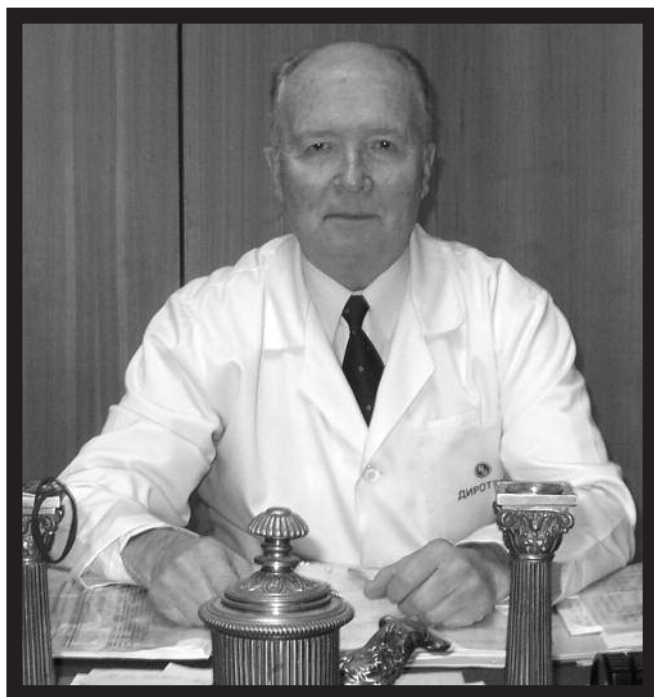
Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет
до 5 марта 2013 г по электронному адресу:
registraciya.cardio@gmail.com

ПАМЯТИ ВЛАДИМИРА ИВАНОВИЧА МАКОЛКИНА 05.10.1931 – 23.08.2012



23 августа 2012 года на 81-м году жизни скоропостижно скончался выдающийся терапевт и кардиолог, член-корр. РАМН, заслуженный деятель науки РФ, профессор Владимир Иванович Маколкин.

В.И. Маколкин родился 5 октября 1931 г. в Саранске. В 1955 г он окончил I МОЛМИ им. И.М.Сеченова, и вся дальнейшая его жизнь была связана с Факультетской терапевтической клиникой этого института, названная в 1965 г. в честь В.Н. Виноградова. В 1955-1957 гг. В.И. Маколкин обучался в клинической ординатуре на кафедре факультетской терапии, по окончании которой поступил в аспирантуру, затем был избран на должность ассистента, а с 1966 по 1968 г. был доцентом этой кафедры.

В 1961 г. В.И. Маколкиным была защищена кандидатская, а в 1968 г. — докторская диссертация, посвященная клиническим аспектам применения векторкардиографии. С 1968 г. и до последних дней своей жизни он являлся профессором кафедры факультетской терапии. В 1977 г. Владимир Иванович стал директором факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова и заведующим кафедрой факультетской терапии, которые он возглавлял 27 лет, до 2004 г. — дольше руководил клиникой только Г.А. Захарьин. В 2011 г. В.И. Маколкину, одному из первых в университете, было присвоено звание почетного заведующего кафедрой Первого МГМУ.

Формирование Владимира Ивановича как врача, ученого и педагога проходило под непосредственным руководством крупнейшего отечественного терапевта, академика АМН СССР В.Н. Виноградова, и его ближайших сотрудников — В.Г. Попова, Н.С. Смирнова, И.И. Сивкова, З.А. Бондарь. Продолжая традиции этой школы, В.И. Маколкин оставался, прежде всего, терапевтом, клиницистом широкого профиля, всю жизнь сохранявшим искренний и глубокий интерес к внутренней медицине, к непосредственной работе с больными.

Тематика научных исследований В.И. Маколкина всегда отличалась большой широтой интересов. Его работы, которые охватывали различные области внутренней медицины, отличали выраженная клиническая направленность, стремление понять механизмы развития бо-

лезни, улучшить диагностику и усовершенствовать лечение. Вместе с тем, В.И. Маколкину было свойственно стремление к обобщениям, поиску закономерностей течения внутренних болезней, определению стадийности их течения и различных клинических «масок» заболеваний.

Кардиология стала для Владимира Ивановича особенно любимой областью внутренней медицины со времени его работы с В.Н. Виноградовым и В.Г. Поповым. Многие годы В.И. Маколкин увлеченно изучал изменения электрической активности сердца при различных заболеваниях с помощью методов ЭКГ и векторкардиографии, которыми он виртуозно владел, как и методами непосредственного обследования больного. Плодом этих многолетних исследований и обобщения огромного клинического опыта в доультразвуковую эру стали монографии «Электрокардиография и векторкардиография в диагностике пороков сердца» (1973), «Предсердная электрокардиография» (1973), неоднократно переиздававшиеся «Приобретенные пороки сердца» (1976, 1986, 2000 и 2003 гг.), а также «ЭКГ: анализ и толкование» (2000 г.).

Длительное время В.И. Маколкин работал над проблемой функциональной патологии сердца и накопил бесценный опыт в изучении этой трудной для понимания и лечения группы заболеваний. В России В.И. Маколкину принадлежит приоритет в постановке этой проблемы и выработке соответствующего направления

исследований. В частности, по результатам инвазивного исследования метаболических процессов в миокарде (зондирование сердца с исследованием в венозной и артериальной крови ряда субстратов) им выдвинуто положение о «дисрегуляторно-метаболическом субстрате» функциональных болезней сердца. Итогом работы в данном направлении явились монографии «Нейроциркуляторная дистония в практике терапевта» (1985 г.) и «Нейроциркуляторная дистония» (1995 г.).

В последние годы особое внимание Владимира Ивановича привлекали «вечные» проблемы кардиологии: серия работ посвящена изучению некоторых звеньев патогенеза начальных стадий артериальной гипертонии с использованием новейших методов диагностики (исследование микроциркуляции методом лазерной флоуметрии), разработке патогенетически обоснованной тактики антигипертензивной терапии (фармакотерапия и нелекарственные методы), изучению метаболических расстройств у кардиологических больных. Этим вопросам посвящены монографии «Гипертоническая болезнь» (2000 г.), «Микроциркуляция в кардиологии» (2004 г.), «Метаболический синдром» (2010 г.).

Значительная часть трудов В.И. Маколкина и его сотрудников посвящена содружественной патологии внутренних органов: под его руководством выполнен цикл работ по изучению поражения сердца, печени, желудка поджелудочной железы при хроническом алкоголизме. Эти исследования позволили создать принципиальную схему эволюции висцеральных поражений при хронической алкогольной интоксикации. Все эти работы отличаются новизной и вносят весомый вклад в совершенствование диагностики и терапии этой группы заболеваний.

Многие работы посвящены изучению клинических синдромов при различных внутренних заболеваниях. Так, изучено состояние сердечно-сосудистой системы, кроветворения, поджелудочной железы и желудка при хронических диффузных заболеваниях печени. Эта серия работ продолжает исследования различных синдромов в клинике внутренних болезней, начатых М.П. Кончаловским и продолженных З.А. Бондарь. Тем самым продемонстрирована преемственность традиционных научных направлений факультетской терапевтической клиники. В.И. Маколкин был также инициатором создания и организатором отделения патологии суставов, которое сегодня вошло в Центр суставной боли Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Всю жизнь Владимир Иванович был увлеченным педагогом, которого глубоко волновала методология учебного процесса; он стремился сохранить лучшие отечественные традиции обучения внутренней медицине в условиях ее неизбежной специализации. В.И. Маколкин — соавтор учебника «Внутренние болезни» для

медицинских ВУЗов, выдержавшего шесть изданий и удостоенного премии Правительства РФ (2002 г.). В 1990 г. в издательстве «Мир» учебник «Внутренние болезни» был издан на английском языке. В.И. Маколкиным с сотрудниками были разработаны принципиально новые учебные пособия управляющего типа, банк обучающих и контролирующих задач и тестов, способствующих росту самостоятельности и творческому подходу к обучению. Неподдельный интерес к воспитанию врачей-интернистов Владимир Иванович сохранил до последних дней работы в клинике.

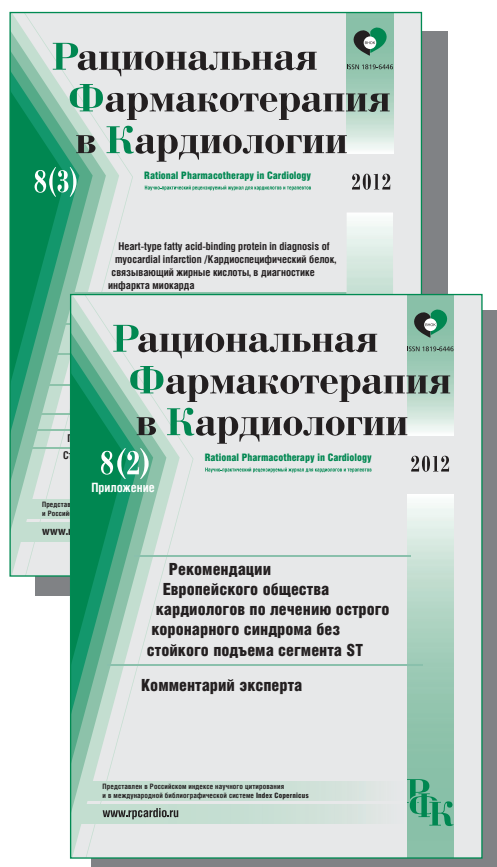
Перу В.И. Маколкина принадлежат более 400 научных работ и монографий, под его руководством защищены 12 докторских и 72 кандидатских диссертаций. Более 20 лет он возглавлял специализированный Ученый совет по защите докторских диссертаций, являлся членом правления Всероссийского научного общества кардиологов, Российского научного общества терапевтов, членом редколлегий журналов «Кардиология», «Сердечная недостаточность», «Артериальная гипертония» и ряда других. Владимир Иванович был также избран членом Совета старейшин при Ученом совете Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Среди учеников В.И. Маколкина — не только директор факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова профессор В.А. Сулимов и практически все сегодняшние сотрудники клиники, но и сотни врачей, специалистов в области кардиологии и внутренней медицины по всей России. Для многих тысяч пациентов Владимир Иванович был прекрасным врачом, щедро отдававшим им свои знания, огромный клинический опыт и любовь. Для нынешнего и будущих поколений клиники он останется олицетворением современной истории клиники, хранителем традиций и талантливым организатором, развивавшим и поддерживавшим все лучшее и перспективное в клинике, заботливым руководителем, всегда со вниманием относившимся ко всем нуждам своих сотрудников, дорогим для каждого из них человеком.

Светлая память о прекрасном человеке, враче, педагоге и ученом, Учителе Владимире Ивановиче Маколкине навсегда сохранится в наших благодарных сердцах.

*Сотрудники факультетской терапевтической
клиники им. В.Н.Виноградова.*

*Редакционная коллегия журнала «Рациональная
Фармакотерапия в Кардиологии» скорбят о потере
профессора Маколкина Владимира Ивановича и выражают
глубокие соболезнования родным, близким, друзьям
и коллективу кафедры факультетской терапии.*



Уважаемые Читатели!

Подписаться на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» (6 номеров с Приложениями) в 2013 году Вы можете не только через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169) или «Пресса России» (индексы 81306, 81309), но и через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на 2013 г. (6 номеров с приложениями)
Для индивидуальных подписчиков	1140 руб
Для предприятий и организаций	1740 руб

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(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

Платательщик (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

Платательщик (подпись) _____

3
1
0
2



Столичная Издательская Компания

ПОДПИСКА НА 2013 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на 6 номеров и приложения 2013 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



Небиволол 5 мг № 14, 28

Небилет®



Преимущество препарата Небилет® – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

-  **НЕБИЛЕТ® – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами**
-  **Улучшает коронарный кровоток и давление наполнения ЛЖ у пациентов с АГ***
-  **Улучшает метаболические параметры у пациентов с СД 2 типа****
-  **Риск развития новых случаев СД сравним с плацебо***



Рег. уд. П № 011417/01 от 10.08.2009

* Рекомендации по лечению артериальной гипертензии (ESH/ESC), 2009 // J. Hypertens. 2009; 27: 000-000.

** Schmidt A. C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 27: 841-849.

каждые
15 МИНУТ
ОТ ИМ
В России
умирают
2 человека¹

Меняя точку зрения, вы расширяете ПЕРСПЕКТИВЫ



БРИЛИНТА®
тикагрелор таблетки

**СПАСАЕТ БОЛЬШЕ
ЖИЗНЕЙ ПРИ ОКС!^{2#}**

БРИЛИНТА (тикагрелор 90мг, таблетки) — первый и единственный представитель нового химического класса из группы антиагрегантов, который показал значимое снижение риска сердечно-сосудистой смертности на 21% по сравнению с клопидогрелом у пациентов с ОКС^{2,3}.

БРИЛИНТА эффективнее защищает пациентов с ОКС от сердечно-сосудистых осложнений в первые 30 дней и эффект нарастает в течение года без увеличения больших и фатальных кровотечений².

снижая СС смертность
1. Здравоохранение в России, 2009: Стат, сб./Росстат. - М., 2009. - 365 с.
2. Wallentin L, et al. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057.
3. Husted S, et al. Cardio Ther. 2009;27:259-274.

Информация для специалистов здравоохранения.
Имеются противопоказания. Ознакомьтесь с инструкцией.

ООО АстраЗенека Фармасыюткалз, 125284,
г. Москва, ул. Беговая 3, стр. 1
Тел. +7 (495) 799 56 99, Факс +7 (495) 799 56 98

BRI 777-11-11

АстраЗенека

