



ISSN 1819-6446

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

7(1)

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2011

**Новые Правила
для авторов**

**Хронотерапия
антигипертензивными препаратами**

**Тенектеплаза при массивной
тромбозмболии легочной артерии**

**Новые
дезагрегантные препараты**

**Предоперационная терапия бета-блокаторами:
исход операции на сосудах**

**Оптимизация терапии статинами в клинической
практике: заключение экспертов**

**n-3 полиненасыщенные жирные кислоты:
заключение совещания экспертов**

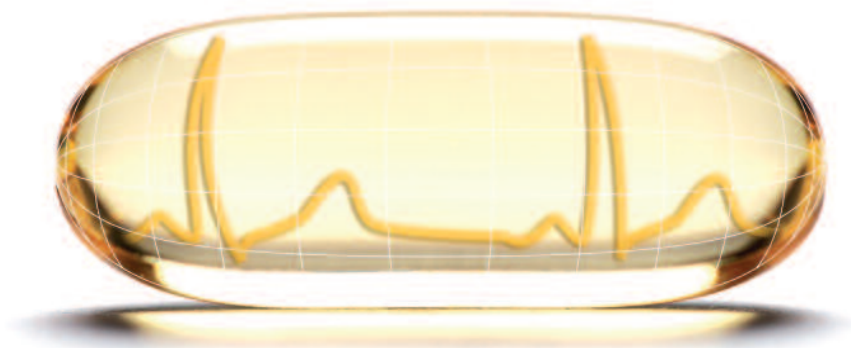
**Заявление CONSORT о стандартах представления
результатов рандомизированных испытаний**

Представлен в Российском индексе научного цитирования
и в международной библиографической системе Index Copernicus

www.rpcardio.ru

РФК

Аритмии – основная причина смерти при ИБС¹



ОМАКОР 
90% Омега-3 ПНЖК специальная форма этиловых эфиров

Снижает на **45%** смертность от аритмии! ^{2, 3}

- ✓ Повышает электрическую стабильность клеток сердца и блокирует запуск аритмий⁴
- ✓ Снижает общую и сердечно-сосудистую смертность при ХСН и после ИМ²⁻³
- ✓ Побочные эффекты сравнимы с плацебо²⁻³

Фармакокинетика: ЭПК и ДГК встраиваются в фосфолипиды клеточных мембран

Способ применения: по 1 капсуле (1000 мг) ежедневно вместе с приемом пищи

Длительность лечения: устанавливается лечащим врачом



1. Bayes-de-Luna A et al. Cardiovasc Drugs Ther 1994; 8(Suppl 2): 335-343
2. GISSI-P Investigators. Lancet 1999; 354: 447-455.
3. Marchioli R et al. Circulation 2002; 105: 1897-1903
4. Den Ruijter HM et al. Circulation 2008; 117:536-44

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 2011; т.7, №1 RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN CARDIOLOGY 2011; v.7, N 1

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

Тираж: 5000. Периодичность: 6 раз в год

Подписной индекс «Роспечати»:

20168 - для индивидуальных подписчиков

20169 - для предприятий и учреждений

Подписной индекс «Пресса России»:

81306 - для индивидуальных подписчиков

81309 - для предприятий и учреждений

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

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования, и в международную библиографическую систему Index Copernicus

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

Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер., 10

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

Editorial address:

Petroverigsky per. 10. Moscow 101990

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

Отпечатано:

Типография ООО «ТалерПринт»

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

© РФК, 2005-2011

© ООО «Столичная Издательская Компания», 2011



Столичная
Издательская
Компания

Издатель: ООО «Столичная

Издательская Компания»

107076, Москва, Стромкина, 19-2

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

E-mail: rpc@sticom.ru

URL: <http://www.rpcardio.ru>

Корректор

Вознесенская О.А.

Proofreader

Voznesenskaya O.A.

Перевод

Казановцева Т.А.

Translation

Kazakovtseva T.A.

Чипигина Н.С.

Chipigina N.S.

Директор по маркетингу и продажам

Васильева И.В.

Marketing and Sales Manager

Vasilyeva I.V.

Дизайн, верстка

Меликян Т.Г.

Design, desktop publishing

Melikian T.G.

Администратор сайта

Крадзян Д.А.

Website Manager

Kradjyan D.A.

Главный редактор

Оганов Р.Г.

Editor-in-Chief

Oganov R.G.

Заместители главного редактора

Бойцов С. А.

Марцевич С. Ю.

Шальнова С. А.

Deputies Editor-in-Chief

Boytsov S.A.

Martsevich S.Yu.

Shalnova S.A.

Ответственный секретарь

Масленикова Г.Я.

Executive Editor

Maslennikova G.Ya.

Заместитель ответственного секретаря

Колос И.П.

Deputy Executive Editor

Kolos I.P.

Выпускающий редактор

Лишута А. С.

Managing Editor

Lishuta A. S.

Редакционная коллегия

Александров Ан. А. (Москва)

Аничков Д. А. (Москва)

Ахмеджанов Н. М. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Гиляревский С. Р. (Москва)

Голиков А. П. (Москва)

Деев А. Д. (Москва)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Дошечин В. Л. (Москва)

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)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Латфуллин И. А. (Казань)

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)

Editorial Board

Alexandrov An. A. (Moscow)

Anichkov D. A. (Moscow)

Akhmedzhanov N. M. (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)

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)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Latfullin I. A. (Kazan)

Martynov A. I. (Moscow)

Matyushin G. V. (Krasnoyarsk)

Nebieridze D. V. (Moscow)

Nikitin Yu. P. (Novosibirsk)

Perova N. V. (Moscow)

Podzolkov V. I. (Moscow)

Pozdnyakov Yu. M. (Zhukovsky)

Savenkov M. P. (Moscow)

Sulimov V. A. (Moscow)

Fishman B. B. (Veliky Novgorod)

Chazova I. Ye. (Moscow)

Shalaev S. V. (Tyumen)

Shostak N. A. (Moscow)

Yakushevich V. V. (Yaroslavl)

Yakushin S. S. (Ryazan)

Международный редакционный совет

Адамян К. Г. (Ереван, Армения)

Вардас П. (Ираклион, Греция)

Виджайрагхаван Г. (Тируванантапурам, Индия)

ДеМария А. (Сан-Диего, США)

Джусупов А. К. (Алматы, Казахстан)

Кенда М.Ф. (Любляна, Словения)

Курбанов Р. Д. (Ташкент, Узбекистан)

Мрочек А. Г. (Минск, Беларусь)

Попович М. И. (Кишинев, Молдова)

Пушка П. (Хельсинки, Финляндия)

Стаченко С. (Эдмонтон, Канада)

Цинамдзгвривили Б. В. (Тбилиси, Грузия)

International Advisory Board

Adamjan K. G. (Erevan, Armenia)

Vardas P. (Heraklion, Greece)

Vijayaraghavan G. (Thiruvananthapuram, India)

DeMaria A. (San Diego, USA)

Dzhusupov A. K. (Almaty, Kazakhstan)

Kenda M.F. (Ljubljana, Slovenia)

Kurbanov R. D. (Tashkent, Uzbekistan)

Mrochek A. G. (Minsk, Belarus)

Popovich M. I. (Kishinev, Moldova)

Puska P. (Helsinki, Finland)

Stachenko S. (Edmonton, Canada)

Tsinamdzgvrivili B. V. (Tbilisi, Georgia)

На высоте 12 000 м нет места для ошибки

Липримар® в 2 раза снижает риск развития инфарктов миокарда и инсультов у пациентов с ИБС¹

Моя жизнь.



ЛИПРИМАР®
аторвастатин

Ваше решение.



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЛИПРИМАР®

Аторвастатин — селективный конкурентный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, синтетическое гиполипидемическое средство. Показания к применению: первичная гиперхолестеринемия (гетерозиготная семейная и несемейная гиперхолестеринемия (IIa тип по Фредериксону); комбинированная (смешанная) гиперлипидемия (IIa и IIb типы по Фредериксону); дисбеталипопротеинемия (III тип по Фредериксону) (в качестве дополнения к диете); семейная эндогенная гипертриглицеридемия (IV тип по Фредериксону), резистентная к диете; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия при недостаточной эффективности диеты и других нефармакологических методов лечения. **Первичная профилактика** сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без клинических признаков ИБС, но имеющих несколько факторов риска ее развития — возраст старше 55 лет, никотиновая зависимость, артериальная гипертензия, сахарный диабет, низкие концентрации ХС-ЛПВЛ в плазме крови, генетическая предрасположенность, в т.ч. на фоне дислипидемии; **Вторичная профилактика** сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС с целью снижения суммарного показателя смертности, инфаркта миокарда, инсульта, повторной госпитализации по поводу стенокардии и необходимости в реваскуляризации. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; активное заболевание печени или повышение активности «печеночных» трансаминаз (АСТ и АЛТ) в плазме крови неясного генеза более, чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; возраст до 18 лет. С осторожностью применяют у пациентов, злоупотребляющих алкоголем; у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания печени. При беременности и в период лактации Липримар® противопоказан. **Способ применения и дозы:** внутрь, в любое время суток, независимо от приема пищи. Доза препарата варьируется от 10 мг до 80 мг 1 раз в сутки и титруется с учетом исходного содержания ХС-ЛПНП, целей терапии и индивидуального эффекта на проводимую терапию. Максимальная суточная доза — 80 мг. Первичная гиперхолестеринемия и комбинированная (смешанная) гиперлипидемия — стартовая доза — 10 мг 1 раз в сутки; гомозиготная семейная гиперхолестеринемия — стартовая доза — 80 мг 1 раз в сутки. У пациентов с недостаточностью функции печени дозу необходимо снижать и постоянно контролировать АСТ и АЛТ; у пациентов с недостаточностью функции почек и у пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. **Побочное действие:** Липримар® обычно хорошо переносится; побочные реакции, как правило, легкие и преходящие: бессонница, головная боль, астенический синдром, тошнота, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм; крапивница, кожный зуд; миалгия; миопатия: пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении необъяснимых болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг. По 14, 30 и 100 таблеток в картонной пачке. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Одобрено Росздравнадзором 02.06.2009, Рег. удостовер. П №014014/01. Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в Московское представительство корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США).

1. Coronary Heart Disease Prevention: The Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE). Curr Med Res Opin 2002;18:220-228
Липримар® — зарегистрированная марка корпорации "Пфайзер Эйч Си Пи Корпорейшн"



Представительство корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» (США)
Россия, 109147, Москва, ул. Таганская д. 17-23 Тел. (495) 258-55-35, факс (495) 258-55-38

LIP-10-43

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ

Новые Правила для авторов журнала
«Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»

Лишута А.С.5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние хронотерапии различными антигипертензивными
препаратами на суточный профиль артериального давления

В.М. Горбунов, Е.Ю. Федорова, А.Д. Деев, О.Ю. Исайкина,
В.Г. Белолипецкая, Е.А. Жабина6

Терапевтическая эквивалентность оригинального
клопидогрела (Плавикс) и его дженерической копии
(Эгитромб). Результаты сравнительного рандомизированного
перекрестного слепого исследования

В.В. Якусевич, А.С. Петроченко, В.А. Симонов,
Н.Ю. Левшин, А.Д. Деев.....19

Состояние функции внешнего дыхания у больных
ревматическими пороками сердца, осложнёнными
лёгочной гипертензией

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, И.В. Новиков26

Купирующая эффективность пропafenона у больных
с персистирующей формой фибрилляции предсердий

Р.Д. Курбанов, Н.У. Закиров, Ш.К. Азизов31

Выбор препарата амлодипина при лечении артериальной
гипертензии с точки зрения экономической целесообразности

С.Ю. Марцевич, Н.А. Дмитриева, А.Д. Деев, Ю.В. Лукина,
Л.А. Соколова, В.В. Якусевич37

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Результаты применения тенектеплазы при массивной
тромбозмболии легких. Клинический случай

Р. Раджан, Р. Натараджан, Г. Виджейрагхаван42

Атеросклероз: как запустить часы с «обратным ходом»?
Не знаем, не можем или не хотим?

Л.Н. Малай.....49

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Трепетание предсердий: современные возможности
диагностики и лечения

Ю.А. Бунин.....57

Особенности дислипидемий у детей

Т.И. Туркина, М.Ю. Щербаклова65

Подавление активности ренин-ангиотензиновой системы
с целью профилактики осложнений сердечно-сосудистых
заболеваний: современное распределение «ролей» с точки
зрения клинического фармаколога

С.Р. Гиляревский, В.А. Орлов, М.В. Голшмид,
Г.Ю. Захарова, И.И. Синицина.....70

CONTENTS

EDITORIAL

New instructions for authors of journal of
Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Lishuta A. S.5

ORIGINAL STUDIES

Influence of chronotherapy with different antihypertensive
drugs on circadian blood pressure pattern

V.M. Gorbunov, E.Yu. Fedorova, A.D. Deev, O.Yu. Isaikina,
V.G. Belolipetskaya, E.A. Zhabina6

Therapeutic equivalence of original clopidogrel (Plavix)
and its generic (Egitromb). Results of comparative randomized
cross-over blind study

V.V. Yakusevich, A.S. Petrochenko, V.A. Simonov,
N.Yu. Levshin, A.D. Deev19

Respiratory function in patients with rheumatic heart disease
complicated with pulmonary hypertension

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, I.V. Novikov26

Antiarrhythmic efficacy of propafenone in patients with
persistent atrial fibrillation

R.D. Kurbanov, N.U. Zakirov, Sh.K. Azizov31

The choice of the drug amlodipine for the hypertension
treatment from the standpoint of economic feasibility

S.Yu. Martsevich, N.A. Dmitrieva, A.D. Deev,
Yu.V. Lukina, L.A. Sokolova, V.V. Yakusevich37

CLINICAL EXPERIENCE

Results of tenecteplase use in massive pulmonary
thromboembolism. Clinical case

R. Rajan, R. Natarajan, G. Vijayaraghavan.....42

Atherosclerosis: how to start up a "count down" clock?
We don't know, we can not or we do not want?

L.N. Malay.....49

POINT OF VIEW

Atrial flutter: contemporary possibilities of diagnosis
and treatment

Yu.A. Bunin.....57

Dyslipidemia features in children

T.I. Turkina, M.Yu. Shcherbakova65

Suppression of renin-angiotensin system to prevent
complications of cardiovascular diseases: current "roles"
distribution from clinical pharmacologist's point of view

S.R. Gilyarevskiy, V.A. Orlov, M.V. Golshmid, G.Yu. Zakharova,
I.I. Sinitina70

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: новые данные и новые горизонты**

М.Ю. Гиляров, В.А. Сулимов75

Новые дезагрегантные препараты (Часть 1)

А.Б. Сумароков82

О роли современной антитромбоцитарной терапии в профилактике атеротромбоза: место клопидогрела и его дженерических препаратов

О.В. Гайсёнок89

ИЗ JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY**Срок начала предоперационной терапии бета-блокаторами и эффект на исход операции на сосудах**

W.-J. Flu, J.-P. van Kuijk, M. Chonchol, T.A. Winkel, H.J.M. Verhagen, J.J. Bax, D. Poldermans94

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ**Применение n-3 полиненасыщенных жирных кислот 90% (Омакор) для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний**

Заключение совещания экспертов (декабрь 2010 года)103

Заключение Экспертов Всероссийского научного Общества Кардиологов (ВНОК), Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА), Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) по оптимизации терапии статинами в клинической практике107**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ПУБЛИКАЦИЙ****Заявление CONSORT о стандартах представления результатов рандомизированных испытаний: разъяснения и уточнения (2001) (окончание)**

Д.Г. Альтман, К.Ф. Шульц, Д. Мохер, М. Эггер, Ф. Давидовф, Д. Элбурн, П.К. Гёче, Т. Ланг от группы CONSORT110

ИНФОРМАЦИЯ**Российский национальный конгресс кардиологов 11-13 октября 2011**

Информационное письмо117

Конгресс кардиологов Кавказа с международным участием 14-15 сентября 2011

Информационное письмо119

Справка о работе редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в 2010 году121**ВНИМАНИЮ АВТОРОВ****Правила публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»**122**Подписка на журнал**127**CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY****Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: new data and new horizons**

M.Yu. Gilyarov, V.A. Sulimov75

New antiplatelet drugs (Part 1)

A.B. Sumarokov82

The role of modern antiplatelet therapy in prevention of atherothrombosis: the importance of clopidogrel and its generic drugs

O.V. Gaisenok89

FROM THE JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY**Timing of Pre-Operative Beta-Blocker Treatment in Vascular Surgery Patients: Influence on Post-Operative Outcome**

W.-J. Flu, J.-P. van Kuijk, M. Chonchol, T.A. Winkel, H.J.M. Verhagen, J.J. Bax, D. Poldermans94

THERAPY GUIDELINES**Use of n-3 polyunsaturated fatty acids 90% (Omacor) for therapy and prevention of cardio-vascular diseases**

Conclusion of expert meeting (December 2010)103

Expert conclusion of the Society of Cardiology of the Russian Federation, Russian National society of Atherosclerosis, Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention on statin therapy optimization in clinical practice107**GUIDELINES FOR PAPER PREPARATION****The Revised CONSORT Statement for Reporting Randomized Trials: Explanation and Elaboration (2001) (ending)**

D.G. Altman, K.F. Schulz, D. Moher, M. Egger, F. Davidoff, D. Elbourne, P.C. Gotzsche, T. Lang for the CONSORT Group110

INFORMATION**Russian National Cardiology Congress, 11-13 October, 2011**

Information letter117

Caucasus Cardiology Congress with International Participation, 14-15 September, 2011

Information letter119

Briefing note about activity of editorial board of "Rational Pharmacotherapy in Cardiology" in 2010121**TO AUTHOR'S ATTENTION****Instructions for Author Material Publication in "Rational Pharmacotherapy in Cardiology" Journal**122**Subscription to the journal**127

1 таблетка в день для лечения АГ, ИБС и ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН
- Высокая степень безопасности применения у больных с СД, дислипидемиями, нетяжёлыми облитерирующими заболеваниями сосудов
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжёлой почечной и печёночной недостаточностью
- Улучшает некоторые параметры сексуальной функции у пациентов с АГ¹⁻²

Конкор® Кор – специальная форма для лечения ХСН



1. Вёрткин Ф.Л. «Клиническая эффективность и влияние бета-адреноблокаторов на копулятивную функцию у больных артериальной гипертензией». Кардиология, 2004. 2. Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. «b-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction». JAMA 2002, 288: 351–7.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.bisoprolol.ru, www.nycomed.ru. Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Полная информация в инструкции по применению.

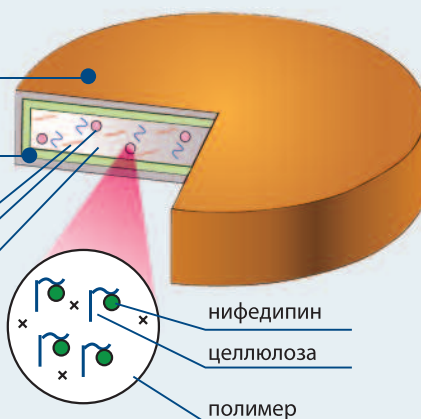
Светозащитная
оболочка

Кислотоустойчивая
оболочка

Глицериды

Эфиры
целлюлозы

Гель
матрикс



нифедипин
целлюлоза
полимер

Нифекард® ХЛ

НИФЕДИПИН КОНТРОЛИРУЕМОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

**СЛОЖНОЕ строение —
НОРМАЛЬНОЕ давление**

- Уникальная трехфазная система контролируемого высвобождения
- Постоянная концентрация действующего вещества в плазме крови
- Стабильный антигипертензивный эффект в течение суток
- Хорошая переносимость¹

1. Марцевич С.Ю. Антагонисты кальция из группы дигидропиридинов: данные доказательной медицины и практические рекомендации по использованию. РФЖ. 2007; 1: 55-59.

a Novartis company



Рег. номер: П № 01 1996/01

 **SANDOZ**

123317 Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1
комплекс «Город столиц», 8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

Тулип®
АТОРВАСТАТИН



Рег. номер: П № 01 5755/01

Статин вашей мечты

a Novartis company

 **SANDOZ**

123317 Москва, Пресненская набережная, дом 8, строение 1
комплекс «Город столиц», 8-9 этаж, ЗАО «Сандоз», тел.: (495) 660-75-09

НОВЫЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ»

А.С. Лишута*,

выпускающий редактор журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»

* Автор, ответственный за переписку (corresponding author): editing@sticom.ru

Журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» выходит с 2005 года. Журнал публикует рецензируемые статьи по всем аспектам сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе оригинальные клинические исследования, экспериментальные исследования с клинической значимостью, обзорные статьи по современным проблемам кардиологии, а также описания клинических случаев. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Традиционно выходят 6 номеров в год (каждые 2 месяца); возможен выпуск до 8 номеров в год.

За время выхода журнала произошел ряд существенных изменений в его работе.

Журнал входит в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, в которых публикуются результаты научных исследований, в т.ч. диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Кроме того, журнал представлен в Российском индексе научного цитирования и международной библиографической системе Index Copernicus. Важным моментом является формирование Международного редакционного совета, в который уже вошли ведущие кардиологи из разных стран мира, в том числе из ближнего зарубежья.

В соответствии с достигнутой договоренностью с журналом JACC начата публикация переводных статей, посвященных важным вопросам практической кардиологии.

Журнал находится в открытом доступе на сайтах Научной Электронной Библиотеки и <http://www.rpcardio.ru>.

Журнал приобрел широкую популярность в научном и врачебном сообществе, в том числе в ближнем и дальнем зарубежье.

В связи с этим возникла необходимость в повышении качества представляемых для публикации работ, потребовавшая совершенствования Правил для авторов. Разработка Правил для авторов — процесс вы-

явления, формулирования, анализа, документирования и верификации Правил, подлежащих выполнению при подаче рукописей в печать. В течение последнего года активно велась подготовка новых Правил с участием всех сотрудников редакции и членов редколлегии.

В основу разработки новых Правил легли руководящие принципы, изложенные Международным Комитетом Редакторов Медицинских Журналов (International Committee of Medical Journal Editors — ICMJE) в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций» (опубликованы в №№ 1-2 за 2010 г.), а также разработанные группой ученых и редакторов «Единые стандарты представления результатов испытаний» (Consolidated Standards of Reporting Trials—CONSORT), опубликованные в №№ 4-6 за 2010 г. и в № 1 за 2011 г. Все материалы доступны на сайте журнала: <http://www.rpcardio.ru> (раздел «Авторам»).

Основные изменения в Правилах коснулись процесса подготовки рукописи для подачи в печать, т.е. повышения их качества:

- структурной организации рукописи;
- особенностей представления результатов неконтролируемых исследований;
- соблюдения этических аспектов;
- содержания рукописи;
- формирования списка литературы (с целью повышения индекса цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок).

Несмотря на довольно большой объем изменений, новые Правила не направлены на затруднение работы авторов, т.е. они не стали более жесткими. Правила стали структурированными и более четко сформулированными. Основная цель Правил — помочь авторам правильно описать и представить результаты своих работ широкому кругу читателей как из России, так и за ее пределами.

Обновленные Правила публикации авторских материалов размещены на стр. 122-126 данного номера и на сайте журнала: <http://www.rpcardio.ru> (раздел "Авторам").

Сведения об авторе:

Лишута Алексей Сергеевич — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова

INFLUENCE OF CHRONOTHERAPY WITH DIFFERENT ANTIHYPERTENSIVE DRUGS ON CIRCADIAN BLOOD PRESSURE PATTERN

V.M. Gorbunov*, E.Yu. Fedorova, A.D. Deev, O.Yu. Isaikina, V.G. Belolipetskaya, E.A. Zhabina

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

Influence of chronotherapy with different antihypertensive drugs on circadian blood pressure pattern

V.M. Gorbunov*, E.Yu. Fedorova, A.D. Deev, O.Yu. Isaikina, V.G. Belolipetskaya, E.A. Zhabina
State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To determine the value of different blood pressure (BP) measurement methods for arterial hypertension (HT) chronotherapy efficacy assessment.

Material and methods. Two similar open, randomized, cross-over studies (morning vs evening intake) were carried out. Duration of the initial wash-out period was 2 weeks; duration of both treatment courses – 3 weeks; the interval between courses – 1 week. Only patients with stable HT (mean day-time BP > 135/85 mm Hg) were included. Ambulatory BP monitoring (ABPM) was carried out prior to treatment and at the end of both treatment courses. The patients performed home BP monitoring (HBPM) throughout the study. Pharmacokinetics of verapamil (n=14, mean daily dose – 240.0±16.3 mg) was studied to assess compliance with verapamil therapy. In ramipril trial (n=30) its mean daily dose was 8.9±0.7 mg. The following main ABPM variables were analyzed: ABPM means and variability, maximal and minimal values, nocturnal BP fall, parameters of Fourier transformation and smoothness index. The morning and evening BP means and morning BP surge (morning – evening BP) were assessed by HBPM. Student's t-value and Mahalanobis distance were used to evaluate individual value of each variable ("morning" vs "evening" effect). This analysis was first done separately for each trial. After that, combined data were analyzed.

Results. Overall antihypertensive effect was more intense with morning ramipril (p<0.05) intake and evening verapamil intake. The t-values ranged 2.2-2.3 for nocturnal BP fall; 2.0-2.1 for night-time BP variability; 3.8-4.3 for morning BP surge. The t-values of office and 24-hour BP were low (0.2-1.7).

Conclusion. Morning BP surge based on HBPM is a good instrument for chronotherapy effect assessment. Evening administration of antihypertensive drugs causes nocturnal BP fall shift towards "dipper" status.

Key words: arterial hypertension, chronotherapy, ambulatory blood pressure monitoring, home blood pressure monitoring, Fourier transformation.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):6-18

Влияние хронотерапии различными антигипертензивными препаратами на суточный профиль артериального давления

В.М. Горбунов*, Е.Ю. Федорова, А.Д. Деев, О.Ю. Исаикина, В.Г. Белолипецкая, Е.А. Жабина
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский переулок, 10

Цель. Определить информативность различных методов измерения артериального давления (АД) в оценке эффективности хронотерапии артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. Были проведены два однотипных открытых рандомизированных перекрестных исследования (сравнение эффектов утреннего и вечернего назначения). Продолжительность начального периода отмены препаратов составляла 2 нед; обоих курсов лечения – 3 нед; контрольного периода между курсами – 1 нед. Включали только больных стабильной АГ (среднее дневное АД > 135/85 мм рт.ст.). Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли до лечения и в конце каждого из курсов лечения. В течение всего срока наблюдения пациенты выполняли самоконтроль АД (СКАД). В исследовании верапамила (n=11, средняя доза – 240,0±16,3 мг) проводили оценку приверженности лечению с помощью изучения фармакокинетики препарата. В исследовании рамиприла (n=24) средняя доза составила 8,9±0,7 мг. Анализировали следующие основные показатели СМАД: средние значения и вариабельность, максимумы, минимумы, степень ночного снижения (СНС) АД, параметры анализа Фурье, индекс сглаживания. Средние утренние и вечерние уровни и величину утреннего подъема (ВУП) АД оценивали на основании СКАД. Индивидуальную информативность («утро» vs «вечер») каждого показателя оценивали с помощью расстояния Махаланобиса и t-критерия Стьюдента. Анализ вначале был проведен отдельно для каждого исследования. Затем был проведен объединенный анализ.

Результаты. Общий антигипертензивный эффект был предпочтительнее при утреннем назначении рамиприла (p<0,05) и вечернем назначении верапамила. Значения t-критерия составили 2,2-2,3 для СНС АД, 2,0-2,1 для ночной вариабельности АД, 3,8-4,3 для ВУП АД. Отмечены низкие величины t-критерия для 24-часового и офисного АД (0,2-1,7).

Заключение. Расчет ВУП на основании СКАД является высокоинформативным методом оценки эффективности хронотерапии АГ. Характерным результатом вечернего назначения антигипертензивных препаратов является сдвиг СНС АД в сторону состояния «диппер».

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хронотерапия, суточное мониторирование артериального давления, самоконтроль артериального давления, анализ Фурье.

РФК 2011;7(1):6-18

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

Today chronotherapy of arterial hypertension (HT), i.e. search of optimal time-schemes for antihypertensive drugs (AHD) administration considering circadian rhythms, becomes more popular. Some facts prove that nontraditional therapy (especially night AHD intake) increases efficacy of drugs compared with traditional therapy (morning intake) [1]. The ongoing study MAPEC [2] discloses direct relation between cardiovascular mortality and a type of the circadian blood pressure (BP) pattern during treatment.

В настоящее время все большее внимание привлекает метод хронотерапии артериальной гипертензии (АГ) – поиск оптимальных временных схем приема антигипертензивных препаратов (АГП) с учетом суточных ритмов организма и его чувствительности к терапевтическим воздействиям. Имеются доказательства того, что нетрадиционное назначение АГП, особенно на ночь, может быть более эффективным по сравнению с их традиционным (утренним) приемом [1]. Согласно данным

Author information:

Vladimir M. Gorbunov – Ph.D., MD, Head of Laboratory of Ambulatory Diagnostic Methods Application in Prevention of Chronic Non-infectious Diseases, State Research Center for Preventive Medicine

Elena Yu. Fedorova – Ph.D., MD, Researcher of the same Laboratory

Alexander D. Deev – Ph.D., Head of Laboratory of Biostatistics, State Research Center for Preventive Medicine

Olesya Yu. Isaikina – Ph.D., MD, Researcher of Laboratory of Ambulatory Diagnostic Methods Application in Prevention of Chronic Non-infectious Diseases, State Research Center for Preventive Medicine

Vera G. Belolipetskaya – Ph.D., Head of Laboratory of Pharmacokinetics, State Research Center for Preventive Medicine

Elena A. Zhabina – Junior Researcher of the same Laboratory

Сведения об авторах:

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

Федорова Елена Юрьевна – к.м.н., н.с. той же лаборатории

Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., заведующий лабораторией биostatистики ГНИЦ ПФ

Исаикина Олеся Юрьевна – к.м.н., н.с. лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Белолипецкая Вера Геннадьевна – к.б.н., руководитель лаборатории фармакокинетики ГНИЦ ПМ

Жабина Елена Александровна – м.н.с. той же лаборатории

However the problem of implementation of this approach in HT treatment is still unsolved. Data about how different time of AHD intake (in particular, calcium channel blockers (CCB)) influences circadian BP pattern are contradictory. Principles of data analysis of the ambulatory BP monitoring (ABPM) developed in detail at present, and its ability to assess the efficacy of antihypertensive therapy is well known. There are no systematized data about real value of different indices of ABPM in HT chronotherapy. Home BP monitoring (HBPM) is more available and thus perspective. It is very difficult to control patients' compliance with the prescribed treatment time-schemes, which is another serious problem. Pharmacokinetics study (PKS) could be rather informative in this case, however, we are not aware of any works where PKS and ABPM were conducted simultaneously.

The aim of the study to evaluate informativity of different blood pressure (BP) measurement methods for HT chronotherapy efficacy assessment.

Material and methods

One-type open comparative randomized crossover studies of two AHD (prolonged form of verapamil and ramipril) were conducted. In the first study pharmacokinetics curves were estimated to control patients' compliance with a prescribed mode of AHD intake. These data were published earlier [3].

Inclusion criteria:

- age of patients – 31-80 years;
- grade 1-2 HT;
- stable form of HT verified by ABPM (average daytime values of systolic BP (sBP) ≥ 135 mm Hg and/or of diastolic BP (dBP) ≥ 85 mm Hg);
- informed consent of a patient.

Exclusion criteria:

- grade 3 HT;
- contraindications to studied drugs;
- low treatment compliance; a day regime which does not allow to analyze properly the circadian BP pattern;
- secondary HT;
- severe heart rate disorders;
- concomitant diseases which require permanent medical therapy.

Study protocol

Patients included into the first study received verapamil (Isoptin SR, Abbott), and patients included into the second one – ramipril (Hartil, Egis). PKS was only conducted for verapamil. AHD were canceled two weeks before inclusion into the study. After that baseline ABPM was carried out. A patient was included into the study based on ABPM results. The study consisted of two 3-week periods of monotherapy and a 7-day "control" period between these two treatment courses. Each patient was randomly assigned to receive verapamil (120-240 mg/day) either in the morn-

prolonging of the present time of investigation MAPEC [2], there is a direct connection between mortality from cardiovascular complications (CCO) and type of daily curve of arterial pressure (AD) on the background of treatment.

However at the present time many unresolved problems, connected with use of this approach in treatment of AH. Data on influence on daily profile of AD of appointment in different time of day of a series of AHD (in particular antagonists of calcium (AK)) are contradictory. At the present time in detail are worked out principles of analysis of data of daily monitoring of arterial pressure (CMA), well known are possibilities of the method in evaluation of effectiveness of antihypertensive therapy. However there are no systematized data on objective value of different indicators of CMA in chronotherapy of AH. Attracts attention also use of more accessible method of self-control of AD (SKAD). A serious problem is also control of adherence of patients to prescribed chronotherapeutic schemes of treatment. Very informative in this respect could be pharmacokinetic study (FKI). However we are not aware of any works, in which FKI and CMA were conducted simultaneously.

The aim of the study – to determine informativity of different methods of measurement of AD in evaluation of effectiveness of chronotherapy of AH.

Material and methods

Характеристика материала. Проведены однотипные открытые сравнительные рандомизированные перекрестные исследования двух АГП: пролонгированной формы верапамила и рамиприла. В первом из исследований соблюдение больными предписанного режима приема АГП контролировалось изучением фармакокинетических кривых. Эти данные опубликованы нами ранее [3].

Критерии включения:

- возраст больных 31-80 лет;
 - АГ 1-2 степени;
 - стабильный характер АГ, верифицированный с помощью СМАД (усредненные дневные величины систолического АД (САД) ≥ 135 мм рт.ст. и /или диастолического АД (ДАД) ≥ 85 мм рт.ст.);
 - наличие информированного согласия пациента.
- Критерии исключения:

- АГ 3 степени;
- противопоказания к приему изучаемых препаратов;
- низкая приверженность лечению; режим дня, затрудняющий анализ суточного профиля АД;
- симптоматическая АГ;
- серьезные нарушения сердечного ритма;
- сопутствующие заболевания, требующие посто-

ing or in the evening. If antihypertensive effect was insufficient (office BP $\geq 140/90$ mm Hg) after 10 days of treatment AHD dose was increased up to 240-360 mg/day. At the end of the first treatment course 24-hour ABPM and PKS were carried out simultaneously in hospital [3]. After PKS prescribed treatment was abolished for 7 days; then each patient received verapamil at different time of the day compared with the first course (morning $\leftrightarrow$ evening). Three weeks later ABPM and PKS were repeated. Throughout the study patients performed HBPM.

Design of ramipril study was similar, but without PKS. The initial dose of 2.5-5.0 mg was increased up to 10 mg if necessary.

Office BP was measured at each visit by a physician with a standard aneroid manometer with 2 mm Hg accuracy after 15-minute rest, sitting, three times with one-minute interval.

ABPM was fulfilled with portative system of BP measurement (models 90207 and 90217, Spacelabs Medical, USA) programmed to measure BP level every 15 minutes at daytime (7:00 – 23:00) and every 30 minutes at night-time (23:00 – 7:00). Every patient received three ABPMs, a detailed diary was kept during each of them, and it was used later to estimate BP circadian rhythm indices. During in-hospital ABPM patients were recommended to keep an activity similar to ambulatory conditions.

HBPM was carried out with automatic electronic tonometer (AND UA-767PC, JAPAN) which complied with international standards of accuracy and was provided with the memory function. BP was measured after 10-minute rest, sitting, three times with 1-2-minute interval in the morning (before breakfast) and in the evening (before going to bed) throughout the study.

Statistic analysis

First stage included preliminary analysis of ABPM and HBPM results. Initial ABPM and HBPM results were not edited. After that all results were put together.

Preliminary analysis. ABPM results were processed with SAS system [4] and with special statistic software packages ABPM-FIT and CV-SORT [5], which allowed to calculate circadian BP indices, to plot 24-hours curves and to apply some other functions.

The following groups of ABPM indices were estimated (about 500 characteristics):

- BP means and their analogs;
- BP circadian rhythm indices:
 - o Nocturnal BP fall (%) was calculated as: $(BP_d - BP_n)/BP_d \times 100\%$; day and night periods duration was determined on the basis of patient's diary;
 - o Amplitude and phase characteristics were analyzed by Fourier transformation. Special characteristics were estimated: 24- and 12-hour amplitudes and acrophases, and "percent of rhythm" index, which

янной медикаментозной терапии.

Протокол исследования

Пациенты, включенные в первое исследование, получали препарат верапамил (Изоптин СР, Abbott), участники второго исследования — рамиприл (Хартил, Egis). ФКИ выполнялось только при изучении верапамила. За 2 нед до включения пациентов в исследование отменялись АГП, после чего проводилось исходное СМАД. На основании полученных результатов делалось заключение о возможности включения пациента в исследование, которое состояло из двух 3-недельных периодов монотерапии и 7-дневного «контрольного» периода в промежутке между двумя курсами лечения. Сначала каждому пациенту назначался верапамил в дозе 120-240 мг/сут. Время приема препарата (утром или вечером) устанавливалось методом случайных чисел. После 10 дней терапии при недостаточном антигипертензивном эффекте (клиническое АД (АДкл) $\geq 140/90$ мм рт.ст.) доза АГП увеличивалась до 240-360 мг/сут. В конце первого курса лечения в условиях стационара в течение суток одновременно выполнялись повторное СМАД и ФКИ [3]. После окончания ФКИ пациентам на 7 сут отменялась ранее назначенная терапия, после чего каждый пациент принимал верапамил в другое время (утром $\leftrightarrow$ вечером) по сравнению с первым курсом. Через 3 недели повторно проводились СМАД и ФКИ. На протяжении всего исследования пациенты проводили СКАД.

Схема исследования рамиприла была аналогичной, но без выполнения ФКИ. Исходная доза рамиприла 2,5-5 мг при необходимости увеличивалась до 10 мг.

Клиническое АД (АДкл) измеряли стандартным aneroidным сфигмоманометром с точностью до 2 мм рт.ст. в положении сидя после 15 мин отдыха 3 раза с интервалами 1 мин при каждом посещении врача.

СМАД осуществлялось с помощью портативной системы регистрации АД (модели 90207 и 90217, Spacelabs Medical, США), запрограммированной на измерение уровня АД в дневное время (7:00-23:00) каждые 15 мин, в ночное время (23:00-7:00) каждые 30 мин. У всех пациентов были выполнены 3 СМАД, во время которых больные вели подробный дневник, использовавшийся при анализе характеристик суточного ритма АД. Во время проведения СМАД в стационаре пациентам был рекомендован режим активности, максимально приближенный к амбулаторному.

СКАД выполнялся с помощью соответствующего международным стандартам точности автоматического электронного тонометра (AND UA-767PC, JAPAN), снабженного функцией памяти. АД измерялось после 10 мин отдыха 3 раза в положении сидя на рабочей руке с 1-2-минутными интервалами утром после пробуждения (до завтрака) и вечером перед сном в течение всего периода исследования.

explains how well Fourier fit describes the overall variation of data.

- Real maximal and minimal BP values and those predicted by the Fourier analysis and time of their emergence.
 - BP variability as standard deviation of mean values.
 - Index of homogeneity of antihypertensive effect - «smoothness index» (SI) – was determined as a reciprocal of hourly drug effects variations coefficient [6].
- HBPM indices:
- mean values in the morning and in the evening;
 - relative “24-hour value” of the same indices (half-sum of average morning and evening indices);
 - relative morning BP surge – the difference between morning and evening HBPM indices.

Compilation of the results. Standard statistic methods were applied: calculation of mean values, and standard errors ($M \pm m$). Significance of differences was determined by Student's t-test (two-tailed and paired). Dispersion-covariance analysis was performed using PROC GLM, PROC LOGISTIC and MIXED procedures.

We also used special method “Mahalanobis distance” [7] to evaluate possibility to distinguish two data classes by different BP indices (in this context – effects of the morning vs evening AHD intake). Variables were ranged according to t-values.

Results

Results of verapamil study

The mean age of 26 patients included into the study was 58.7 ± 2.2 years. Eleven patients completed the study (4 men and 7 women; the mean age 60.0 ± 1.9 years). Reasons for exclusion ($n=15$) were: patients withdrawal ($n=4$), side effects of the drug ($n=6$); insufficient antihypertensive effect of monotherapy ($n=4$); impossibility of PKS ($n=1$).

The baseline dose of verapamil was 207.3 ± 17.0 mg/day, at the end of the study – 240.0 ± 16.3 mg/day. Initial ambulatory BP levels did not distinguish significantly between groups of patients, who started verapamil intake in the morning or in the evening.

Significant antihypertensive effect was only achieved with evening administration of the drug (Table 1). Office BP assessment did not show any differences in efficacy of different modes of verapamil administration. Only HBPM results revealed significant differences in antihypertensive effect – decrease in morning BP was more potent with evening administration of the drug. Verapamil demonstrated significant negative chronotropic effect which was more intense with morning administration. Both regimes of verapamil intake did not influence significantly the circadian BP rhythm (Table 2, Fig. 1). Significant shift of 12-hour BP acrophases to later time with evening drug administration was the exclusion. Antihypertensive treatment with verapamil modified some additional ABPM indices (Table 2).

Статистический анализ

На первом этапе был выполнен предварительный анализ результатов СМАД и СКАД. Оригинальные данные СМАД и СКАД не редактировались. На втором этапе проводилось обобщение результатов.

Предварительный анализ результатов. Для предварительного анализа результатов СМАД наряду с системой SAS [4] использовались специальные статистические пакеты ABPM-FIT и CV-SORT [5], обеспечивающие вычисление характеристик суточного профиля АД и ряд других функций, в том числе построение 24-часовых кривых.

Изучались следующие группы показателей СМАД (около 500 характеристик):

- усредненные показатели АД и их аналоги;
 - показатели суточного ритма АД:
 - о степень ночного снижения (CHC) АД (%) вычисляли по формуле: $((AD_n - AD_{дн}) / AD_{дн}) \times 100\%$;
 - продолжительность дневного и ночного периодов определяли на основании дневника пациента;
 - о анализ амплитудных и фазных характеристик проводили с помощью метода Фурье. Оценивались специальные характеристики: 24- и 12-часовые амплитуды и акрофазы, а также показатель «процент ритма», показывающий, насколько хорошо модель анализа Фурье описывает вариабельность данных;
 - фактические и предсказанные с помощью анализа Фурье максимальные и минимальные значения АД и время их возникновения;
 - вариабельность АД как стандартное отклонение от средних величин;
 - показатель равномерности антигипертензивного эффекта – индекс сглаживания (ИС; «smoothness index») определяли как величину, обратную коэффициенту вариации почасовых эффектов препарата [6].
- Показатели СКАД:
- средние показатели для утреннего и вечернего периодов;
 - условное «24-часовое значение» для тех же показателей (полусумма усредненных утренних и вечерних показателей);
 - условная величина утреннего подъема АД (ВУП) – разность усредненных утренних и вечерних показателей СКАД.

Обобщение результатов. Применялись стандартные статистические методы: вычисление средних, стандартных ошибок ($M \pm m$), достоверность различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента (двухвыборочного и парного). Проводился дисперсионно-ковариационный анализ с использованием процедур PROC GLM, PROC LOGISTIC и MIXED.

Table 1. / Таблица 1. Influence of verapamil on office BP, ABPM and HBPM indices after morning and evening drug administration (M±m) / Влияние верапамила на показатели АДкл, СМАД и СКАД при утреннем и вечернем назначении препарата (M±m)

Indices/ Показатели	Baseline/ Исходно	Morning/ Утро	Evening/ Вечер
Office BP results / По результатам измерения АДкл			
sBP, mm Hg/САД, мм рт.ст.	147.8±2.3	140.0±4.1	135.9±4.1*
dBp, mm Hg/ДАД, мм рт.ст.	91.9±1.2	84.9±2.2	85.7±2.1*
HR, beats per min/ ЧСС, уд/мин	73.5±1.1	70.5±1.9	70.4±2.0
ABPM results / По результатам СМАД			
sBP ₂₄ , mm Hg/ САД ₂₄ , мм рт.ст.	135.5±2.4	130.2±2.6	126.1±2.6*
dBp ₂₄ , mm Hg/ ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	81.6±1.6	77.3±1.7	75.0±1.6**
sBPd, mm Hg/САДд, мм рт.ст.	142.4±1.9	137.6±2.1	133.8±1.9**
dBpd, mm Hg/ДАДд, мм рт.ст.	88.5±1.8	84.3±1.9	81.2±1.8**
sBPn, mm Hg/САДн, мм рт.ст.	132.0±3.5	126.5±3.3	122.3±3.1*
dBpn, mm Hg/ДАДн, мм рт.ст.	78.1±1.9	73.9±2.1	71.8±1.9*
HR ₂₄ , beats per min/ ЧСС ₂₄ , уд/мин	73.5±1.0	67.1±1.1***	70.5±1.0†
HRn, beats per min/ ЧССн уд/мин	68.5±1.1	63.1±1.2**	67.1±1.1†
SI sBP/dBP / ИС САД/ДАД	–	0.48±0.12**/ 0.50±0.10***	0.67±0.10***/ 0.67±0.09***
HBPM results / По результатам СКАД			
sBPm, mm Hg/ САДy, мм рт.ст.	146.1±1.5	144.6±1.2	139.7±1.6***†
dBpm, mm Hg/ ДАДy, мм рт.ст.	90.0±0.9	88.3±0.8*	85.7±1.0***†
MBP, mm Hg/ АДср.у, мм рт.ст.	108.4±1.0	106.7±0.8*	103.4±1.1***†
HR ₂₄ , beats per min/ ЧСС ₂₄ , уд/мин	74.6±1.0	73.2±0.8	76.6±1.0†
HR _e , beats per min/ ЧССв, уд/мин	75.6±1.1	73.7±0.9**	79.0±1.1††
Morning sBP surge, mm Hg/ ВУП САД, мм рт.ст.	2.6±1.8	2.1±1.4*	-4.5±1.9***†
Morning dBP surge, mm Hg/ ВУП ДАД, мм рт.ст.	2.2±1.2	3.2±0.9	-0.9±1.3†
Morning BPm surge, mm Hg/ ВУП АДср, мм рт.ст.	2.3±1.3	2.8±1.0	-2.1±1.3***†
Hereinafter: 24 – 24 hours; e – evening; d – day; n – night; m – morning; MBP – mean BP / Здесь и далее: 24 – сутки, в – вечерний период; д – дневной период; н – ночной период; у – утренний период; АДср – среднее АД			
*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 – significance relative to the initial index / достоверность относительно исходного показателя			
†p<0.05; ††p<0.01; †††p<0.001 – significance of differences relative to the analogical value with morning drug administration / достоверность различий относительно аналогичного значения при утреннем приеме препарата			
SI – smoothness index / ИС – индекс сглаживания			

Использовался также специальный метод анализа – «расстояние Махаланобиса» [7] – оценка возможности на основании тех или иных показателей различать два класса данных (в данном случае эффекты утреннего и вечернего приема АГП). Признаки были ранжированы на основании t-критерия.

Результаты

Результаты исследования верапамила

Средний возраст 26 пациентов, включенных в исследование, составил 58,7±2,2 лет. Исследование закончили 11 пациентов (4 мужчин и 7 женщин; средний возраст 60,0±1,9 лет). Причины исключения из исследования (n=15): отказ от выполнения протокола (n=4); побочные эффекты препарата (n=6); недостаточный антигипертензивный эффект монотерапии (n=4); невозможность выполнения ФКИ (n=1).

Исходная доза верапамила составила 207,3±17,0 мг/сут, в конце исследования – 240,0±16,3 мг/сут. Группы пациентов, начавших прием верапамила утром и вечером, достоверно не отличались по уровню исходного амбулаторного АД.

Достоверный антигипертензивный эффект был достигнут только при вечернем назначении препарата (табл. 1). При анализе АДкл не было выявлено различий эффективности разных режимов назначения верапамила. Достоверные различия антигипертензивного эффекта были зарегистрированы только по результатам СКАД; при вечернем приеме снижение утреннего АД было более выраженным. Верапамил оказывал достоверный отрицательный хронотропный эффект, более выраженный при утреннем назначении. Два режима приема верапамила не оказывали существенного влияния на суточный ритм АД (табл. 2, рис. 1). Исключение составляет достоверный сдвиг 12-часовых акрофаз АД на более позднее время при вечернем назначении препарата. Антигипертензивная терапия верапамилем вызывала изменения некоторых дополнительных показателей СМАД (табл. 2). Наиболее выраженной оказалась динамика ночных максимумов АД: при вечернем назначении препарата их величина снижалась на 13–14 мм рт.ст. Вечерний прием верапамила приводил к достоверному снижению вариабельности АД в ночное время.

Прием верапамила при разных временных режимах у обследованных пациентов не вызывал клинических проявлений гипотонии. При утреннем назначении побочные эффекты отмечены в 5 случаях: запоры (n=3), головная боль (n=2). При вечернем приеме в одном случае отмечено развитие бронхообструктивного синдрома.

Результаты исследования рамиприла

Средний возраст 32 пациентов, включенных в исследование, составил 57,3±2,0 лет. Исследование

Table 2. / Таблица 2. Influence of verapamil on the circadian BP pattern indices and some other ABPM indices (M±m) / Влияние верапамила на показатели суточного ритма АД и некоторые другие показатели СМАД (M±m)

Indices/ Показатели	Baseline/ Исходно	Morning/ Утро	Evening/ Вечер
BP circadian rhythm indices / Показатели суточного ритма АД			
Nocturnal sBP fall, %/ СНС САД, %	7.1±1.9	7.8±2.1	8.5±1.9
Nocturnal dBP fall, %/ СНС ДАД, %	11.8±2.2	12.3±2.4	11.9±2.2
Nocturnal MBP fall, %/ СНС АДср., %	9.7±2.0	10.0±2.2	10.2±2.0
Nocturnal HR fall, %/ СНС ЧСС, %	17.1±1.5	15.8±1.7	12.9±1.5
percent of rhythm MBP / процент ритма АДср., %	51.5±2.2	47.7±4.2	50.5±6.0
Acr sBP12, h / Acr САД12, ч	8.6±0.2	9.1±0.4	10.4±0.4***†
Acr dBP12, h / Acr ДАД12, ч	9.0±0.2	9.4±0.3	10.2±0.3***†
Acr MBP12, h / Acr АДср.12, ч	8.7±0.2	9.1±0.4	10.2±0.4***†
Acr HR24 (h) / Acr ЧСС24, ч	14.9±0.4	13.7±0.7	17.9±0.6***††
Other indices / Другие показатели:			
max sBPn, mm Hg/ max САДн, мм рт.ст.	149.3±2.7	144.8±2.9	136.4±2.7*†
max MBP, mm Hg/ max АДср.н, мм рт.ст.	114.7±2.2	108.4±2.4	100.2±2.2***†
Var sBPn, mm Hg/ ВАР САДн, мм рт.ст.	10.4±0.7	11.0±0.7	8.4±0.7*†
Var MBP, mm Hg/ ВАР АДср.н, мм рт.ст.	9.8±0.6	9.5±0.7**	6.7±0.6††
Acr12(24) – 12(24)-hour acrophases, max – BP maximums, Var – BP variability/ Acr12(24) – 12(24)-часовые акрофазы, max – фактические максимумы значения АД, ВАР – вариабельность АД			
*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 – significance relative to the initial index / достоверность относительно исходного показателя			
†p<0.05; ††p<0.01; †††p<0.001 – significance of differences relative to the analogical value with morning drug administration / достоверность различий относительно аналогичного значения при утреннем приеме препарата			

Dynamics of night-time BP peaks was the most intense: their value decreased by 13–14 mm Hg with evening administration. BP nocturnal variability decreased significantly with evening verapamil intake.

Different time modes of verapamil intake did not cause hypotension in examined patients. Side effects were registered in 5 cases with morning administration – constipation (n=3) and headache (n=2). Broncho-obstructive syndrome was registered in one case with evening administration.

Results of ramipril study

The mean age of 32 patients included into the study was 57.3±2.0 years. Twenty four patients completed the study (11 men and 13 women; the mean age 59.2±2.3 years).

закончили 24 пациента (11 мужчин и 13 женщин; средний возраст 59,2±2,3 лет). Причины исключения из исследования (n=8): отказ от дальнейшего участия в исследовании (n=3); недостаточный антигипертензивный эффект монотерапии рамиприлом (n=3); побочные эффекты (n=2).

Группы пациентов, начавших прием рамиприла утром или вечером, достоверно не отличались по уровню исходного амбулаторного АД.

Исходная доза рамиприла составила 6,0±0,4 мг/сут, к концу исследования – 8,9±0,7 мг/сут.

Прием рамиприла в утреннее и вечернее время вызывал достоверный антигипертензивный эффект и нормализацию средних величин АД по результатам АД_{кл}, СМАД и СКАД (табл. 3). При анализе АД_{кл} не было выявлено значимых различий в антигипертензивном эффекте при разных временных режимах назначения рамиприла. По результатам СМАД, утренний прием рамиприла приводил к более выраженному снижению среднесуточных уровней АД (достоверные различия с вечерним приемом препарата были получены только при усреднении показателей на основе анализа Фурье (табл. 3)).

Изменения суточного ритма АД при утреннем и вечернем назначении рамиприла значительно отличались (табл. 4, рис. 2). Вечерний прием препарата приводил к достоверному увеличению СНС и 24-часовых амплитуд АД. При утреннем приеме выявлено достоверное снижение величины предсказанных и фактических максимумов АД (табл. 4).

При обоих режимах приема препарата не отмечено клинических проявлений гипотонии. При назначении рамиприла отмечено два случая побочных эффектов: крапивница (при вечернем приеме), сухой кашель (при утреннем назначении).

Информативность показателей амбулаторных методов измерения АД

Для определения возможностей СКАД и СМАД при оценке эффективности хронотерапии АГ изучалась информативность всех рассматривавшихся в работе показателей амбулаторных методов измерения АД в исследовании каждого препарата.

Затем был проведен объединенный анализ с учетом результатов лечения обоими АГП. Под информативностью признаков понимали возможность различить 2 класса данных – эффекты утреннего и вечернего назначения препаратов. Чем выше значение t-критерия, тем больше информативность признака. Достоверные значения t-критерия превышают 1,96.

Сравнительно низкая информативность АД_{кл} и усредненных показателей СМАД (в том числе рассчитанных на основании анализа Фурье) свидетельствует о примерно равной антигипертензивной эффективности утренней и вечерней схем назначения пре-

Fig.1 Influence of verapamil on the circadian BP pattern / Рис. 1. Влияние верапамила на суточный профиль АД
i – initially, m – morning intake, e – evening intake / исх – исходно, у – утренний прием, в – вечерний прием

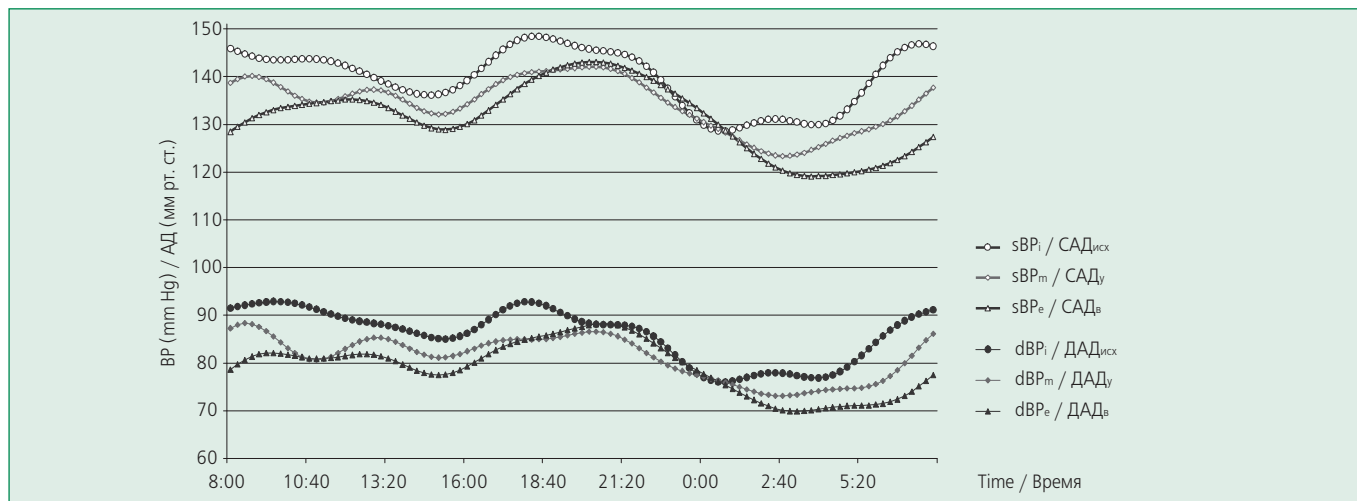
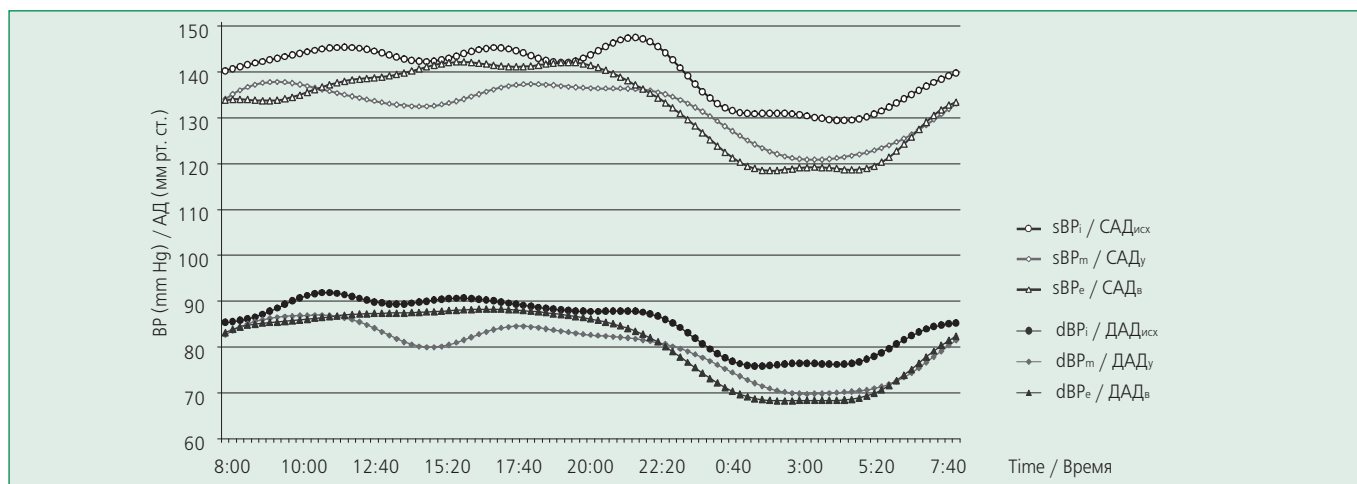


Fig.2 Influence of ramipril on the circadian BP pattern / Рис. 2. Влияние рамиприла на суточный профиль АД
i – initially, m – morning intake, e – evening intake / исх – исходно, у – утренний прием, в – вечерний прием



Reasons for exclusion (n=8) were: refusal of further participation in the study (n=3), insufficient antihypertensive effect of monotherapy (n=3), side effects (n=2).

Baseline ambulatory BP did not distinguish significantly between groups of patients, who started ramipril intake in the morning or in the evening.

The baseline dose of ramipril was 6.0 ± 0.4 mg/day, and that at the end of the study – 8.9 ± 0.7 mg/day. Office BP, ABPM and HBPM results showed that administration of ramipril both in the morning and in the evening resulted in significant antihypertensive effect and normalization of mean BP values (Table 3). Office BP assessment showed that different time-regimes of ramipril intake caused similar antihypertensive effect. ABPM results showed that average daily BP levels decreased more considerably with morning administration of ramipril (only averaging of indices using Fourier transformation allowed to reveal significant differences between morning and evening administration of the drug) (Table 3).

The changes of circadian BP patterns distinguished significantly with morning and evening ramipril intake

паратов. Высокой информативностью характеризуются некоторые показатели суточного ритма (ЧНС АД, 24-часовые амплитуды АД) и дополнительные показатели (время наступления фактических минимумов АД). Отмечена высокая информативность ВУП АД, рассчитанной на основании СКАД.

Обсуждение

Существуют два основных подхода к хронотерапии АГ [8]. В первом случае, «основываясь на круглосуточном определении АД, устанавливают его циркадианный профиль и оптимальное время приема лекарств. Их назначают с учетом времени пиков АД и фармакокинетики используемых средств таким образом, чтобы максимальный антигипертензивный эффект приходился на периоды суток с наибольшими цифрами АД». Во втором случае «определяют хроночувствительность к антигипертензивному препарату, назначая его в разное время суток». Реализация первого из этих подходов связана с существенными трудностями. По мнению авторов моно-

Table 3. / Таблица 3. Influence of ramipril on office BP, ABPM and HBPM indices after morning and evening drug administration ($M \pm m$) / Влияние рамиприла на показатели АДкл, СМАД и СКАД при утреннем и вечернем назначении препарата ($M \pm m$)

Indices / Показатели	Baseline / Исходно	Morning / Утро	Evening / Вечер
Office BP results / По результатам измерения АДкл			
sBP, mm Hg / САД, мм рт.ст.	144.9 $\pm$ 1.7	135.5 $\pm$ 2.1***	131.0 $\pm$ 2.1***
dBP, mm Hg / ДАД, мм рт.ст.	93.6 $\pm$ 1.0	86.1 $\pm$ 1.3***	84.2 $\pm$ 1.3***
HR, beats per min / ЧСС, уд/мин	73.2 $\pm$ 1.0	71.5 $\pm$ 1.2	70.4 $\pm$ 1.2
ABPM results (averaging based on Fourier transformation) / По результатам СМАД (усреднение на основании анализа Фурье)			
sBP ₂₄ , mm Hg / САД ₂₄ , мм рт.ст.	139.3 $\pm$ 1.4	129.5 $\pm$ 1.7***	131.8 $\pm$ 1.7**
dBP ₂₄ , mm Hg / ДАД ₂₄ , мм рт.ст.	85.7 $\pm$ 1.0	80.2 $\pm$ 1.2***	81.5 $\pm$ 1.2**
MBP ₂₄ , mm Hg / АД _{ср.24} , мм рт.ст.	104.7 $\pm$ 1.1	97.8 $\pm$ 4***	97.8 $\pm$ 1.4**
sBP _d , mm Hg / САД _d , мм рт.ст.	143.3 $\pm$ 1.3	134.0 $\pm$ 1.6***	138.2 $\pm$ 1.7*†
dBP _d , mm Hg / ДАД _d , мм рт.ст.	90.1 $\pm$ 0.9	84.3 $\pm$ 1.1***	87.7 $\pm$ 1.2†
MBP _d , mm Hg / АД _{ср.д} , мм рт.ст.	108.8 $\pm$ 1.1	101.9 $\pm$ 1.3***	106.0 $\pm$ 1.4†
sBP _n , mm Hg / САД _n , мм рт.ст.	130.2 $\pm$ 1.8	120.7 $\pm$ 2.3**	118.8 $\pm$ 2.3***
dBP _n , mm Hg / ДАД _n , мм рт.ст.	76.9 $\pm$ 1.4	70.8 $\pm$ 1.0**	69.8 $\pm$ 1.7**
MBP _n , mm Hg / АД _{ср.н} , мм рт.ст.	96.1 $\pm$ 1.5	88.8 $\pm$ 1.0**	87.1 $\pm$ 2.0***
SI sBP/dBP / ИС САД/ДАД	–	0.67 $\pm$ 0.09*** / 0.57 $\pm$ 0.07***	0.54 $\pm$ 0.10*** / 0.41 $\pm$ 0.07***
HBPM results / По результатам СКАД			
Morning sBP surge, mm Hg / ВУП САД, мм рт.ст.	1.6 $\pm$ 1.4	1.1 $\pm$ 1.4	-3.4 $\pm$ 1.4*†
Morning dBP surge, mm Hg / ВУП ДАД, мм рт.ст.	3.6 $\pm$ 0.8	3.6 $\pm$ 0.8	0.5 $\pm$ 0.8*†
Morning MBP surge, mm Hg / ВУП АД _{ср.} , мм рт.ст.	2.9 $\pm$ 0.9	2.7 $\pm$ 0.9	-0.8 $\pm$ 0.9***†
SI – smoothness index / ИС – индекс сглаживания *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 – significance relative to the initial index / достоверность относительно исходного показателя †p<0.05; ††p<0.01; †††p<0.001 – significance of differences relative to the analogical value with morning drug administration / достоверность различий относительно аналогичного значения при утреннем приеме препарата			

(Table 4, Fig. 2). Evening intake of the drug led to significant increase in nocturnal BP fall and in 24-hour BP amplitude. Morning intake of the drug led to significant decrease in predicted and real BP peaks (Table 4).

Neither of the modes of drug administration caused any hypotension signs. Side effects such as urticaria (at the evening intake) and dry cough (at the morning intake) were registered in two cases.

Informativity of ambulatory BP measurement methods

The value of the examined indices of the BP monitoring methods was studied to estimate the value of HBPM and ABPM in HT chronotherapy efficacy assessment for each

Table 4. / Таблица 4. Influence of ramipril on the circadian BP pattern and some other BPDM indices ($M \pm m$) / Влияние рамиприла на суточный ритм АД и некоторые другие показатели по результатам СМАД ($M \pm m$)

Indices / Показатели	Baseline / Исходно	Morning / Утро	Evening / Вечер
Pattern indices / Показатели ритма			
Nocturnal sBP fall, % / СНС САД, %	8.4 $\pm$ 1.0	8.6 $\pm$ 1.0	12.6 $\pm$ 1.1***†
Nocturnal dBP fall, % / СНС ДАД, %	12.6 $\pm$ 1.2	13.5 $\pm$ 1.2	18.6 $\pm$ 1.3***††
Nocturnal MBP fall, % / СНС АД _{ср.} , %	10.1 $\pm$ 1.2	10.9 $\pm$ 1.2	15.6 $\pm$ 1.2***††
Percent of rhythm MBP, % / процент ритма АД _{ср.} , %	54.9 $\pm$ 2.1	51.4 $\pm$ 2.7	58.3 $\pm$ 2.7
Amp sBP ₁₂ , mm Hg / Amp САД ₁₂ , мм рт.ст.	11.1 $\pm$ 0.9	11.0 $\pm$ 1.0	15.4 $\pm$ 1.0***††
Amp dBP ₁₂ , mm Hg / Amp ДАД ₁₂ , мм рт.ст.	9.8 $\pm$ 0.6	9.9 $\pm$ 0.8	12.6 $\pm$ 0.8***†
Amp MBP ₁₂ , mm Hg / Amp АД _{ср.12} , мм рт.ст.	10.1 $\pm$ 0.7	10.3 $\pm$ 1.0	13.7 $\pm$ 0.9***††
Acr BPm ₁₂ , h / Acr АД _{ср.12} , ч	7.6 $\pm$ 0.6	8.7 $\pm$ 0.4	7.1 $\pm$ 0.5*†
Other indices / Другие показатели			
P MBP max ₂₄ , mm Hg / П max АД _{ср.24} , мм рт.ст.	119.2 $\pm$ 1.3	111.9 $\pm$ 1.6***	116.9 $\pm$ 1.6†
max MBP _d , mm Hg / max АД _{ср.д} , мм рт.ст.	133.6 $\pm$ 1.7	128.2 $\pm$ 1.7*	133.2 $\pm$ 1.8†
Var sBP ₂₄ , mm Hg / ВАР САД ₂₄ , мм рт.ст.	14.3 $\pm$ 0.6	14.9 $\pm$ 0.6	16.7 $\pm$ 0.6***†
Amp12 – 12-hour amplitude, Acr12 – 12-hour acrophase, P BP max – predicted BP maximum, max – maximal BP, Var – variability / Amp12 – 12-часовая амплитуда, Acr12 – 12-часовая акрофаза, П max – предсказанный максимум АД, max – фактический максимум АД, ВАР – вариативность *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 – significance relative to the initial index / достоверность относительно исходного показателя †p<0.05; ††p<0.01; †††p<0.001 – significance of differences relative to the analogical value with morning drug administration / достоверность различий относительно аналогичного значения при утреннем приеме препарата			

графики [8], причинами этого являются длительный период полувыведения некоторых АГП, продолжительный период подбора терапии, необходимость частых СМАД. Существенным ограничением данного методического подхода является и низкая воспроизводимость максимумов (пиков) АД, в том числе предсказанных [9], что не позволяет однозначно рекомендовать то или иное время приема АГП. Неудивительно, что на практике применяются в основном более простые методы хронотерапии АГ, и прежде всего назначение АГП вечером (на ночь), часто в сравнении с традиционным утренним приемом.

Наиболее изучены при хронотерапии АГ дигидропиридиновые АК. Однако данные об эффективности хронотерапии АК противоречивы [1]. Иллюстрацией может служить исследование клинидипина [10], в котором не удалось выявить различий в эффективности утреннего и вечернего назначений препарата. Оба режима приема в равной степени снижали дневное, ночное АД, а также ВУП АД.

Table 5./Таблица 5. The value of main indices of office BP, BPDM and HBPM (joint results of the two studies) / Информативность основных показателей АДкл, СМАД и СКАД (объединенные результаты двух исследований)

Indices / Показатели	t-value / t-критерий	p
Office BP / АДкл	0.82–1.70	NS/НД
ABPM data / По данным СМАД:		
sBP / САД	0.20–1.25	NS/НД
dBP / ДАД	0.26–1.28	NS/НД
Nocturnal BP fall / СНС АД	2.18–2.29	<0.05
Percent of BP rhythm / процент ритма АД	0.13–2.20	NS/НД – <0.05
Amp24	2.90–3.73	<0.01–0.001
Amp12	0.26–1.36	NS/НД
Acr12	0.72–1.15	NS/НД
Acr24	1.39–2.03	NS/НД – <0.05
Var BP / ВАР АД	0.32–2.07	NS/НД – <0.05
max BP / max АД	0.42–2.47	NS/НД – <0.05
T max BP / T max АД	0.60–2.53	NS/НД – <0.05
min BP / min АД	0.08–1.49	NS/НД
T min BP / T min АД	0.89–4.41	NS/НД – <0.001
HBPM data / По данным СКАД:		
sBP/САД	0.34–1.79	NS/НД
dBP/ДАД	0.75–2.06	NS/НД – <0.05
BPm/АДср.	0.61–2.06	NS/НД – <0.05
Morning BP surge	3.80–4.28	<0.001
NS – non significant, Amp12 (24) – 12(24)-hour amplitudes, Acr12(24) – 12(24)-hour acrophases, Var – BP variability, max – maximal BP, min – minimal BP, T – time of BP maximum (minimum) onset / НД – недостоверно, Amp12(24) – 12(24)-часовые амплитуды, Acr12(24) – 12(24)-часовые акрофазы, ВАР – вариабельность АД, max – максимум АД, min – минимум АД, T – время наступления максимума (минимума) АД		

drug. After that pooled analysis based on results of treatment with both drugs was carried out. Informativity was interpreted as possibility to discriminate two classes of data: effects of morning vs evening administration of drugs. The higher the t-value – the higher informativity of the index. T-values exceeding 1.96 were considered significant.

Relatively low informativity of office BP and of average ABPM indices (including those, calculated by Fourier transformation) confirms that antihypertensive efficacy of the morning and of the evening schemes of drugs administration was similar. Some indices of the circadian BP pattern (nocturnal BP fall, 24-hour BP amplitudes) and additional indices (time of occurrence of BP minimums) were highly valuable. Morning BP surge value based on HBPM data was also highly informative.

Discussion

There are two main approaches to the HT chronotherapy [8]. In the first case circadian BP pattern is determined based on 24-hour BP monitoring, and the optimal time of drugs intake is specified. Drugs are administered in such a way that maximal antihypertensive effect is reached when BP values are the highest. In the second case “chronosen-sibility” to an antihypertensive drug is determined by administering it at different time of the day. The first approach is rather difficult to apply. The reasons are: long half-life of

С другой стороны, результаты недавнего исследования нифедипина GITS у 180 больных [11] демонстрируют потенциальные плюсы ХТ АГ. Вечерний прием АГП вызывал достоверно более выраженное снижение 48-часового и ночного АД, а также более частое достижение целевого уровня АД. Утреннее назначение нифедипина GITS не оказывало влияния на дополнительные характеристики суточного профиля АД, в то время как при вечернем приеме достоверно уменьшилось число больных «нон-дипперов» (с 51 до 35%), а также уменьшилась ВУП АД. Наконец, вечерний прием препарата ассоциировался со значительно меньшей частотой побочных эффектов (отеки).

Особое место в хронотерапии занимает верапамил. Для этого создано несколько специальных форм АГП: COER (controlled-onset extended-release), CODAS (chronotherapeutic oral drug absorption system), а также изученный в нашей работе Изоптин СР. Показаны благоприятные фармакодинамические эффекты данных лекарственных форм при их назначении на ночь [12, 13]. В частности, прием верапамила-COER вызывал достоверное снижение АД как в утреннее, так и в вечернее время [13].

Однако в специальных перекрестных исследованиях не проводилось объективного сравнения эффективности ночного и традиционного утреннего назначения этих АГП.

some antihypertensive drugs, long period of therapy adjustment, and necessity of frequent ABPM [8]. Low reproducibility of BP peaks, including predicted ones, is another serious limitation of this approach [9]. It does not allow to explicitly recommend the best time for drug intake. That is why more simple methods of HT chronotherapy are usually applied, especially evening AHD intake, frequently instead of traditional morning intake.

HT chronotherapy with dihydropyridine calcium channel blockers is the most studied. However data about its efficacy are controversial [1]. For example study of clinidipine [10] did not reveal any differences in efficacy of morning vs evening drug intake. Both modes equally reduced daytime BP, night-time BP, and morning BP surge.

On the other hand recent nifedipine GITS study in 180 patients demonstrated potential advantages of HT chronotherapy [11]. Evening AHD intake caused more significant decrease in 48-hour and nighttime BP and more frequent achievement of the target BP level. Morning administration of nifedipine GITS did not influence additional characteristics of the circadian BP pattern, at that evening drug intake significantly decreased amount of "non-dippers" (from 51 to 35%) and morning BP surge. Besides, evening drug intake was associated with significantly lower frequency of side effects (oedema).

Verapamil has a special place in HT chronotherapy. Several special forms of the drug were developed for that: COER (controlled-onset extended-release), CODAS (chronotherapeutic oral drug absorption system), and Isoptin SR, studied in our trial. These forms of drugs demonstrated a number of favorable pharmacodynamic effects when administered in the evening [12, 13]. In particular, verapamil-COER significantly decreased BP both in the morning and in the evening [13].

However no objective comparison of efficacy with evening vs traditional morning administration was conducted in special crossover studies. According to our data the two schemes of verapamil administration have different effect. Morning intake decreased heart rate while antihypertensive effect was more intense with evening intake (significant differences were registered by HBPM). Isoptin SR did not influence BP circadian rhythm characteristics even with evening administration. Significant decrease in BP level, especially in the night-time, is needed to increase nocturnal BP fall. Perhaps Isoptin SR treatment does not have this effect because of hepatic flow slowdown during night hours [14] and due to structural peculiarities of the specific drug.

On the contrary, modification of the circadian BP pattern, in particular significant nocturnal BP fall increase, is very typical for ACE inhibitors when administered in the evening. Such drugs as benazepril, enalapril, quinapril, trandolapril, and spirapril revealed this effect. At that, total antihypertensive effect can also be more intense with evening intake of ACE inhibitors, which is explained by more significant tissue ACE inhibition in this case [1]. In a recent rather large ramipril study

Согласно нашим данным, две схемы приема верапамила оказывают различное действие. При утреннем назначении отмечалось снижение ЧСС, а вечернее назначение оказывало достоверно более выраженный антигипертензивный эффект (примечательно, что достоверные различия были зафиксированы с помощью метода СКАД). Изоптин СР даже при вечернем приеме не оказывал влияния на характеристики суточного ритма АД. Как известно, для увеличения СНС АД необходимо выраженное снижение АД, преимущественно в ночное время. Отсутствие этого эффекта при лечении Изоптином СР объясняется, вероятно, как замедлением печеночного кровотока в ночные часы [14], так и структурными особенностями конкретного препарата.

Напротив, модификация суточного ритма АД и, в частности, значительное увеличение СНС АД при вечернем назначении АГП весьма характерно для ИАПФ. Данный эффект описан для бенazeприла, эналаприла, квинаприла, трандолаприла и спираприла. При этом вечерний прием ИАПФ может вызывать и более выраженный общий антигипертензивный эффект, что объясняют более сильным ингибированием тканевого АПФ в этом случае [1]. В недавнем сравнительно масштабном исследовании рамиприла [15] с участием 115 больных хронотерапия АГП изучалась с помощью 48-часового СМАД. Назначение АГП на ночь вызывало выраженный сдвиг СНС АД в сторону состояния «диппер», который ассоциировался также с более частым достижением целевого уровня амбулаторного АД (65% против 43%, $p=0,019$). В то же время, влияние обеих схем приема рамиприла на уровень АД в период бодрствования было примерно равноценным. В нашем исследовании мы наблюдали аналогичное влияние рамиприла на суточный ритм АД, при этом увеличение СНС АД при вечернем приеме АГП было подтверждено условно положительной динамикой других «ритмических» показателей (процент ритма, амплитуды и др.). В то же время, средний эффект утреннего приема рамиприла не уступал, а по некоторым параметрам (динамика среднего АД) даже достоверно превосходил эффект приема препарата на ночь. Эти результаты, как и результаты некоторых других исследований [16], свидетельствуют о том, что в настоящее время невозможно отдать предпочтение конкретной хронотерапевтической схеме приема ИАПФ при АГ.

В настоящей работе анализируются два исследования с существенно отличающимися результатами. Более выраженный антигипертензивный эффект был выявлен при вечернем назначении верапамила и утреннем назначении рамиприла. В своей более ранней работе мы однозначно оценили вечернее назначение конкретной лекарственной формы Изоптина СР как более целесообразное [3]. Хронотерапия рамиприлом модифицировала показатели суточного ритма АД: СНС, амплитуды, акрофазы. При вечернем назначении ве-

[15], which included 115 patients, 48-hour ABPM was used to study HT chronotherapy. Evening intake of the drug led to significant shift of nocturnal BP fall to the “dipper” status, which was also associated with more frequent target ambulatory BP level achievement (65% vs 43%, $p=0.019$). At the same time both schemes of ramipril administration had equal impact on the daytime BP level. Our study revealed similar influence of ramipril on the circadian BP pattern, at that nocturnal BP fall increase with evening AHD intake was verified by nominally positive dynamics of some other “rhythmic” indices (percent of rhythm, amplitude and others). At the same time mean effect of morning ramipril intake was not less than that of evening intake, and some parameters (dynamics of average BP level) were significantly better with morning administration. These results, together with results of other studies [16], prove that none of the chronotherapeutic schemes of ACE inhibitors administration can be preferable for HT therapy.

Two substudies with significantly different results are analyzed in this study. The evening administration of verapamil and morning administration of ramipril led to more significant antihypertensive effect. In our earlier work we considered evening prescription of Isoptin SR to be most efficient [3]. Chronotherapy with ramipril modified BP circadian rhythm indices: nocturnal BP fall, amplitudes, acrophases. Evening administration of verapamil led to lower negative chronotropic effect and to significant decrease in variability and peak values of nighttime BP.

It is interesting to search general trends for chronotherapy's influence on the circadian BP pattern. To do this we carried out special statistical analysis with certain limitations. Informativity of detailed analysis of ABPM results is significantly limited by indices interrelation phenomenon. This phenomenon in relation to the topic discussed by P. Palatini and G. Parati [17]. These authors rightly point out that idea of circadian BP pattern normalization collides with scientifically based requirement to achieve even antihypertensive effect throughout 24 hours. Unfortunately, we did not manage to select jointly valuable informative indices of ambulatory BP due to relatively low number of cases.

Performed analysis revealed low value of mean BP levels according to traditional measurements and ABPM (HBPM to a lesser degree) data. On one hand this indicates equal antihypertensive effect of morning and evening AHD administration, and on the other hand it testifies that all chronotherapeutic effect nuances can not be registered with traditional office BP measurements only. Mean values are the most important indices of ambulatory BP. That is why we should pay attention to small in absolute value but statistically significant differences in morning and evening AHD intake efficacy. It was shown that ischemic heart disease and cerebral stroke risk can significantly decrease even with small reduction in BP level [18, 19]. Thus, 5 mm Hg decrease in office BP reduces ischemic heart disease risk by 20-25% and

рапамила отмечались менее выраженный отрицательный хронотропный эффект, а также достоверное уменьшение вариабельности и максимумов ночного АД.

Заманчивым представляется поиск общих закономерностей влияния хронотерапии на суточный профиль АД. С этой целью нами был проведен специальный статистический анализ, безусловно, имеющий ограничения. Как известно, информативность подробного анализа результатов СМАД серьезно ограничивает феномен взаимозависимости показателей. Применительно к нашей теме этот феномен обсуждается в комментарии Р. Palatini и G. Parati [17]. Эти авторы справедливо указывают, что идея нормализации суточного ритма АД, одной из основных задач хронотерапии АГ, вступает в противоречие с научно обоснованным требованием достижения равномерного антигипертензивного эффекта на протяжении 24 ч. К сожалению, у нас не было возможности провести отбор независимо информативных показателей амбулаторного АД ввиду сравнительно небольшого числа наблюдений.

Проведенный анализ показал низкую информативность средних уровней АД по данным традиционных измерений и СМАД (в меньшей степени это относится к СКАД). С одной стороны, это свидетельствует о равноценном антигипертензивном эффекте при утреннем и вечернем назначении АГП, а с другой — о невозможности зафиксировать все тонкости хронотерапевтического эффекта только с помощью традиционного измерения АД_{кл}. Усредненные величины являются важнейшими показателями амбулаторного АД. Поэтому пристального внимания заслуживают небольшие по абсолютной величине достоверные различия эффективности утреннего и вечернего назначения АГП. Показано, что риск ИБС и мозгового инсульта может существенно снижаться даже при небольшом снижении АД [18, 19]. Так, снижение клинического АД на 5 мм рт.ст. ассоциируется со снижением риска ИБС на 20-25%, а инсульта — на 35-40%. По мнению М.Н. Smolensky и соавт. [1], эти результаты можно экстраполировать и на амбулаторное измерение АД. В нашем исследовании достоверные различия в эффекте двух схем лечения были получены лишь при использовании специальных методов. В случае применения рамиприла это было уточненное вычисление средних величин АД с помощью анализа Фурье, что позволило нивелировать влияние случайных «выскакивающих» измерений; в случае верапамила — использование СКАД.

СКАД характеризуется простотой, доступностью, надежностью. При грамотном проведении СКАД полученные результаты имеют ряд преимуществ амбулаторного измерения АД, типичных для СМАД, и он может быть методом выбора для оценки эффективности длительной терапии АГ [20]. СКАД дает возможность получить надежные воспроизводимые данные об уровне АД в утренний и вечерний периоды. Эту информацию удобно использовать для сравнения эф-

stroke risk – by 35–40%. M.H. Smolensky et al. [1] assume that these results can also be extrapolated to ambulatory BP measurements. Only special methods revealed significant differences in two treatment schemes efficacy in our study. In case of ramipril we calculated mean BP values by Fourier transformation which offset casual “jumping out” measurements, and in case of verapamil we used HBPM.

HBPM is simple, affordable, and reliable. If fulfilled correctly, HBPM has some advantages typical for ABPM, and it may be chosen for long HT therapy efficacy estimation [20]. HBPM allows receiving reliable and reproducible data about morning and evening BP levels. This information is useful for comparing the efficacy of HT therapy after their morning and evening use. In the first case morning measurements will describe the most “vulnerable” point of AHD trough effect, and in the second case evening measurements will do that. Some indices of the circadian BP pattern, in particular, morning BP surge [21], which demonstrates high informativity in HT chronotherapy results assessment, can be calculated on the basis of HBPM. No co-linearity with nocturnal BP fall can be another advantage of such mode of morning BP surge calculation.

BP variability is one of the basic ABPM indices. The question about independence of this index as a risk factor of cardio vascular complications and prognostic value of BP variability changes during HT treatment is still not settled by now. However, BP variability increase, for instance with short-acting CCB, is an adverse effect. On the contrary, decrease in this index can be considered as an additional positive result of treatment. Traditional morning administration of AHD does not usually cause BP variability lowering unlike evening drug intake, and this can be another argument for evening AHD administration.

Influence of chronotherapy on the circadian BP pattern is a special interest. Evening AHD intake, unlike morning one, increases nocturnal BP fall significantly, and leads to some other changes which can be considered as relative positive dynamics (increase in 24-hour amplitudes, in “percent of rhythm” index). According to preliminary MAPEC study data (2600 patients, mean follow-up duration 3.2 years), cardio vascular complication mortality correlates directly with BP circadian curve pattern, achieved in treatment [2]. This rate was 1.23 to 100 patient-years in “over-dippers” (nocturnal BP fall >20%) and 1.14 – in “dippers”. Mortality was significantly higher in the “non-dippers” group (2.81 cases) and extremely higher in the “risers” group (nighttime BP level is higher than daytime BP level) – 8.7 cases.

In rather small substudy HOPE [22] evening ramipril administration increased nocturnal BP fall by 8% and transferred a number of patients from the “non-dippers” group to the group of “dippers”. “Big” HOPE study testifies that decrease in cardio vascular complication risk, achieved with ramipril, is connected to these BP circadian rhythm changes. Unfortunately, comparison with traditional morning AHD

эффективности АГП при их назначении утром и на ночь. В первом случае наиболее «уязвимой» точке «конечного» эффекта АГП будут соответствовать результаты утренних измерений, во втором – вечерних. На основании СКАД могут быть рассчитаны некоторые характеристики суточного профиля АД, в частности ВУП АД [21], обладающий весьма высокой информативностью в оценке результатов хронотерапии АГ. Достоинством такого способа расчета ВУП может быть также отсутствие взаимозависимости с СНС АД.

Вариабельность АД является одним из основных показателей СМАД. До настоящего времени окончательно не решен вопрос о независимости этого показателя как фактора риска ССО и прогностическом значении изменений вариабельности АД при лечении АГ. Однако повышение вариабельности АД, например при приеме короткодействующих АК, является неблагоприятным эффектом. Напротив, снижение этого показателя может трактоваться как дополнительный позитивный результат терапии. Снижение ночной вариабельности АГ, которое наблюдается при вечернем приеме и не характерно для традиционного приема АГП может быть одним из аргументов в пользу назначения АГП на ночь.

Особый интерес представляет влияние хронотерапии на суточный ритм АД. Вечерний прием АГП в отличие от утреннего вызывает значимое увеличение СНС АД, а также другие изменения, которые можно условно расценить как положительную динамику (увеличение 24-часовых амплитуд, показателя «процент ритма»). Согласно предварительным данным исследования МАРЕС (2600 больных, средняя продолжительность наблюдения 3,2 года), смертность от ССО напрямую связана с характером суточной кривой АД, достигнутым в результате лечения [2]. У «овер-дипперов» (СНС АД > 20%) этот показатель составил 1,23 случая на 100 пациенто-лет; у «дипперов» – 1,14. Смертность была достоверно выше в группе «нон-дипперов» (2,81 случая) и особенно «райзеров» (уровень ночного АД выше, чем дневного) – 8,70 случаев.

В небольшом субисследовании HOPE [22] вечернее назначение рамиприла приводило к увеличению СНС АД на 8% и переходу части больных из категории «нон-дипперов» в категорию «дипперов». Благоприятное влияние рамиприла на риск ССО в «большом» исследовании HOPE связывается с этими изменениями суточного ритма АД. К сожалению, в обоих вышеописанных случаях не проводилось сравнение с традиционным утренним назначением АГП [1]. Это же ограничение имеется и в Syst-Eur Trial [23], если рассматривать это исследование с «хронотерапевтических» позиций. Другим важным аспектом является изучение прогностического значения нормализации суточного ритма АД у «нон-дипперов». Общеизвестно, что риск ССО у таких больных АГ выше, чем у дипперов. Если

administration was not made in any of these two cases [1]. The same is true for Syst-Eur Trial [23]. Another important issue is estimation of prognostic value of the circadian BP pattern normalization in "non-dippers". It is known that the risk of cardiovascular complications in such hypertensive patients is higher than in dippers. Normalization of nocturnal BP can have no significant value, if it is caused by any neuro-humoral abnormalities [17].

Comprehensive conclusions on this problem can be made in research that studies prognosis of HT patients, receiving chronotherapy, in combination with detailed assessment of potentially informative circadian BP pattern characteristics

Conclusion

Traditional office BP measurement is insufficiently informative for BP chronotherapy efficacy estimation. Ambulatory BP measurement, primarily HBPM, can be useful. Chronotherapy with different AHD has some common principles. Evening AHD prescription leads to nocturnal BP fall shift towards "dipper" status and to decrease in spontaneous BP variability. Prognostic value of these changes arouses big interest and requires further research.

Evening administration of prolonged verapamil (Isoptin SR) is more preferable as compared with traditional morning administration.

References/Литература

- Smolensky M.H., Hermida R.C., Ayala D.E. et al. Administration time-dependent effect of blood pressure lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit* 2010;15:173-180.
- Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C. et al. Chronotherapy of hypertension: Administration-time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2007; 59:923-939.
- Belolipetskaya V.G., Guranda D.F., Fedorova E.Yu. et al. Chronopharmacology of verapamil in Stage I-II arterial hypertension. *Kardiovaskuljarnaja profilaktika i terapija* 2009;8:13-19. Russian (Белопицкая В.Г., Гуранда Д.Ф., Федорова Е.Ю., Горбунов В.М., Белолипецкий Н.А., Жезлова А.В., Исайкина О.Ю., Жабина Е.А., Колтунов И.Е. Хронофармакокинетика верапамила у больных АГ I-II степени. Кардиоваскулярная профилактика и терапия 2009;8:13-19).
- SAS User's Guide: Statistics Version 5 Edition. Cary NC: SAS Institute Inc.; 1985.
- Zuther P., Witte K., Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 1996;1:347-354.
- Rizzoni D., Castellano M., Muesan M.L. et al. Beyond trough:peak ratio: a new index of the smoothness of the antihypertensive effect of a drug. *High Blood Press* 1997;6:110-115.
- Rao K.R. Linear Statistical Inference and recommendations for their use. Moscow: Nauka; 1968. Russian (Рao К.Р. Линейные статистические методы и рекомендации по их применению. М.: Наука; 1968).
- Olbinskaja L.I., Martynov A.I., Napaev B.A. Blood pressure monitoring in cardiology. M.: Russkij vrach; 1998. Russian (Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Напаев Б.А. Мониторирование артериального давления в кардиологии. М.: Русский врач; 1998).
- Gorbutov V.M., Oganov R.G., Deev A.D. Comparative informative value of different ways to analyze the results of ambulatory blood pressure monitoring in evaluating the effectiveness of antihypertensive therapy. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2003;1:17-25. Russian (Горбунов В.М., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Сравнительная информативность различных способов анализа результатов суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2003;1:17-25).
- Kitahara Y., Saito F., Akao M. et al. Effect of morning and bedtime dosing of clonidine on blood pressure, heart rate, and sympathetic nervous activity in essential hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43:68-73.
- Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A., Fernandez J.R. Chronotherapy with nifedipine GITS in hypertensive patients: improved efficacy and safety with bedtime dosing. *Am J Hypertens* 2008;21:948-954.
- White W.B., Anders R.J., MacIntyre J.M., Black H.R., Sica D.A. Nocturnal dosing of a novel delivery system of verapamil for systemic hypertension. Verapamil Study Group. *Am J Cardiol* 1995;76:375-380.
- White W.B., Mehrotra D.V., Black H.R., Fakouhi T.D. Effects of controlled-onset extended-release verapamil on nocturnal blood pressure (dippers versus nondippers) COER-Verapamil Study Group. *Am J Cardiol* 1997;80:469-474.
- Dilger K., Eckhardt K., Hofmann U. et al. Chronopharmacology of intravenous and oral modified verapamil. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:413-419.
- Hermida R.C., Ayala D.E. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing. *Hypertension* 2009;54:40-46.
- Kohn I., Ijiri H., Takusagawa M. et al. Effect of imidapril in dipper and nondipper hypertensive patients: comparison between morning and evening administration. *Chronobiol Int* 2000;17:209-219.
- Palatini P., Parati G. Modulation of 24-h blood pressure profiles: a new target for treatment? (Editorial commentaries). *J Hypertens* 2005; 23 (10):1799-1801.
- MacMahon S., Peto R., Cutler J. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-774.
- Collins R., Peto R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827-838.
- Parati G., Ombroni S., Bilo G. Home blood pressure measurements will increasingly replace ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension. *Hypertension* 2009;54:181-187.
- Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk. Evidence and perspectives. *Hypertension* 2010;56:765-773.
- Svensson P., Faire U., Sleight P., et al. Comparative Effect of Ramipril on Ambulatory and Office Blood Pressure. A HOPE Substudy. *Hypertension* 2001;38:E28-E32.
- Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757-764.

Received/Поступила 17.12.2010

Accepted/Принята в печать 01.02.2011

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ОРИГИНАЛЬНОГО КЛОПИДОГРЕЛА (ПЛАВИКС) И ЕГО ДЖЕНЕРИЧЕСКОЙ КОПИИ (ЭГИТРОМБ) РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПЕРЕКРЕСТНОГО СЛЕПОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В.В. Якусевич^{1*}, А.С. Петрович¹, В.А. Симонов¹, Н.Ю. Левшин¹, А.Д. Деев²

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

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

Терапевтическая эквивалентность оригинального клопидогрела (Плавикс) и его дженерической копии (Эгитромб). Результаты сравнительного рандомизированного перекрестного слепого исследования

В.В. Якусевич^{1*}, А.С. Петрович¹, В.А. Симонов¹, Н.Ю. Левшин¹, А.Д. Деев²

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

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

Цель. Изучить терапевтическую эквивалентность (эффективность, безопасность и переносимость) оригинального (Плавикс) и воспроизведенного (Эгитромб) препаратов клопидогрела у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы. У 31 больного ишемической болезнью сердца с показаниями к назначению клопидогрела выполнено рандомизированное перекрестное слепое исследование. Половине пациентов последовательно назначали оригинальный препарат клопидогрел (75 мг/сут) с заменой его на дженерик через 2 нед; оставшиеся больные получали препараты сравнения в обратном порядке. Деагрегационную активность Плавикса и Эгитромба оценивали по АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов исходно и через 2 нед лечения каждым из препаратов. Слепение исследования проводилось за счет того, что клиническое наблюдение и выдачу препаратов осуществляли врачи-исследователи кардиологической клиники, зашифрованные образцы крови обрабатывались в независимой лаборатории центра тромбозов, а статистическая обработка результатов проводилась в отделе биостатистики ГНИЦ ПМ.

Результаты. Двухнедельный приём каждого препарата вызывал выраженное снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, которое поддерживалось при замене оригинального клопидогрела на дженерик и наоборот. Динамика агрегации была идентичной независимо от стартового препарата. Статистические различия показателей агрегации в ходе лечения оригинальным и воспроизведенным лекарственным средством не выявлены. Не выявлены также нежелательные явления, ассоциированные с приемом изученных препаратов.

Заключение. Дженерический препарат Эгитромб (Egis, Венгрия) и оригинальный клопидогрел Плавикс (Sanofi-Aventis, Франция) эквивалентны по деагрегационному эффекту.

Ключевые слова: клопидогрел, агрегация тромбоцитов, оригинальный препарат, дженерик.

РФК 2011;7(1):19-25

Therapeutic equivalence of original clopidogrel (Plavix) and its generic (Egitromb). Results of comparative randomized cross-over blind study

V.V. Yakusevich^{1*}, A.S. Petrochenko¹, V.A. Simonov¹, N.Yu. Levshin¹, A.D. Deev²

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

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

Aim. To study therapeutic equivalence (efficacy, safety and tolerability) of original clopidogrel (Plavix) and its generic (Egitromb) in patients of high cardiovascular risk.

Material and methods. Thirty one patients with coronary heart disease and indications for clopidogrel therapy were involved into the randomized cross-over blind study. Half of the patients received original clopidogrel (75 mg daily) during the first 2 weeks and then they received generic clopidogrel in the same dose during next 2 weeks. Another half of the patients received the drugs in reverse order. Antiplatelet activity of Plavix and Egitromb was estimated by effects on ADP-induced platelet aggregation initially and after 2 weeks of treatment with each drug. Study blinding was provided by the following approach: doctors of cardiology clinic performed clinical monitoring and drug distribution; coded blood samples for platelet aggregation assessment were studied in independent laboratory of thrombosis; statistical data analysis was performed by biostatistics expert in other research center.

Results. 2-week therapy with each drug led to a significant decrease of ADP-induced platelet aggregation which remained low after switching from original drug to generic and vice versa. Aggregation dynamics did not depend on the first administered drug. There were no significant differences between aggregation changes as a result of treatment with original or generic drug. No one adverse event was observed in association with both drugs therapy.

Conclusion. Generic drug Egitromb (Egis, Hungary) and original clopidogrel Plavix (Sanofi-Aventis, France) have equivalent antiplatelet effect.

Key words: clopidogrel, platelet aggregation, original drug, generic drug.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):19-25

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

Агрегация тромбоцитов является своеобразным «спусковым крючком», который запускает каскад про-

цессов, завершающихся формированием тромба в резистивных сосудах. Хотя термин «атеротромбоз» не включен в Международную классификацию болезней в качестве диагноза, разделение понятий «атеросклероз» и «тромбоз» представляется невозможным. Разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки, адгезия и агрегация клеток крови, включение в процесс плазменных факторов свертывания с формированием тромба представляют единый путь возникновения кардиоваскулярных катастроф [1,2]. Последние, как известно, преобладают в структуре смертности и инвалидизации во всем мире. Поэтому антиагрегантная те-

Сведения об авторах:

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

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

Симонов Владислав Альфредович — к.м.н., ассистент той же кафедры

Левшин Николай Юрьевич — к.м.н., ассистент кафедры лабораторной диагностики ЯГМА

Деев Александр Дмитриевич — заведующий отделом биостатистики ГНИЦ ПФ

рапия играет важную роль в профилактике и лечении заболеваний, связанных с атеросклерозом [3,8].

Препараты тиенопиридиновой группы, к которым относится клопидогрел, наряду с ацетилсалициловой кислотой (АСК) являются важнейшей составляющей этой терапии. Клопидогрел в настоящее время имеет стойкую репутацию высокоэффективного и достаточно безопасного лекарственного средства [4,5]. Выступая в качестве альтернативы АСК при ее непереносимости, клопидогрел одновременно может быть и ее дополнением у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Все современные рекомендации по лечению больных, перенесших острый коронарный синдром, мозговой (ишемический) инсульт, эпизод критической ишемии нижних конечностей, предполагают назначение клопидогрела совместно с АСК на срок не менее 12 мес [6-8]. При этом в ряде случаев предусматривается удвоение первой нагрузочной и последующей поддерживающей дозы препарата для больных, перенесших хирургическую реваскуляризацию [9].

Вместе с тем, лечение оригинальным клопидогрелом связано со значительными материальными расходами, которые в большинстве случаев несёт сам пациент. По данным опроса 138 больных, перенесших острый коронарный синдром, терапию клопидогрелом в течение рекомендуемых 12 мес получали только 22 (15,9%) из них (неопубликованные данные).

Ведущей причиной отказа от дальнейшего приема препарата была его достаточно высокая стоимость. Еще более удручающую картину демонстрирует анализ лекарственных назначений терапевтов и кардиологов РФ в 2009 г., согласно которому комбинированную антиагрегантную терапию АСК и клопидогрелом получили не более 5% пациентов с острым инфарктом миокарда [10]. Выход из создавшейся ситуации может быть найден только за счет широкого использования препаратов-дженериков. Тенденция нарастания назначений дженерических копий инновационных лекарственных средств четко прослеживается во всем мире. В частности, в США, по данным Generic Pharmaceutical Association group, дженерики составляют 66% назначений (\$286,5 – 2007 г.), хотя в структуре затрат на выписанные препараты они занимают менее 15% [11]. При этом речь может идти только о качественных дженериках, то есть препаратах с подтвержденной фармацевтической, фармакокинетической и фармакотерапевтической эквивалентностью оригиналу. Подтверждение последней в клинических исследованиях не является обязательным условием для регистрации воспроизведенного препарата, однако, по мнению большинства специалистов, именно она служит основой, которая подтверждает правомерность замены оригинального препарата на дженерик [12,13]. При этом наиболее адекватным протоколом такого исследования,

согласно рекомендациям секции рациональной фармакотерапии ВНОК, является рандомизированное перекрестное сравнение оригинального препарата с воспроизведенным. Поскольку сравнительные испытания в отличие от проспективных проводятся на небольших выборках, важно также определить наиболее значимые конечные точки. Для сравнительного изучения дезагрегантов такой точкой является уровень агрегации тромбоцитов, а конкретно для клопидогрела – агрегация, индуцированная активностью специфического АДФ-зависимого тромбоцитарного P2Y12 рецептора.

Цель нашей работы – изучение клинической эквивалентности (эффективности, безопасности и переносимости) оригинального и воспроизведенного препаратов клопидогрела у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Основные задачи исследования формулировались следующим образом:

1. Сравнить антиагрегантную эффективность оригинального и воспроизведенного препаратов клопидогрела у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

2. Сравнить переносимость и безопасность оригинального и воспроизведенного препаратов клопидогрела у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Исследование было одобрено Этическим Комитетом Ярославской государственной медицинской академии.

Материал и методы

Для решения поставленных задач в базе данных исследовательского центра клинической больницы скорой медицинской помощи г. Ярославля были подобраны больные, соответствующие следующим критериям:

1. в наличии подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
2. возраст старше 18 лет;
3. стабильное состояние в течение 2 мес до включения в исследование и наличие показаний к применению клопидогрела (ишемическая болезнь сердца (ИБС), церебральный и периферический атеросклероз);
4. для женщин – отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться адекватных методов контрацепции.

К критериям не включения относились:

1. тяжелая артериальная гипертензия (САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст.), не контролируемая приемом гипотензивных препаратов;
2. наличие серьезных сопутствующих заболеваний, требующих активного медикаментозного лечения;
3. эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в анамнезе;

4. выраженные нарушения функций почек и печени;
5. геморрагический синдром;
6. авитаминоз К;
7. отягощенный аллергологический анамнез, лекарственная непереносимость, повышенная чувствительность к компонентам изучаемых препаратов;
8. прием более чем 10 ед алкоголя в нед или анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами;
9. участие в любых клинических испытаниях лекарственных препаратов за последние 30 дней;
10. любые другие медицинские или хирургические состояния, которые, по мнению Исследователя, противостоят критериям включения, увеличивают степень риска для больного, могут стать причиной досрочного прекращения его участия в исследовании или затруднят трактовку результатов последнего;
11. беременность и период лактации.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Ярославской государственной медицинской академии.

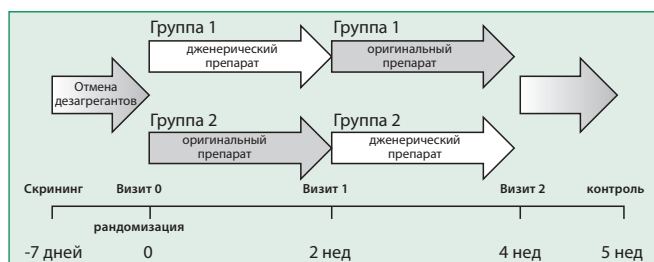


Рисунок 1. Дизайн исследования

После подписания информированного согласия, один экземпляр которого был выдан пациенту на руки, проводился скрининг, направленный на уточнение соответствия больных критериям включения и не-включения. Были отобраны 30 пациентов с ИБС (стабильная стенокардия 2-3 функционального класса). Далее пациенты были рандомизированы в две группы. Пациентам группы 1 после периода отмывания назначался дженерический препарат клопидогрела (Эгитромб, Egis, Венгрия) в дозе 75 мг ежедневно в течение 2 нед, после чего препарат заменялся на оригинальный препарат (Плавикс, Sanofi-Aventis, Франция) в аналогичной дозировке, принимаемый в течение следующих 2 нед. Пациенты группы 2 получали указанные препараты в обратной последовательности. Следует отметить, что период отмывания 7 дней соответствовал периоду средней жизни тромбоцитов. Предусмотренный в первой версии протокола второй период отмывания перед сменой препарата был исключен в связи с пожеланием Этического комитета. Поскольку один из пациентов, пройдя весь курс лечения каждым препаратом, не явился на заключительный визит (был вне Ярославля),

дополнительно в группу «плавикс» был добавлен еще один больной. Заслепление исследования проводилось следующим образом: клиническое наблюдение и выдачу препаратов осуществляли врачи-исследователи кардиологической клиники, зашифрованные образцы крови обрабатывались в независимой лаборатории центра тромбозов, а статистическая обработка результатов проводилась в отделе биостатистики ГНИЦ ПМ.

В ходе посещения больными центра на каждом из визитов проводились процедуры, указанные в табл. 1.

Спустя 4 нед терапии пациентам было рекомендовано продолжить прием препаратов, а через 5 недель после начала лечения был проведен контрольный опрос пациентов в виде телефонного контакта, направленный на выявление нежелательных реакций.

Для контроля эффективности назначения блокаторов АДФ-рецепторов тромбоцитов (P2Y₁₂) использовался метод оптической агрегатометрии богатой тромбоцитами плазмы по методике Born [14].

Исследование проводилось на оптическом двухканальном агрегометре Chrono-log 490 (США), определяющем степень изменения светопропускания инфракрасного луча богатой тромбоцитами плазмой по мере развития агрегации после добавления к ней индуктора (спектрофотометрия с фиксированной длиной волны богатой тромбоцитами плазмы при температуре образца 37°C, метод Born); программное обеспечение AGGRO/LINK 5.2.3. В качестве индуктора агрегации использовался АДФ (аденозин-5'-дифосфорная кислота динатриевая соль, м.м. 471,2) («Технология-Стандарт», Россия) в конечной концентрации при агрегатометрии 5 мкг/мл [15].

В норме после добавления индуктора к богатой тромбоцитами плазме развивается агрегация тромбоцитов, что приводит к изменению светопропускания плазмы, фиксирующемуся прибором в режиме реального времени. Исходно светопропускание богатой тромбоцитами плазмы принимается за 0%, бедной тромбоцитами плазмы — за 100%. Степень изменения светопропускания плазмы пропорциональна активности тромбоцитов пациента.

Кровь пациента забиралась в вакуумные системы с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении плазма/цитрат 9:1. Для получения богатой тромбоцитами плазмы (platelets rich plasma, PRP) выполнялось центрифугирование полученной у пациента цельной крови при 100 g в течение 10 мин. После отбора из первичной пробирки PRP образец цельной крови пациента вновь центрифугировался при 2400 g в течение 20 мин, в результате получалась бедная тромбоцитами плазма (platelets poor plasma, PPP).

Плазма переносилась в одноразовые кюветы агрегометра, в кювету с богатой тромбоцитами плазмой добавлялась одноразовая магнитная мешалка (во время

Таблица 1. Выполнение процедур на визитах

Процедуры визита	Скрининг -7 дней	Первый курс		Второй курс	
		Визит 0 Рандомизация	Визит 1 2 неделя Завершение лечения первым препаратом	Визит 2 4 неделя Завершение лечения	Контроль 5 неделя Завершение исследования
Подписание информированного согласия	x				
Анамнез	x				
Учет антитромботической терапии	x				
Учет сопутствующей терапии	x	x	x	x	
Физикальный осмотр, общий анализ крови, анализ мочи на скрытую кровь	x	x	x	x	
Тест на беременность		x			
Измерение роста, веса	x				
Измерение АД и ЧСС	x	x	x	x	
Ан. крови на агрегацию тромбоцитов	x	x	x		
ЭКГ	x				
Выдача исследуемых препаратов		x	x		
Оценка комплайнса			x	x	
Возврат исследуемых препаратов			x	x	
Учет нежелательных явлений		x	x	x	x

исследования вращается в магнитном поле с частотой 1200 об/мин). Перед исследованием образцы плазмы нагревались до температуры 37°C. Объем исследуемой плазмы составлял 500 мкл. Исследование проводилось в течение 6 минут.

Получаемые в режиме реального времени кривые изменения светопропускания после добавления АДФ к богатой тромбоцитами плазме выражались в процентах от исходного светопропускания богатой тромбоцитами плазмы, учитывалась форма получаемых кривых (первая (обратимая) и вторая (необратимая) волны агрегации).

После добавления АДФ к богатой тромбоцитами плазме и взаимодействия с АДФ-рецептором тромбоцитарной мембраны происходит активация частиц и опосредованное увеличение экспрессии рецепторов GPIIb/IIIa на мембране тромбоцитов, что в свою очередь приводит к усилению их взаимодействия между собой и развитию агрегации в кювете агрегометра. Таким образом, стимулирующее действие АДФ на тромбоциты и блокирующее действие на них препаратов клопидогрела реализуется через один тип тромбоцитарных рецепторов (АДФ-рецепторы), поэтому степень агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, напрямую зависит от выраженности эффекта принимаемого пациентом клопидогрела.

Ввод и редактирование данных и их статистический анализ проводился в системе SAS. Производилось

описание распределений переменных с помощью вычисления средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок средних для непрерывных характеристик, а также частот и их ошибок для бинарных (двоичных) переменных. Для демонстрации «успеха» рандомизации применялись стандартные критерии сравнения: критерий Стьюдента и критерий χ^2 . Для демонстрации эффектов воздействия в ходе клинического испытания применялись модели дисперсионного анализа (ДА) с повторными измерениями с учетом статуса рандомизации, действующего препарата и индивидуума (случайные эффекты). Использовался критерий ДА Фишера и парный t-тест.

Результаты исследования

Среди включенных в исследование больных у 6 выявлены цереброваскулярные нарушения. Двое из них имели в анамнезе перенесенный ишемический инсульт, четверо — транзиторную ишемическую атаку. Предшествующую антиагрегантную терапию получали 5 пациентов, которым понадобилось проведение периода отмыкания.

Данные рандомизации представлены в табл. 2, из которой следует, что группы пациентов не различались по возрасту, гемодинамическим параметрам, индексу массы тела и исходной агрегационной активности тромбоцитов. Контроль показателей гемодинамики в ходе исследования не выявил значимого колебания ЧСС

Таблица 2. Результаты рандомизации

Параметр	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=16)
Возраст, лет	61,1±2,2	63,4±1,6
ИБС (стенокардия 2-3 ФК), n	15	16
ЧСС, уд/мин	68,8±1,9	66,9±2,0
САД, мм рт.ст.	134,8±3,1	134,3±3,3
ДАД, мм рт.ст.	81,4±1,8	82,2±1,9
Индекс массы тела, кг/м ²	30,6±1,2	29,3±1,3
Агрегация тромбоцитов (прирост светопропускания после добавления 5 мкг/мл АДФ, %)	48,7±5,5	58,8±5,7
по всем показателям $p > 0,05$		

и АД на протяжении всего периода наблюдения. Не менялась также сопутствующая терапия пациентов.

Основной изучаемый параметр — агрегационная активность тромбоцитов — выраженно снижался после первых двух недель лечения каждым из препаратов (рис. 2). Показатель прироста светопропускания после нагрузки крови пациентов АДФ для группы 1 составил $24,9 \pm 7,8\%$ (исходно $48,7 \pm 7,2\%$; $p < 0,001$), а для группы 2 — $27,6 \pm 6,0$ (исходно $58,7 \pm 5,3\%$; $p < 0,001$). При этом как исходные, так и определяемые в конце второй недели показатели агрегации в группах достоверно не отличались ($p = 0,10$ и $p = 0,34$, соответственно). Последующие 2 нед с переводом каждой группы больных на приём альтернативного препарата агрегация тромбоцитов практически оставалась неизменной и при завершении второго лечебного периода показатели АДФ-индуцированной агрегации (прироста светопропускания) определялись как $21,0 \pm 2,9\%$ и

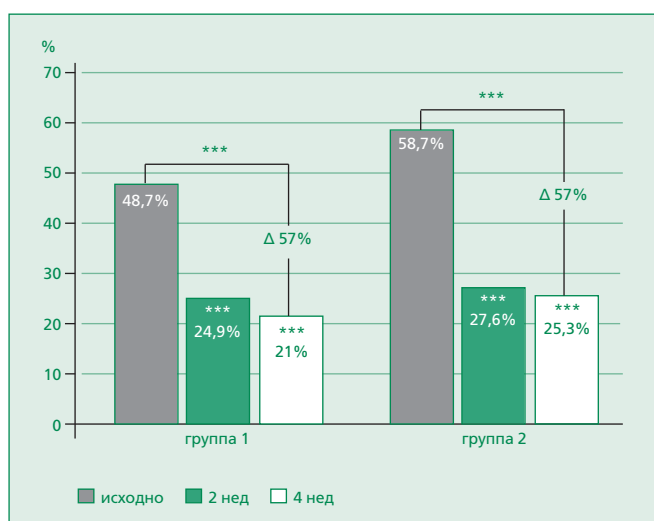


Рисунок 2. Влияние изучаемых препаратов на агрегацию тромбоцитов, индуцированную 5 мкг/мл АДФ, при последовательном назначении препаратов в 2-х группах больных ИБС

*** $p < 0,001$ относительно исходных значений

$25,3 \pm 3,9\%$ для групп 1 и 2, соответственно (рис. 2). Динамика агрегации тромбоцитов за время исследования в обеих группах оказалась равноценной ($\Delta 57\%$). Следует отметить, что у двух пациентов группы 2 не было зафиксировано снижение уровня агрегации через первые 2 нед лечения, при этом у одного из них отмечен адекватный ответ в последующие 2 нед. У второго пациента после замены препарата реакции тромбоцитов также не наблюдалось. В группе 1 один пациент не реагировал снижением уровня агрегации на оба препарата.

При контрольном телефонном опросе пациентов через неделю после завершения второго этапа приема препаратов выяснилось, что прием препаратов продолжили 24 человека. В ходе исследования не было выявлено ни одно нежелательное явление, ассоциированное с принимаемыми препаратами в обеих группах.

Обсуждение

Несмотря на появление в последнее время группы новых лекарственных средств, блокирующих P2Y₁₂ рецепторы (prasugrel, ticagrelor), клопидогрел остается основным препаратом, дополняющим или заменяющим традиционную антиагрегантную терапию АСК у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска [8, 16]. В нашей работе в качестве модели для сравнительного изучения двух препаратов клопидогрела была выбрана стабильно протекающая ишемическая болезнь сердца. Это мотивировалось желанием минимизировать изменения в сопутствующей терапии на протяжении достаточно короткого периода исследования. Последний определялся относительно короткой продолжительностью жизни тромбоцитов (7-10 дней), что позволяло с уверенностью считать достигнутый антиагрегантный эффект достаточным для оценки через 2 нед регулярного приема лекарственного средства.

Неуклонное возрастание роли препаратов-дженериков предъявляет к их качеству всё более высокие требования. В настоящее время для регистрации воспроизведенного препарата и включения его в арсенал лекарств, разрешенных к применению, требуется подтверждение его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности инновационному лекарственному средству. При этом подразумевается, что в этом случае и терапевтические свойства дженерика будут идентичны оригиналу. В то же время, большинство исследователей в России и за рубежом придерживаются точки зрения, что сравнительные клинические испытания оригинальных и воспроизведенных препаратов служат существенным дополнением двух первых параметров и позволяют более объективно судить о возможности замены оригинала его дженерической копией [10, 17-19]. Естественно, что такие исследования не носят характер длительных проспективных с определением твердых конечных точек. Их задача — установить со-

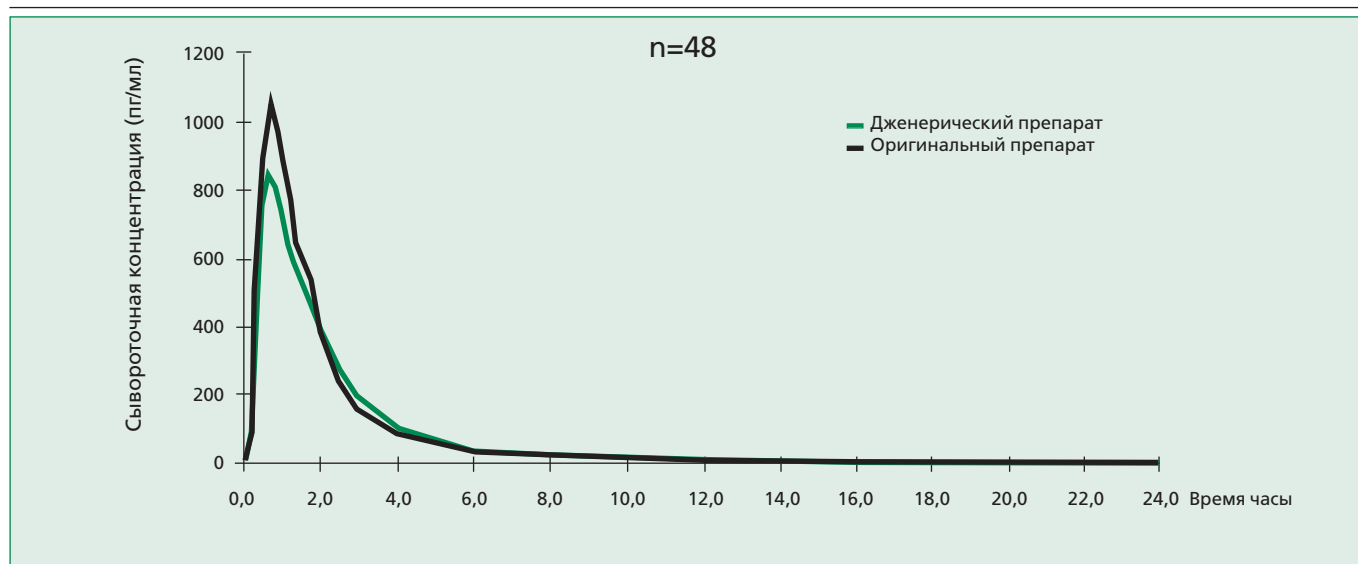


Рисунок 3. Фармакокинетические кривые, полученные в группах здоровых добровольцев при приеме оригинального и дженерического препаратов клопидогрела [10]

ответствие сравниваемых лекарственных средств по легко определяемым суррогатным конечным точкам, которые демонстрировали бы равный терапевтический эффект оригинального и дженерического препаратов в небольших выборках. При получении указанного соответствия правомерность экстраполирования результатов проспективных исследований бренда на дженерик становится более объективной. При этом на сравнительные исследования должны распространяться все правила качественной клинической практики (GCP). Приоритет отдается рандомизированным перекрестным в идеале слепым сравнениям, которые позволяют проследить эффективность и безопасность сравниваемых лекарств в двух (нескольких) группах больных в один и тот же период времени и сравнить фармакодинамику двух препаратов последовательно в каждой из групп пациентов.

В нашей работе, выполненной по этому дизайну, изучена антиагрегантная сопоставимость оригинального клопидогрела и его дженерика (Эгитромб). Их биоэквивалентность была установлена ранее в канадской лаборатории Anapharm (рис. 3). Полученные нами результаты свидетельствуют об идентичности антиагре-

гантного эффекта этих препаратов. С учетом того, что многократно подтвержденное позитивное влияние оригинального клопидогрела на исходы сердечно-сосудистых заболеваний связывают с влиянием препарата на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, можно полагать, что, на основании полученных нами данных, такое же влияние должен оказывать и препарат-дженерик.

Отмеченные нами единичные случаи неэффективности изучаемых препаратов, по-видимому, могут быть объяснены генотипическими особенностями некоторых больных, что согласуется с последними литературными сообщениями о зависимости антиагрегантного действия клопидогрела с геномом конкретного больного [20,21].

Заключение

Препарат Эгитромб является качественным дженериком с подтвержденной фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентностью оригинальному клопидогрелу, что позволяет широко использовать его по показаниям, обозначенным для оригинального клопидогрела.

Литература

1. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy –I: Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ 1994; 308(6921):811-106.
2. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324(7329):71-86.
3. 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(7):494-502.
4. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet 1996; 348(9038):1329-1339.
5. 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(10):1202-8.
6. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. 3rd et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288(19):2411-20.
7. 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. Guideline Revision. J Am Coll Cardiol 2007; 50(7):e1-15.
8. National guidelines for antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. Kardiologiya i profilaktika 2009; 8(6), prilozhenie 6: 1-28. Russian (Национальные рекомендации по анти тромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(6), приложение 6: 1-28).
9. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2010; 31(20):2501-55.
10. The use of clopidogrel at ACS. Kardiologiya 2009; 49(12):8-9. Russian (Применение клопидогрела при ОКС. Кардиология 2009; 49(12):8-9).
11. Kesselheim A.S., Misono A.S., Lee J.L. et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2008; 300(21):2514-26.
12. Verbeeck R.K. Bioequivalence, therapeutic equivalence and generic drugs. Acta Clin Belg 2009; 64(5):379-83.
13. Yakusevich V.V. Assessment of quality of generic drugs in cardiology: realities and possibilities. Rational Pharmacother Cardiol 2005; 1:13-18. Russian (Якусевич В.В. Оценка качества препаратов-дженериков в кардиологии: реалии и возможности. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2005; 1:13-18).
14. Born G.V.R. Quantitative investigation into the aggregation of blood platelets. J Physiol (London) 1962; 162: 67.
15. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and controlled therapy of hemostatic disorders. M.: N'yudiamed; 2008. Russian (Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед; 2008).
16. Dankovtseva E.N., Zateyshchikov D.A. Modern Aspects of clopidogrel. Rational Pharmacother Cardiol 2010; 6(2):185-191. Russian (Данковцева Е.Н., Затеищиков Д.А. Современные аспекты применения клопидогрела. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6(2):185-191).
17. Dronova E.P., Lopatin Yu.M. Clinical and economic analysis of original and generic forms of clopidogrel in coronary artery disease after endovascular interventions. Kachestvennaya klinicheskaya praktika 2010; 1:1-8. Russian (Дронова Е.П., Лопатин Ю.М. Клинико-экономический анализ оригинальной и генерической форм клопидогрела при ишемической болезни сердца после эндоваскулярных вмешательств. Качественная клиническая практика 2010; 1:1-8).
18. Poponina T.M., Poponina Yu.S., Kapilevich N.A., Efimova E.V. Current approaches to prevention of thrombotic complications in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation ST. Aktualnye voprosy bolezney serdtsa i sosudov 2009; 4: 4-9. Russian (Попонина Т.М., Попонина Ю.С., Капилевич Н.А., Ефимова Е.В. Современные подходы к профилактике тромботических осложнений у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов 2009; 4: 4-9).
19. Shalnova S.A., Martsevich S.Yu. Russian clinical research in cardiology. Yesterday, today and tomorrow. Rational Pharmacother Cardiol 2010; 6(4):434-437. Russian (Шальнова С.А., Марцевич С.Ю. Российские клинические исследования в кардиологии. Вчера, сегодня, завтра. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6(4):434-437).
20. Meshkov A.N. Pharmacogenetics of clopidogrel. Rational Pharmacother Cardiol 2010; 6(4):569-572. Russian (Мешков А.Н. Фармакогенетика клопидогрела. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6(4):569-572).
21. Sirotkina O.V., Bogdanova E.V., Bogankova N.A. et al. The effectiveness of antiplatelet therapy, clopidogrel in patients with myocardial infarction with ST segment elevation. Kardiologiya i profilaktika 2009; 8(1):51-5. Russian (Сироткина О.В., Богданова Е.В., Боганькова Н.А. и др. Эффективность антиагрегантной терапии клопидогрелом у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8(1):51-5).

Поступила 27.12.2010

Принята в печать 01.02.2011

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЁННЫМИ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, И.В. Новиков*

Кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, Российский государственный медицинский университет. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Состояние функции внешнего дыхания у больных ревматическими пороками сердца, осложнёнными лёгочной гипертензией

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, И.В. Новиков*

Кафедра факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, Российский государственный медицинский университет. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Цель. Оценить изменения показателей функции внешнего дыхания (ФВД) у больных ревматической болезнью сердца (РБС), осложненной легочной гипертензией (ЛГ), с помощью спирометрии.

Материал и методы. Обследованы 56 больных с ревматическими сочетанными митральными и комбинированными митрально-аортальными пороками (4 мужчин, 52 женщины; возраст $63,25 \pm 7,93$ года). У всех пациентов проведены сбор анамнеза, физикальное обследование, общеклинические исследования, включая ЭКГ и рентгенографию органов грудной клетки, 2Д-эхокардиография и исследование ФВД.

Результаты. У 36% больных систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) не превышало 30 мм рт.ст. (норма), у 48% степень повышения СДЛА соответствовала ЛГ 1 степени, у 16% – ЛГ 2 степени. Признаки рестриктивных изменений ФВД выявлены у 27% пациентов: у 30% больных с ЛГ 1 степени, у 44% – с ЛГ 2 степени и у 5% больных с нормальным показателем СДЛА. Ни в одном случае не зафиксировано бронхообструкции. Легочная рестрикция достоверно ($p < 0,05$) ассоциировалась с наличием ЛГ, однако статистически значимых различий между группами пациентов с ЛГ 1 и 2 степени выявлено не было. Также не выявлено взаимосвязи уровня СДЛА и показателей спирометрии с типом клапанного поражения.

Заключение. У пациентов с РБС, осложненной ЛГ, имеет место достоверное изменение показателей ФВД по рестриктивному типу.

Ключевые слова: ревматическая болезнь сердца, легочная гипертензия, спирометрия, легочная рестрикция.

РФК 2011;7(1):26-30

Respiratory function in patients with rheumatic heart disease complicated with pulmonary hypertension

N.A. Shostak, A.A. Klimenko, I.V. Novikov*

Chair of Faculty Therapy named after academician A.I. Nesterov, Russian State Medical University. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Aim. To evaluate the changes of respiratory function in patients with rheumatic heart disease (RHD) complicated with pulmonary hypertension (PH) by the spirometric investigation.

Materials and methods. Patients ($n=56$; 4 men and 52 women; aged $63,25 \pm 7,93$) with rheumatic combined mitral and aortic valvular disease were examined. Medical history analysis, physical examination, general clinical investigation including ECG, chest X-ray, 2D-echocardiography and spirometry were performed.

Results. 36% of the patients had normal pulmonary arterial systolic pressure (PASP) (<30 mm Hg), 48% had PH of degree I and 16% - PH of degree II. Restrictive changes of spirometry were found in 27% of patients: in 30% of patients with PH of degree I, in 44% of patients with PH of degree II and in 5% of patients with no PH. Bronchoobstruction was detected in no one patient. Pulmonary restriction significantly ($p < 0,05$) correlated with PH, but no significant difference was found between groups with PH of I and II degree. No any association between PASP, spirometry changes and type of valvular lesion was revealed.

Conclusion. Patients with RHD complicated with PH have pulmonary restrictive changes according to spirometric investigation.

Key words: rheumatic heart disease, pulmonary hypertension, spirometry, pulmonary restriction.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):26-30

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

Введение

Приобретенные пороки сердца являются одними из наиболее распространенных заболеваний. Поражая людей различного возраста, они приводят к стойкой потере трудоспособности, становясь, таким образом, заметной социальной проблемой. Несмотря на снижение распространенности ревматической болезни сердца (РБС) в развитых странах, она остается значимой проблемой, в том числе и в связи с неснижающимися показателями первичной заболеваемости (выявляемости) хронической РБС. Так, в 2006 г. в России ревматические пороки сердца (РПС) были впервые диагностированы

более чем у 10,8 тыс. больных, что оказалось почти на 20% больше по сравнению с 2001 годом [1,2].

Типичным осложнением РБС является венозная легочная гипертензия (ЛГ). Несмотря на то, что у этих пациентов она является ведущим фактором развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности, ее изученность остается недостаточной. Детально описана прямая зависимость между толщиной сосудистой стенки, клеточной пролиферацией интимы легочно-артериолярного русла и степенью повышения артериального давления в легочной артерии, легочным сосудистым сопротивлением, анатомо-функциональным состоянием правого желудочка [3-5]. С другой стороны, несмотря на то, что нарушение микроциркуляции малого круга кровообращения не может не сказываться на функции внешнего дыхания (ФВД), число работ, посвященных изучению ФВД у больных с пороками сердца, невелико, а результаты зачастую противоречивы [6-8].

Сведения об авторах:

Шостак Надежда Александровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова лечебного факультета РГМУ

Клименко Алеся Александровна — к.м.н., ассистент той же кафедры

Новиков Иван Владимирович — аспирант той же кафедры

В настоящем исследовании нашей целью было оценить изменения показателей ФВД у больных РПС, осложненными ЛГ, с помощью методики спирографии.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы и Московского городского ревматологического центра (МГРЦ) с сентября 2008 по апрель 2010 года у амбулаторных пациентов, состоящих на учете в МГРЦ. Подбор больных проводился методом случайной выборки. Предварительный расчет размера выборки не проводился.

Основным критерием включения в исследование было наличие у пациента ревматического порока сердца с митральным, аортальным или комбинированным митрально-аортальным поражением, диагностированного ранее на основании документированных анамнестических, клинических и эхокардиографических данных. Неполнота и неоднородность имевшихся анамнестических данных не позволила провести предварительный подбор пациентов в группы.

Критериями исключения были наличие у пациента острой ревматической лихорадки, неревматических пороков сердца, хронических бронхолегочных заболеваний, включая интерстициальные болезни легких, системных заболеваний соединительной ткани, перенесенного инфаркта миокарда или тромбоэмболии легочной артерии в анамнезе, III стадии ХСН по Н.Д. Стражеско — В.Х. Василенко или исходно 4-го функционального класса (ФК) ХСН по классификации New York Heart Association (NYHA), портальной гипертензии, а также перенесенная операция клапанного протезирования.

У всех пациентов проводились сбор анамнеза, физикальное обследование, общеклинические исследования, включая ЭКГ и рентгенографию органов грудной клетки, 2Д-эхокардиография и исследование ФВД. Для достоверного определения ФК ХСН проводился тест 6-минутной ходьбы.

Эхокардиография проводилась на ультразвуковом аппарате GE Vivid-7 Pro Ultra (США) при спокойном дыхании. ЛГ диагностировалась при наличии клинических признаков в сочетании с повышением систолического давления в легочной артерии (СДЛА) более 30 мм рт.ст. СДЛА оценивалось по систолическому градиенту давления между правым желудочком и правым предсердием (ПП) с учетом давления в ПП, определяемого по

колабированию нижней полой вены. Степень ЛГ оценивалась согласно классификации (табл. 1) [9]. Исследование функции внешнего дыхания проводилось на портативном спирографе MIR Spirolab III (Италия) с определением показателей форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1, 3 и 6 секунд (ОФВ1, ОФВ3, ОФВ6), пиковой скорости выдоха (ПСВ), минутной объемной скорости 25, 50 и 75% (МОС25%, МОС50%, МОС75%), средней объемной скорости в интервале 25-75% ФЖЕЛ (СОС25-75%), расчетом индекса ОФВ1/ФЖЕЛ, минутной вентилиции легких (МВЛ) и других показателей и сопоставлением их с табличными величинами, автоматически рассчитанными исходя из индивидуальных характеристик пациента (пол, возраст, рост, вес, этническая группа) согласно критериям European Respiratory Society (2005).

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью статистического пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc.). В связи с различиями в объеме полученных групп и небольшим общим количеством наблюдений при обработке данных применялись методы непараметрической статистики.

Результаты

За время работы были обследованы 56 больных (4 мужчин, 52 женщины). Возраст обследованных пациентов варьировал от 40 до 83 лет (средний возраст составил $63,25 \pm 7,93$ года). Длительность течения заболевания у 48 (86%) пациентов составляла более 20 лет, у 8 (14%) была от 5 до 20 лет или неизвестна. У 10 пациентов в анамнезе была операция митральной коммиссуротомии, проведенная более 10 лет назад (все эти пациенты имели длительный, более 20 лет, анамнез РБС).

На момент проведения исследования активным курильщиком являлся только 1 пациент, еще у 3 пациентов был короткий стаж (3-4 года) активного курения в анамнезе более 20 лет назад.

Распределение пациентов по стадиям (классификация Стражеско-Василенко) и ФК ХСН (классификация NYHA) представлено в табл. 2.

Синусовый ритм по данным ЭКГ имели 32 (57%) пациента, постоянную форму фибрилляции предсердий (ФП) — 24 (43%).

У 18 (32%) пациентов были выявлены рентгено-

Таблица 1. Классификация ЛГ по степени тяжести [9]

Степень тяжести ЛГ	СДЛА, мм рт.ст.
Легкая	30-50
Средней тяжести	50-80
Тяжелая	>80

Таблица 2. Распределение обследованных больных по стадиям и ФК ХСН

Стадия ХСН	I	IIA	IIБ
1 ФК, n	9	4	-
2 ФК, n	18	8	2
3 ФК, n	4	4	7

Таблица 3. Основные характеристики групп пациентов в зависимости от показателей СДЛА

	Больные без ЛГ (n=20)	ЛГ I степени (n=27)	ЛГ II степени (n=9)
Возраст, лет	62,65±8,80	62,48±5,88	65,33±10,63
Мужской пол, n	1	1	2
ИМТ, кг/м ²	30,10±4,40	28,37±4,28	23,91±4,25
Средняя длительность заболевания, лет	47,41±8,16	42,77±11,69	49,43±9,91
Митральная комиссуротомия в анамнезе, n	1	5	4
Курение в настоящее время, n	1	0	0
Фибрилляция предсердий, n	4	12	8
Стадия ХСН (I/IIA/IIБ)	15/4/1	15/8/4	1/4/4
ФК ХСН (1/2/3)	3/11/6	8/14/5	2/3/4
Рентгенологические признаки полнокровия МКК, n	4	8	6
Незначительное количество жидкости в плевральных синусах, n	0	1	3

логические признаки венозного полнокровия малого круга кровообращения, у 4 (7%) — незначительное количество жидкости в плевральных синусах (приблизительно соответствует 200-300 мл выпота).

Распределение обследованных пациентов по типам клапанного поражения было весьма гетерогенным; наиболее распространенными типами порока были сочетанный митральный с преобладанием недостаточности (18%), сочетанный митральный без четкого преобладания стеноза или недостаточности (16%) и комбинация сочетанного митрального порока с преобладанием недостаточности клапана с аортальной недостаточностью или сочетанным аортальным поражением (по 16%).

У 20 (36%) больных СДЛА не превышало 30 мм рт.ст., у 27 пациентов (48%) степень повышения СДЛА соответствовала ЛГ I степени [9], у 9 пациентов (16%) — ЛГ II степени. Основные характеристики полученных групп приведены в табл. 3.

При статистическом анализе с использованием критерия Краскела-Уоллеса возрастные и половые различия в группах оказались статистически незначимы ($p>0,05$). Ассоциации уровня СДЛА с давностью за-

болевания, типом порока и ФК ХСН по NYHA нами обнаружено не было. Не отмечено также взаимосвязи между ФК ХСН и сердечным ритмом. Были выявлены статистически значимые ($p<0,05$) различия между группами с различным СДЛА по наличию плеврального выпота, рентгенологическим признакам полнокровия МКК, сердечному ритму, наличию митральной комиссуротомии в анамнезе и стадии ХСН по Стражеско-Василенко. При попарном сравнении групп с использованием теста Манна-Уитни статистическая значимость ($p<0,05$) для указанных показателей отмечена лишь при сравнении с группой с ЛГ II степени, между группами без ЛГ и с ЛГ I степени различия незначимы ($p>0,05$).

Результаты проведенной спирографии представлены в табл. 4. Признаки рестриктивных изменений (снижение ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ3, ОФВ6, МВЛ) были выявлены у 27% пациентов: у 8 (30%) больных с ЛГ I степени, у 4 (44%) больных с ЛГ II степени и у 1 (5%) пациента с нормальным показателем СДЛА (рис. 1). Ни в одном случае не было выявлено бронхообструкции (индекс ОФВ1/ФЖЕЛ $>70\%$ у всех больных). Из скоростных показателей спирограммы аналогичные тен-

Таблица 4. Изменения ФВД в зависимости от степени ЛГ

Показатели	Больные без ЛГ (n=20)	ЛГ I степени (n=27)	ЛГ II степени (n=9)
Все показатели приведены в % от должных значений, рассчитанных согласно нормативам ERS (2005)			
ФЖЕЛ	97,42 ± 11,05	83,70 ± 19,54	77,78 ± 25,03
ОФВ1	97,32 ± 15,98	81,07 ± 19,62	74,11 ± 23,23
ОФВ3	100,6 ± 14,1	87,0 ± 19,62	81,67 ± 24,84
ОФВ6	95,8 ± 12,97	83,96 ± 19,54	77,38 ± 26,73
МВЛ	85,37 ± 14,91	72,56 ± 17,26	66,78 ± 19,94
СОС25-75%	94,95 ± 38,12	70,15 ± 23,58	63,33 ± 18,95
МОС50%	84,5 ± 28,62	64,19 ± 20,66	55,44 ± 16,79

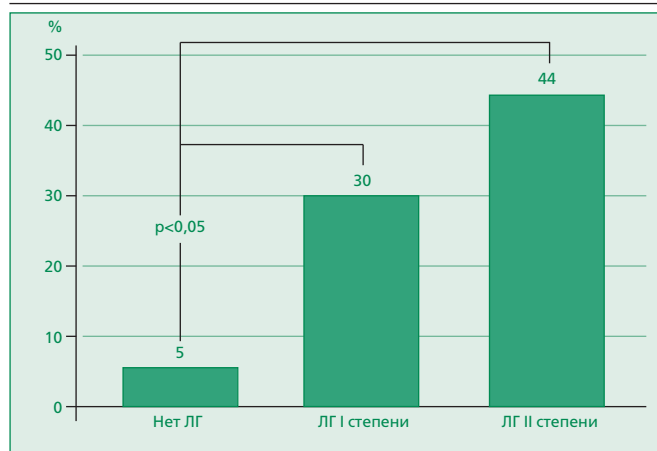


Рисунок 1. Частота выявления рестриктивных изменений ФВД в зависимости от ЛГ

денции отмечены для показателя форсированной скорости выдоха 25-75% (ФСВ25-75%) и минутной объемной скорости 50% (МОС50%).

Легочная рестрикция при анализе с использованием теста Краскела-Уоллеса достоверно ($p < 0,05$) ассоциировалась с ЛГ, при попарном сравнении тестом Манна-Уитни различия между группами пациентов с ЛГ I и II степени статистически незначимы. К сожалению, множественный регрессионный анализ данных не осуществлялся в силу невозможности корректного соблюдения условий применимости метода [10], поэтому проводилось поочередное исследование взаимосвязей показателей спирограммы с другими групповыми факторами методом Манна-Уитни.

Более высокая стадия ХСН по классификации Стражеско-Василенко коррелировала с наличием рестриктивных изменений спирограммы, но эта тенденция становилась статистически значимой ($p < 0,05$) лишь при сравнении с пациентами с ХСН IIБ стадии; между больными с ХСН I и IIА стадий статистически значимых различий не выявлено. Аналогичная тенденция была отмечена и при сравнении лиц с различными ФК ХСН по классификации NYHA: между пациентами с 1 и 2 ФК значимых различий показателей ФВД не выявлено, при сравнении 2 и 3 ФК значимыми ($p < 0,05$) были различия по показателям ФСВ25-75% и МВЛ, между 1 и 3 ФК — по ОФВ1, ФСВ25-75%, МОС50% и МВЛ.

Анализ показателей спирографии в зависимости от типа порока не показал каких-либо устойчивых тенденций.

Обсуждение

Наше исследование продемонстрировало, что у пациентов с РПС, осложненными ЛГ, имеет место статистически значимое изменение показателей ФВД по рестриктивному типу, не ассоциированное с каким-либо определенным типом клапанного поражения. Показано также, что по мере нарастания СДЛА у пациентов до-

стоверно чаще встречаются другие осложнения РБС: ХСН более высокой стадии с клинко-инструментальными проявлениями застоя по обоим кругам кровообращения и фибрилляция предсердий. При этом взаимосвязи между длительностью заболевания и наличием указанных осложнений нами не выявлено.

Рестриктивные изменения ФВД на фоне ЛГ при РПС можно, с одной стороны, связывать с циркуляторными нарушениями в малом круге кровообращения (МКК), обусловленными интерстициальным легочным фиброзом, характерным для ЛГ. Гистологические исследования, проводимые у пациентов с приобретенными клапанными пороками левых камер сердца, осложненными ЛГ, выявляют утолщение средней оболочки легочных артерий мышечного типа, очаговую пролиферацию интимы с увеличением ретикулярных волокон в стенке сосудов, очаги гиалиноза в преацинарных артериях, в ряде случаев — развитие фиброза и фиброэластоа интимы, возникновение плексиформных или ангиоматоидных поражений боковых ветвей мышечных артерий и даже окклюзионных поражений преацинарных артерий и артерий уровня респираторных бронхиол [3, 11]. В одном из клинко-морфологических исследований [11] была продемонстрирована взаимосвязь ряда морфометрических показателей (таких как индекс толщины средней мышечной оболочки артерий, стадия ЛГ по морфологической классификации Rabinovitch M. (1980), толщина средней мышечной оболочки и других) с функциональными показателями легких (ФЖЕЛ, ОФВ1, МОС75%). По-видимому, одним из механизмов уменьшения ФЖЕЛ при ЛГ является и возникновение так называемого «альвеолярного мертвого пространства» в силу редукции капиллярного русла МКК (морфологическим субстратом которого является уменьшение площади артериального просвета и окклюзионные поражения уровня респираторных бронхиол). Уменьшение скоростных показателей выдоха (СОС25-75%, МОС50%) может объясняться возрастающей на фоне ЛГ ригидностью легких, снижением их эластической тяги и увеличением внутригрудного давления, что приводит к нарушению стабильности дыхательных путей на выдохе. Так, польские авторы [8] в своем исследовании отметили снижение МОС50% у 70,5% из обследованных ими 105 больных с ревматическими митральными пороками, коррелировавшее со степенью выраженности порока (данные по ЛГ авторами не приведены).

С другой стороны, у больных с застойной сердечной недостаточностью различного генеза (в том числе и при ревматических митральных пороках) без проявлений ЛГ при гистологическом исследовании биоптатов легких также выявляются патологические изменения: расширение легочных капилляров и утолщение их ба-

зальной мембраны, утолщение интимы и фиброз стенок легочных артерий и вен, перикапиллярный отек, гемосидероз интерстиция, компрессия мелких бронхов избыточным количеством соединительной ткани, гипертрофия гладких мышц бронхов [12]. Большинство проведенных исследований у больных с застойной ХСН отмечают снижение объемных показателей легочной вентилиации — ФЖЕЛ и ОФВ1 [12].

Из вышеизложенных фактов проистекает основное ограничение нашего исследования: невозможность полностью разграничить проявления легочной рестрикции, ассоциированные непосредственно с повышением давления в легочной артерии от таковых, связанных с застойной сердечной недостаточностью. Отсутствие достоверной связи между длительностью заболевания РБС и степенью ЛГ в сочетании с тем фактом, что при рутинном эхокардиографическом обследовании определению СДЛА зачастую не уделяется внимания, крайне осложняет подбор групп пациентов с различной степенью ЛГ, которые минимально отличались бы друг от друга по другим показателям. В отличие от случаев первичной ЛГ, когда на ранних стадиях забо-

левания при высоких цифрах СДЛА у пациента может еще не быть проявлений венозного застоя, больные РБС, осложненной ЛГ, в большинстве случаев уже имеют ту или иную степень выраженности застойных явлений в малом и/или большом круге кровообращения.

Внешняя валидность нашего исследования, таким образом, является ограниченной; авторы не рекомендуют экстраполировать его результаты на больных с ЛГ иного генеза, а также пациентов молодого возраста с коротким стажем РБС.

Заключение

Невзирая на указанные ограничения, использование спирографии при РПС, осложненных ЛГ, опосредованно дает важную информацию о степени нарушения кровообращения в МКК и морфологических изменениях в легких. Выявляемая у пациента с длительно существующим РПС, особенно в отсутствие выраженных признаков ХСН, легочная рестрикция может служить указанием на наличие у него ЛГ, которая, в свою очередь, ухудшает прогноз заболевания и в ряде случаев является показанием к оперативному лечению [13, 14].

Литература

- Folomeeva O.M., Galushko E.A., Erdes Sh.F. Prevalence of rheumatic diseases in the populations of the adult population in Russia and the United States. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2008;4:4-13. Russian (Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Научно-практическая ревматология* 2008;4:4-13).
- Belov B.S., Grishaeva T.P. Acute rheumatic fever: current approaches to primary and secondary prevention. *Lechashchiy vrach* 2007;6:99-101. Russian (Белов Б.С., Гришаева Т.П. Острая ревматическая лихорадка: современные подходы к первичной и вторичной профилактике. *Лечащий врач* 2007;6:99-101).
- Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur Heart J* 2009;30(20):2493-2537.
- Gorbachevskiy S.V., Gorchakova A.I., Lepikhova I.I. Place an open lung biopsy in surgery of congenital heart disease with pulmonary hypertension. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya* 1998;1:9-11. Russian (Горбачевский С.В., Горчакова А.И., Лепихова И.И. Место открытой биопсии легкого в хирургии врожденных пороков сердца с легочной гипертензией. *Патология кровообращения и кардиохирургия* 1998;1:9-11).
- Tamm M., Higenbottam T.W., Dennis C.M. et al. Donor and recipient predicted lung volume and lung size after heart-lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(2):403-407.
- Ioffe I.Ts., Dzhoshibaev S.D., Men'shukova A.A. Instantaneous velocity parameters of expiration in patients with congenital heart disease. *Ter Arkh.* 1989;61(4):91-3. Russian (Иоффе И.Ц., Джошибаев С.Д., Меньшуква А.А. Мгновенные скоростные показатели выдоха у больного с врожденными пороками сердца. *Терапевтический архив* 1989;4:91-93).
- Haworth S. Pulmonary vascular disease in different types of congenital heart disease. Implications for interpretation of lung biopsy findings in early childhood. *Br Heart J* 1984;52(5):557-71.
- Hryniewicz T., Rawczyńska-Englert I., Malinowski R., Gutkowski P. Analysis of airway function in patients with mitral valve disease in various stages of progression [in Polish]. *Przegl Lek* 1999;56(4):270-275.
- Rybakova M.K., Alekhin M.N., Mit'kov V.V. A practical guide to ultrasound diagnosis: Echocardiography. Moscow: Vidar-M; 2008. Russian (Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике: Эхокардиография. М.: Видар-М; 2008).
- Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. Moscow: Mediasfera, 2002. Russian (Ряброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа-сфера; 2002).
- Plechev V.V., Evsyukov A.A., Kolyaskin A.A. Relationship morpho-functional indices of the lungs in patients with heart valve disease complicated by pulmonary hypertension. Proceedings of the International remote scientific conference dedicated to the memory of Professor V. Parin "The introduction of innovative technologies in surgical practice (basic and applied aspects)". Perm, 2008. Available on <http://www.osurg.com/pages/confpages/70.html>. Russian (Плечев В.В., Евсюков А.А., Коляскин А.А. и др. Взаимосвязь морфо-функциональных показателей легких у больных с пороками сердца, осложненными легочной гипертензией. Материалы Международной дистанционной научно-практической конференции посвященной памяти профессора В.Н. Парина «Внедрение инновационных технологий в хирургическую практику (фундаментальные и прикладные аспекты)». Пермь; 2008. Доступно на <http://www.osurg.com/pages/confpages/70.html>).
- Kee K., Naughton M.T. Heart failure and the lung. *Circ J* 2010;74(12):2507-2516.
- ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009;119(16):2250-2294.
- ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of patients with valvular heart disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;114(5):e84-231.

Поступила 18.05.2010

Принята в печать 25.12.2010

КУПИРУЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОПАФЕНОНА У БОЛЬНЫХ С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Р.Д. Курбанов, Н.У. Закиров, Ш.К. Азизов*

Республиканский специализированный центр кардиологии.
Узбекистан 100052, Ташкент, Мирзо Улугбекский р-н, ул. Осиё, 4

Купирующая эффективность пропafenона у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий

Р.Д. Курбанов, Н.У. Закиров, Ш.К. Азизов*

Республиканский специализированный центр кардиологии. Узбекистан 100052, Ташкент, Мирзо Улугбекский р-н, ул. Осиё, 4

Цель. Определить эффективность и оптимальные сроки приема пропafenона при купировании персистирующей фибрилляции предсердий (ПФП).

Материал и методы. В исследование включены 24 пациента (19 мужчин, 5 женщин; возраст $53,8 \pm 13,3$ года) с ПФП (продолжительностью более 7 сут). ПФП была документирована клинически, а также с помощью ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ. Показания к восстановлению синусового ритма пропafenоном определены в соответствии с рекомендациями ACC/AHA/ESC 2006 г. С целью оценки купирующей эффективности препарата всем больным проводили ЭКГ в 12 отведениях до приема препарата и через 2, 4, 8, 12 и 24 ч и в последующие дни. Также проводили эхокардиографию и исследование гормонов щитовидной железы. На фоне базисной терапии основного заболевания с включением оральных антикоагулянтов пропafenон назначали дробно: первая доза 300 мг; при сохранении ПФП и отсутствии побочных эффектов (ПЭ) через 4 ч больной получал еще 300 мг; затем по 300 мг каждые 6-8 ч до достижения суточной дозы 900-1200 мг в течение 5 сут. При восстановлении синусового ритма больному назначали поддерживающую дозу препарата 450-600 мг/сут.

Результаты. При приеме пропafenона синусовый ритм был восстановлен у 41,6% пациентов, а время восстановления синусового ритма составило $53,1 \pm 28,9$ ч от начала терапии. Купирующая эффективность нагрузочной дозы пропafenона 300 мг составила 4,2%. Эффективность препарата в первые сутки применения (доза $700 \pm 282,8$ мг) составила 12,5%. Максимальная частота восстановления синусового ритма наблюдалась в течение первых 2-3 сут приема пропafenона, составив 60% от всех случаев эффективного применения препарата. В группе больных с невосстановленным синусовым ритмом, по сравнению с группой эффективно леченных больных, отмечали большую продолжительность ПФП $105,8 \pm 89,0$ против $39,7 \pm 38,9$ дней ($p < 0,05$), соответственно, и исходный дефицит пульса $24,6 \pm 15,0$ против $13,56 \pm 5,7$ ударов в мин ($p < 0,05$), соответственно. На фоне курсового приема пропafenона в дозах 900-1200 мг/сут за период наблюдения в 8,6% случаев выявлены кардиальные, еще у 4,3% пациентов – транзиторные некардиальные ПЭ. При этом ПЭ не сопровождалось существенным ухудшением самочувствия больных и не требовали отмены препарата.

Заключение. Купирующая эффективность курсового приема пропafenона в дозе 900-1200 мг/сут при ПФП составила 41,6%. Вероятность восстановления синусового ритма максимальна на 2-3 сут. Группа больных с неэффективной терапией отличалась большей продолжительностью последнего приступа ПФП и большим исходным дефицитом пульса. Курсовой прием пропafenона в дозе 900-1200 мг/сут сопровождался развитием транзиторных ПЭ, не требующих отмены препарата, у 12,6% больных.

Ключевые слова: персистирующая фибрилляция предсердий, пропafenон, эффективность, безопасность.

РФК 2011;7(1):31-36

Antiarrhythmic efficacy of propafenone in patients with persistent atrial fibrillation

R.D. Kurbanov, N.U. Zakirov, Sh.K. Azizov*

Republican Cardiology Center. Osiy ul 4, Mirzo Ulugbek district, Tashkent, 100052 Uzbekistan

Aim. To assess propafenone antiarrhythmic efficacy and optimal timing of the drug administration for relief of persistent atrial fibrillation (PAF).

Material and methods. 24 patients (19 men, 5 women, aged $53,8 \pm 13,3$) with PAF (duration is more than 7 days) were included in the study. PAF was confirmed clinically as well as by ECG and daily ECG monitoring. Indications for sinus rhythm recovery by propafenone were defined in according to the ACC/AHA/ESC recommendations (2006). 12-lead ECG was performed before the first administration and 2, 4, 8, 12, 24 hours and some next days after propafenone therapy start. Echocardiography and thyroid hormone tests were also performed. Propafenone was administered additionally to standard treatment of the underlying disease and oral anticoagulants. The first dose of propafenone was 300 mg, after 4 hours patients received next dose of 300 mg if atrial fibrillation persisted and no side effects were observed, then doses of 300 mg were administered every 6-8 hours (but not more than 900-1200 mg per day) during 5 days. Maintenance propafenone dose of 450-600 mg daily was used in case of sinus rhythm recovery.

Results. Sinus rhythm was restored in 41,6% of patients taking propafenone, and time of sinus rhythm recovery was $53,1 \pm 28,9$ hours after therapy start. Propafenone antiarrhythmic efficacy in the loading dose (300 mg) was 4,2%. Propafenone efficacy during the first 24 hours (dose of $700 \pm 282,8$ mg) was 12,5%. The maximum rate of sinus rhythm recovery was observed during the first 2-3 days of propafenone receiving (60% of all patients with rhythm recovery). Patients with unrecovered sinus rhythm had longer duration of PAF in comparison with this in effectively treated patients, $105,8 \pm 89,0$ vs $39,7 \pm 38,9$ days ($p < 0,05$), respectively, as well as the more prominent basal pulse deficit, $24,6 \pm 15,0$ vs $13,56 \pm 5,7$ beats per minute ($p < 0,05$), respectively. Cardiac and transient noncardiac side effects were registered in 8,6 and 4,3% of patients taking propafenone in dose of 900-1200 mg/day, respectively. Side effects did not require propafenone therapy cessation.

Conclusion. Propafenone (900-1200 mg/day) antiarrhythmic efficacy in PAF was 41,6%. The probability of sinus rhythm recovery was maximal during the first 2-3 days. Ineffectively treated patients had longer duration of PAF last episode and more prominent basal pulse deficit in comparison with these in effectively treated patients. Transient side effects not requiring propafenone (900-1200 mg/day) withdrawal were observed in 12,6% of patients.

Key words: persistent atrial fibrillation, propafenone, efficacy, safety.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):31-36

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

Фибрилляция предсердий (ФП) – самая распространенная из имеющихся аритмий, встречающихся в клинической практике. Распространенность ФП увеличивается с возрастом и при наличии структурных заболеваний сердца [1-3].

Сведения об авторах:

Курбанов Равшанбек Давлетович – д.м.н., профессор, директор РСЦК

Закиров Нодир Узуевич – д.м.н., гл.н.с. и руководитель лаборатории аритмий сердца РСЦК

Азизов Шерзод Камолитдинович – м.н.с.

той же лаборатории

Согласно Рекомендациям ACC/AHA/ESC (2006), различают пароксизмальную, персистирующую и постоянную формы ФП. Первые две клинические формы отличаются от постоянной возможностью восстановления синусового ритма самостоятельно (пароксизмальная ФП) либо с помощью медикаментозной или электрической кардиоверсии (персистирующая ФП); а также склонностью к повторным приступам – рецидивам ФП [4].

Следовательно, одной из важных составляющих лечения пациентов с рецидивирующей, в частности персистирующей ФП является восстановление синусово-

го ритма. Известно, что сложность купирования ФП, как правило, пропорциональна ее продолжительности [4].

Рекомендованными для фармакологической кардиоверсии при персистирующей форме ФП можно считать несколько антиаритмических препаратов (ААП): дофетилид, амиодарон, ибутилид, флекаинид, пропафенон, хинидин [4-6]. Однако только некоторые из них (амиодарон, пропафенон) доступны узбекским кардиологам.

В рекомендациях АНА/ACC/ESC указаны следующие показания (противопоказания) к фармакологической кардиоверсии при персистирующей ФП: оправдан однократный прием болюсной дозы пропафенона или флекаинида перорально за пределами стационара для купирования приступа персистирующей формы ФП («таблетка в кармане»). Такое же лечение применимо и в условиях стационара и может быть назначено больным без выраженных органических заболеваний сердца — класс рекомендаций IIb [4].

При этом рекомендуемая «нагрузочная доза» пропафенона составляет 600 мг однократно. В то же время, используя однократный прием 600 мг пропафенона в купировании рецидивов ФП на фоне высокой купирующей эффективности препарата, мы нередко наблюдали побочные эффекты в виде гипотонии и брадикардии. В связи с этим нами предложена новая схема нагрузочной дозы пропафенона, подразумевающая дробное назначение 600 мг препарата в виде 300+300 мг, которое позволило бы снизить вероятность побочных эффектов при сохранении купирующей эффективности препарата [7,8].

Наряду с этим нет единого мнения об оптимальных сроках курсового приема пропафенона для купирования персистирующей ФП, который может колебаться от однократного приема 600 мг до 30-дневного приема препарата в дозе 450 мг/сут. При этом купирующий эффект пропанорма при персистирующей ФП варьирует от 40,6% до 83,7% [9,10].

Цель исследования — определить эффективность и оптимальные сроки приема пропафенона при купировании персистирующей фибрилляции предсердий (продолжительность приступа более 7 сут).

Материал и методы

В исследование были включены 24 пациента (19 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 24 лет до 70 лет (в среднем $53,8 \pm 13,3$), находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном центре кардиологии.

Критериями включения пациентов в исследование явились:

- гемодинамически стабильные симптомные эпизоды ФП с продолжительностью последнего эпизода бо-

лее 7 дней, но не более 1 года;

- возраст от 18 до 70 лет;
- письменное согласие больного;
- сохраненная систолическая функция левого желудочка ($ФВ \geq 50\%$);
- толщина стенок левого желудочка (ЛЖ) менее 14 мм (по данным трансторакальной эхокардиографии);
- адекватная антикоагулянтная терапия со 2 дня при ФП продолжительностью менее 1 мес либо не менее 4 нед при продолжительности ФП более 1 мес.

Критерии не включения в исследование: нестабильная стенокардия; стенокардия напряжения 3-4 ФК, хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA, перенесенные операции на сердце, клапанные дефекты, требующие хирургической коррекции, искусственный водитель ритма, интервал $QT > 420$ мс, предшествующий синдром слабости синусового узла, предшествовавшие эпизоды стойкой желудочковой аритмии, остановки сердца, артериальная гипотония (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.), брадикардия (ЧСС ниже 60 уд./мин.), увеличение размеров левого предсердия более 45 мм, выраженная дисфункция печени и почек, тяжелая легочная недостаточность, атрио-вентрикулярная блокада II-III ст., тромб левого предсердия, гормонально подтвержденная дисфункция щитовидной железы, сахарный диабет в стадии декомпенсации, предшествующая неэффективность или непереносимость пропафенона.

Прием специфических ААП прекращался не менее чем за 5 периодов полувыведения препарата к моменту включения в исследование.

Всем больным в день поступления проводились исследование необходимых биохимических показателей крови (креатинин, азот мочевины, печеночные трансаминазы, билирубин, глюкоза, калий, натрий), электрокардиография (ЭКГ), мониторинг ЭКГ по Холтеру (ХМЭКГ), трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ).

ЭхоКГ проводили в М и В режимах на аппарате En Visor C (PHILIPS, Голландия) по стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества [11]. При этом определялись переднезадний размер левого предсердия (ЛП), конечно-систолический размер (КСР), конечно-диастолический размер (КДР), фракция выброса (ФВ) левого желудочка. Конечно-диастолические (КДО) и конечно-систолические (КСО) объемы вычислялись по формуле «площадь–длина». Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определяли по формуле R. Devereux и согласно конвенции Penn [12].

У всех больных клинически, а также с помощью ЭКГ и ХМЭКГ была документирована персистирующая

ФП, определены показания к восстановлению синусового ритма пропафеноном в соответствии с рекомендациями ACC/AHA/ESC 2006 г.

Всем больным предварительно назначалась антикоагулянтная терапия. Стартовая доза варфарина подбиралась в зависимости от сопутствующей терапии и анамнестических особенностей пациента, составляя 2,5–5 мг/сут. Терапевтическая доза препарата корректировалась в соответствии со значениями МНО по аналогии с Российским Федеральным руководством по использованию лекарственных средств [13]. Дозу варфарина расценивали как подобранную, если она обеспечивала стабильный уровень гипокоагуляции (МНО 2–3) на протяжении 2–3 определений. Продолжительность приема варфарина после восстановления синусового ритма составляла не менее 4 недель.

Для восстановления синусового ритма пропафенон (Пропанорм, PRO. MED. CS Praha a.s. Республика Чехия) назначался по следующей схеме: первоначальная доза равнялась 300 мг; при сохранении ФП и отсутствии выраженной гипотонии и брадикардии через 4 ч больной принимал еще 300 мг препарата, затем по 300 мг каждые 6–8 ч до достижения суточной дозы 900–1200 мг, продолжительность лечения составила 5 дней [14]. С целью оценки купирующей эффективности препарата ЭКГ регистрировалась в 12 стандартных отведениях: за 10 мин до приема пропафенона, затем через 4, 8, 12 и 24 ч после приема первой дозы, а в последующем 1 раз в день в течение 5 сут. При восстановлении синусового ритма больному назначалась поддерживающая доза препарата 450–600 мг/сут. При отсутствии купирующего эффекта пропафенона больному подбирался другой антиаритмический препарат.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Цифровые результаты описывали с помощью $M \pm \sigma$ (среднеарифметического и ее среднеквадратического отклонения). Различия считали достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования

Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Этиологической причиной персистирующей ФП явились: ИБС — у 6 (25%) больных, артериальная гипертензия (АГ) — у 3 (12,5%), ИБС в сочетании с АГ — у 9 (37,5%), постмиокардитический кардиосклероз (ПМКС) — у 4 (16,6%), идиопатическая форма ФП — у 2 (8,4%) больных.

Анамнез ФП у пациентов с персистирующей формой колебался от 1 мес до 22 лет. Последний эпизод ФП продолжался от 8 дней до 11 мес, составив в среднем $79,9 \pm 82,4$ дня.

При пероральном приеме пропанорма по вышеописанной схеме синусовый ритм был восстановлен у

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Клинические признаки	Персистирующая форма ФП (n=24)
Мужчины, n (%)	19 (79,2%)
Женщины, n (%)	5 (20,8%)
Средний возраст, лет	$53,8 \pm 13,29$
Частота пульса, мин ⁻¹	$94,4 \pm 17,2$
ЧСС, мин ⁻¹	$114,0 \pm 20,9$
Дефицит пульса, мин ⁻¹	$19,6 \pm 13,47$
САД, мм рт.ст.	$132,9 \pm 18,9$
ДАД, мм рт.ст.	$83,1 \pm 9,53$
Продолжительность последнего эпизода ФП, дни	$79,9 \pm 82,4$

10 (41,6%) из 24 пациентов, а среднее время восстановления синусового ритма составило $53,1 \pm 28,9$ ч от начала терапии.

При этом у 1 (4,2%) из 24 пациентов с продолжительностью ФП 8 сут синусовый ритм восстановился в течение первых 4 ч после однократного приема 300 мг пропанорма внутрь. Еще у 2 (8,4%) больных с продолжительностью ФП $26 \pm 1,4$ дней синусовый ритм восстановился на фоне суточной дозы пропанорма 750–900 мг в течение 24 ч от начала терапии (рис. 1).

К 48 ч от начала терапии восстановление синусового ритма произошло еще у 3 (12,5%) больных со средней продолжительностью ФП $25,3 \pm 8,9$ дней, у 2 (8,4%) из них ритм восстановился на дозе 900 мг/сут, а еще у 1 (4,2%) — на фоне приема 1050 мг/сут.

К 72 часу от начала терапии синусовый ритм восстановился еще у 3 (12,5%) больных со средней продолжительностью ФП $26,7 \pm 9,0$ дней, к концу 4 сут восстановление синусового ритма наблюдалась еще у 1 (4,2%) больного с продолжительностью ФП 120 дней, которым был назначен пропафенон в дозе 1200 мг/сут. На 5 сут курсового приема пропанорма случаев восстановления синусового ритма не отмечено.

Таким образом, у лиц с ФП продолжительностью более 7 сут купирующая эффективность нагрузочной дозы пропанорма 300+300 мг составила 4,2%. 24-ч (суточная) эффективность препарата в дозе $700 \pm 282,8$ мг составила 12,5%. Чаще всего восстановление синусового ритма наблюдалось в течение 2–3 сут приема пропафенона (суммарная доза 1800–3000 мг), составив 60% от всей эффективности препарата.

Как видно из рис. 2, положительный купирующий эффект пропафенона повышается по мере увеличения суммарной дозы препарата до 1800–3000 мг. При этих дозах ритм восстановился у 6 (25%) больных, еще у 1 (4,2%) пациента ритм восстановился на 4 сут от начала терапии при увеличении максимальной суммарной дозы препарата до 3900 мг. Таким образом, при персистирующей ФП

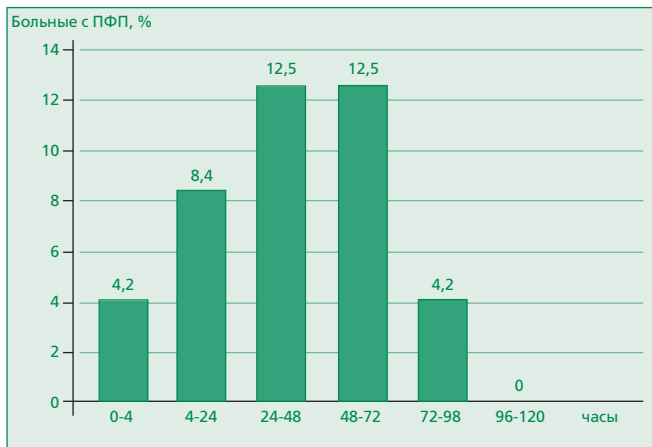


Рисунок 1. Динамика восстановления синусового ритма в зависимости от времени

суммарная доза для восстановления синусового ритма составила в среднем 1950 ± 1122 мг препарата.

В зависимости от эффективности фармакологической кардиоверсии проведен сравнительный анализ общеклинических, а также ЭхоКГ показателей. В связи с этим больные были разделены на 2 группы: 1 группу составили больные с восстановленным синусовым ритмом на фоне курсового приема пропафенорма, 2 группу — больные с сохраняющейся ФП. Установлено, что этиологические факторы ФП и базисная терапия основного заболевания в обеих группах не различались. Во 2 группе отмечаются большая продолжительность ФП ($105,8 \pm 89,0$ против $39,7 \pm 38,9$ дней; $p < 0,05$) и исходный дефицит пульса ($24,6 \pm 15,0$ против $13,56 \pm 5,7$ ударов в минуту; $p < 0,05$). Достоверные межгрупповые различия не выявлены и по следующим ЭхоКГ показателям: размер ЛП, КДО ЛП, толщина МЖП и ЗСЛЖ, ФВ ЛЖ и др. (табл. 2). Это, возможно, объясняется относительно малым количеством больных в сравниваемых группах и свидетельствует о необходимости дальнейшего продолжения исследования.

Наряду с оценкой купирующей эффективности пропафенорма при персистирующей ФП анализировалась и частота развития побочных эффектов препарата. На фоне приема пропафенорма в дозах 900-1200 мг/сут за период наблюдения в 2 (8,4%) случаях выявлены побочные эффекты в виде снижения систолического артериального давления до 90 мм рт.ст. и в 1 (4,2%) случаев — в виде головной боли и диспепсии.

При этом как кардиальные, так и некардиальные побочные эффекты не сопровождалась существенным ухудшением самочувствия больных и не требовали отмены пропафенона.

Обсуждение

Как следует из многих публикаций, вероятность восстановления синусового ритма, в особенности спонтанного, значительно снижается после 7 сут. Именно по-

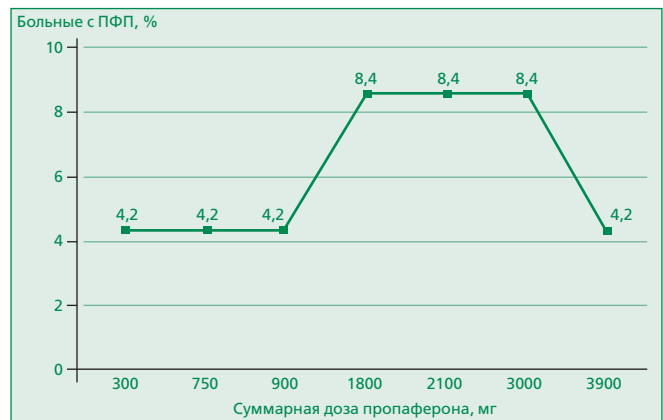


Рисунок 2. Динамика восстановления синусового ритма в зависимости от суммарных доз пропафенона

этому временная граница между пароксизмальной и персистирующей ФП проходит через этот срок [4]. Следует отметить, что с практической точки зрения рекомендуемая классификация клинических форм ФП не лишена недостатков. Согласно рекомендациям АСС/АНА/ESC (2006), значительная часть рецидивов ФП, продолжавшихся менее 7 сут и купированных фармакологической или электрической кардиоверсией, не могут быть квалифицированы однозначно [4,9]. Так, при продолжительности медикаментозно купированных эпизодов ФП менее 7 сут (пароксизмальная ФП по срокам) они могут характеризоваться как персистирующая ФП. При этом не соблюдается один из основных критериев персистирующей ФП — продолжительность эпизода более 7 сут, в течение которых сохраняется вероятность самостоятельного восстановления синусового ритма. В связи с этим в научной литературе можно встретить различные толкования персистирующей и пароксизмальной ФП [4,9,15].

Мы также считали целесообразным выставлять диагноз персистирующей ФП при её продолжительности более 7 сут, который является основным критерием персистирования. Существует ограниченное количество исследований, посвященных изучению эффективности пропафенона при ФП продолжительностью более 7 сут, и результаты их неоднозначны [4,9].

В то же время, многие авторы в качестве основного критерия дифференцирования пароксизмальной и персистирующей ФП используют информацию о характере восстановления синусового ритма: при самостоятельном — пароксизмальная, при фармакологической или электрической кардиоверсии — персистирующая ФП независимо от сроков продолжительности ФП.

Именно такой методологический подход в определении персистирующей ФП мог стать причиной высокой купирующей эффективности пропафенона 600 мг однократно в исследовании ПРОМЕТЕЙ — 83,7% [6]. В этом исследовании средняя продолжительность ФП

Таблица 2. Сравнительный анализ клинико-инструментальных показателей больных с восстановленным синусовым ритмом и сохраняющейся ФП на фоне лечения пропанормом

Показатели	1 группа (n=10)	2 группа (n=14)	p или χ^2
Мужчины, n (%)	8 (80%)	11 (78,5%)	$\chi^2=0,41$
Женщины, n (%)	2 (20%)	3 (21,5%)	$\chi^2=0,52$
АГ, n	0	3	$\chi^2=0,22$
ИБС, n	2	4	$\chi^2=0,43$
ИБС+АГ, n	4	4	$\chi^2=0,61$
ПМКС, n	2	2	$\chi^2=0,24$
Идиопатическая, n	1	1	$\chi^2=0,11$
Возраст, лет	53,22±12,44	54,14±14,42	p=0,87
Продолжительность эпизода ФП, дни	39,78±38,94	105,8±89,04	p=0,049
Рост, см	175,78±9,27	173,29±8,43	p=0,51
Вес, кг	84,22±10,86	78,36±13,44	p=0,28
Пульс, мин ⁻¹	94,78±14,21	95,07±19,78	p=0,97
ЧСС, мин ⁻¹	108,3±14,4	119,7±23,1	p=0,2
Дефицит пульса, мин ⁻¹	13,56±5,7	24,64±15,07	p=0,048
САД, мм рт.ст.	133,89±17,1	133,93±20,21	p=0,9
ДАД, мм рт.ст.	81,67±6,12	85,0±10,92	p=0,41
ЛП, мм	35,71±6,35	37,02±5,5	p=0,6
КДО ЛП, мм ³	58,8±21,96	61,0±33,37	p=0,86
МЖП, мм	10,9±1,3	10,5±2,3	p=0,64
ЗСЛЖ, мм	9,8±1,5	10,5±1,4	p=0,26
КДР, мм	53,2±4,7	53,6±5,4	p=0,85
КСР, мм	35,5±2,4	35,6±6,3	p=0,96
КДО, мм ³	137,64±27,24	140,55±34,29	p=0,83
КСО, мм ³	52,9±8,6	54,55±23,89	p=0,84
ММЛЖ, г	211,62±36,37	219,39±51,66	p=0,69
УО, мм ³	84,74±26,01	85,25±19,85	p=0,95
ФВ, %	60,34±9,83	61,0±9,81	p=0,87

составила лишь 22±2,0 ч, что более чем в 2 раза меньше, чем временной период с максимальной вероятностью самостоятельного восстановления синусового ритма — 48 ч [6]. В нашем исследовании средняя продолжительность ФП составляла 79,96±82,42 дней, что в 80 раз выше соответствующего показателя в исследовании ПРОМЕТЕЙ. При этом минимальная продолжительность ФП в нашем исследовании длилась 8 дней (более 7 сут), что полностью соответствует временным критериям персистирующей ФП.

Согласно концепции «ФП порождает ФП», вероятность восстановления синусового ритма снижается по мере увеличения продолжительности ФП. В связи с этим эффективность фармакологической кардиоверсии не может быть сопоставимой при значительных различиях по длительности эпизодов ФП [14].

Нами установлено, что купирующая эффективность нагрузочной дозы пропанорма при ФП продолжительностью более 7 сут составила всего 4,2%, а суточная эффективность пропанорма в дозах 900-1200 мг (в течение 24 ч от начала приема) также была невысокой

— 12,5%, что существенно ниже соответствующих показателей препарата при ФП, продолжающихся менее 7 сут, особенно 24-48 ч [9,16].

Максимальная частота восстановления синусового ритма на фоне курсового приема пропанорма отмечена на 2-3 сут терапии (60% от всей эффективности) с последующим снижением купирующей эффективности на 4 сут лечения, а на 5 сут приема пропафенона случаев восстановления синусового ритма не наблюдалось. Таким образом, подтвердилось положение о целесообразности 4-5-дневной краткосрочной терапии пропафеноном, позволившей восстановить синусовый ритм у 41,6%. Эти результаты в целом совпадают с данными Kochiadakis G.E. с соавт. [10], где купирующая эффективность пропафенона при ФП продолжительностью более 3 нед составляла 40,6%. При этом в отличие от нашего исследования пропафенон назначался в меньшей дозе (450 мг\сут), но принимался значительно дольше — 30 дней.

Как известно, по результатам исследования при длительной адекватной терапии основного заболевания

ния у 8% больных с ФП могут наблюдаться самостоятельное восстановление синусового ритма, объясняемое положительным влиянием базисной терапии на гемодинамические и электрофизиологические свойства миокарда [14]. Таким образом, не все случаи восстановления синусового ритма в исследовании Kouchadakis G.E. с соавт. [17] могут быть напрямую связаны с действием пропафенона.

Как показали наши результаты, вероятность успешного восстановления синусового ритма пропафеноном низка у больных с большим исходным дефицитом пульса и с большей продолжительностью последнего эпизода ФП, что может быть объяснено концепцией «ФП порождает ФП» и в целом согласуется с результатами других авторов [9, 10].

Вместе с тем, важным аспектом применения ААП для фармакологической кардиоверсии является их безопасность. В нашем исследовании удовлетворительная эффективность пропанорма сочеталась с его хорошей переносимостью.

Анализ литературы свидетельствует о том, что прием пропафенона может приводить к развитию кардиальных (аритмических) побочных эффектов у 10-20% больных [18]. Существенно меньшее их выявление в нашем исследовании можно объяснить строгими критериями включения в исследование. Несколько реже в сравнении с общепринятыми (13-20%)

встречались и экстракардиальные побочные эффекты, наблюдавшиеся в нашем исследовании (12,5%).

Заклучение

Таким образом, наши результаты подтверждают высокую эффективность и безопасность пропафенона (Пропанорм) при купировании персистирующей ФП (ФП продолжительностью более 7 сут согласно АСС/АНА/ESC (2006)) у больных без выраженных органических нарушений миокарда.

При персистирующей ФП (продолжительность более 7 сут) и отсутствии противопоказаний к назначению ААП IC класса купирующая эффективность курсового приема пропафенона составила 41,6%; на фоне нагрузочных доз — 4,2%, суточной — 12,6%.

Вероятность купирующей эффективности пропафенона в дозе 900-1200 мг при персистирующей ФП была максимальной на 2-3 сут и практически отсутствовала после 5 сут лечения.

Больные с восстановленным синусовым ритмом отличались меньшей продолжительностью последнего эпизода ФП и меньшим дефицитом пульса (<15 уд/мин) к моменту начала приема пропафенона.

Побочные эффекты, возникшие на фоне приема пропафенона в течение 5 дней в дозе 900-1200 мг/сут (12,5%), не требовали отмены препарата.

Литература

1. Kushakovskiy M.S. Atrial fibrillation (causes, mechanisms, clinical forms, treatment, prevention). SPb.: IKF «Foliant»; 1999. Russian (Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение, профилактика). СПб.: ИКФ «Фоллиант»; 1999).
2. Kurbanov R.D., Zakirov N.U., Azizov Sh.K. Preventive efficacy of propafenone in patients with recurrent atrial fibrillation. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal 2009;6:40-44. Russian (Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Азизов Ш.К. Профилактическая эффективность пропафенона у больных с рецидивирующими формами фибрилляции предсердий. Российский кардиологический журнал 2009;6:40-44).
3. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. Am J Cardiol 1998;82(8A):2N-9N.
4. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. Eur Heart J 2006;27(16):1979-2030.
5. Falk R.H., Decara J.M. Dofetilide: A new pure class III antiarrhythmic agent. Am Heart J 2000; 140(5):697-706.
6. Falk R.H., Pollak A., Singh S.N., Friedrich T. Intravenous dofetilide, a class III antiarrhythmic agent, for the termination of sustained atrial fibrillation or flutter. J Am Coll Cardiol 1997; 29(2): 385-390.
7. Kurbanov R.D., Zakirov N.U., Azizov Sh.K. Ways to improve the effectiveness of pharmacological cardioversion for recurrent atrial fibrillation. Kardiologiya Uzbekistana 2007; 2 (4): 12-15. Russian (Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Азизов Ш.К. Пути повышения эффективности фармакологической кардиоверсии при рецидивирующих формах фибрилляции предсердий. Кардиология Узбекистана 2007; 2 (4): 12-15).
8. Kurbanov R.D., Zakirov N.U., Azizov Sh.K. Effectiveness propanorm in providing emergency assistance in patients with recurrent atrial fibrillation. Vestnik ekstremnoy meditsiny 2008; 2: 57-61. Russian (Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Азизов Ш.К. Эффективность пропанорма в оказании экстренной помощи у больных при рецидивах фибрилляции предсердий. Вестник экстренной медицины 2008; 2: 57-61).
9. Fomina I.G., Tarzimanova A.I., Vetluzhskiy A.V., Abramova A.A. Propafenone in restoring and maintaining sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation. " PROMETEEY " - an open multicenter study in Russia. Rational pharmacotherapy in cardiology 2006; 1:37-

40. Russian (Фомина И.Г., Тарзимова А.И., Ветлужский А.В., Абрамова А.А. Пропафенон при восстановлении и сохранении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» — открытое мультицентровое исследование в РФ. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2006; 1:37-40).
10. Kouchadakis G.E., Igoumenidis N.E., Parthenakis F.I., Chlouverakis G.I., Vardas P.E. Amiodarone versus propafenone for conversion of chronic atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. J Am Coll Cardiol 1999;33(4):966-71.
11. Henry W.L., DeMaria A., Gramiak R. et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. Circulation 1980;62(2):212-7.
12. Devereux R.B., de Simone G., Ganau A. et al. Left ventricular hypertrophy and hypertension. Clin Exp Hypertens 1993;15(6):1025-32.
13. Chuchalin A.G., Vyalkov A.I., Belousov Yu.B., Yasnetsov V.V., editors. Federal guidelines on the use of drugs (formulary system). Issue VIII. M.: Ekho; 2007. S. 156-158. Russian (Чучалин А.Г., Вялков А.И., Белоусов Ю.Б., Яснецов В.В., редакторы. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск VIII. М.: ЭХО; 2007. С. 156-158).
14. Wijffels M.C., Kirchhoff C.J., Dorland R., Allesie M.A. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. Circulation 1995;92(7): 1954-68.
15. Preobrazhenskiy D.V. Atrial fibrillation in elderly patients. Klinicheskaya gerontologiya 2008; 11: 42-49. Russian (Преображенский Д.В. Мерцание предсердий у больных пожилого возраста. Клиническая геронтология 2008; 11: 42-49).
16. Tataryk V.A. Paroxysmal atrial fibrillation: treatment choice. Kardiotskulyarnaya terapiya i profilaktika 2007; 6 (3):82 - 89. Russian (Татарский В.А. Пароксизмальные формы фибрилляции предсердий: выбор купирующей терапии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6 (3):82 – 89).
17. Deedwania P.C., Singh B.N., Ellenbogen K. et al. Spontaneous Conversion and Maintenance of Sinus Rhythm by Amiodarone in Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation. Circulation 1998; 98(23): 2574-2579.
18. Boytsov S.A. Atrial Fibrillation. SPb.: ELBI-SPb; 2001. Russian (Бойцов С.А. Мерцательная аритмия. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2001).

Поступила 03.11.2010

Принята в печать 30.11.2010

ВТОРОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ



VII Всероссийская научно-практическая конференция

Спорные и нерешенные проблемы диагностики и лечения артериальной гипертонии

г. Тюмень, 10-11 марта 2011 года

Адрес оргкомитета: ФГУ РКНПК

121552, г. Москва. 3-я Черепковская ул., д.15А

Контактные телефоны: (495) 414-62-14, 414-61-18

Факс/автоответчик: (495) 414-62-14

E-mail: AG-VNOK@yandex.ru

WWW.GIPERTONIK.RU

ВСЯ ИНФОРМАЦИЯ И РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ НА САЙТЕ: WWW.GIPERTONIK.RU

НАЧАЛО РЕГИСТРАЦИИ 01.09.2010

ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ С 01.06.2010 ПО 01.02.2011



реклама

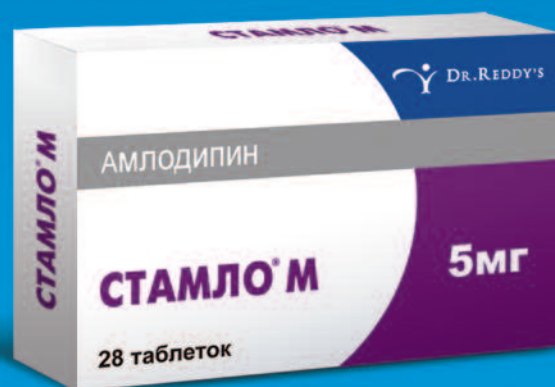
Легкое дыхание сердца!

СТАМЛО® М

АМЛОДИПИНА МАЛЕАТ
таблетки 5 мг и 10 мг

Зарегистрирован в 25 странах мира,
включая США, Великобританию
и Россию, для лечения:

- артериальной гипертонии
- стенокардии напряжения
- вазоспастической стенокардии



ВЫБОР ПРЕПАРАТА АМЛОДИПИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ

С.Ю. Марцевич^{1,2}, Н.А. Дмитриева^{1*}, А.Д. Деев¹, Ю.В. Лукина¹, Л.А. Соколова³, В.В. Якусевич⁴

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

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Санкт-Петербургская Государственная Медицинская Академия. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

⁴ Ярославская государственная медицинская академия. 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Выбор препарата амлодипина при лечении артериальной гипертензии с точки зрения экономической целесообразности

С.Ю. Марцевич^{1,2}, Н.А. Дмитриева^{1*}, А.Д. Деев¹, Ю.В. Лукина¹, Л.А. Соколова³, В.В. Якусевич⁴

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

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Санкт-Петербургская Государственная Медицинская Академия. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

⁴ Ярославская государственная медицинская академия. 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Цель. Сравнить экономическую эффективность антигипертензивной терапии, основанной на дженерическом и оригинальном препаратах амлодипина, у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени в исследовании НОРСТ.

Материал и методы. В исследование НОРСТ были включены 60 пациентов с АГ 1-2 степени. Пациенты после отмывочного периода были рандомизированы в группу приема дженерического (группа 1) или оригинального (группа 2) амлодипина в начальной дозе 5 мг. При недостаточном эффекте доза амлодипина увеличивалась до 10 мг, а затем последовательно добавлялись лизиноприл 10 мг и гидрохлортиазид 12,5 мг. Общая длительность лечения составляла 10 нед (70 дней). Критерием эффективности терапии являлось достижение целевого уровня артериального давления (АД) (<140/90 мм рт.ст.). После индивидуального анализа достижения пациентами целевого уровня АД был проведен анализ эффективности затрат лечения всех больных.

Результаты. Целевого уровня АД удалось достичь у 25 (89%) пациентов группы 1 и у 27 (96%) пациентов группы 2. Общие прямые затраты за 10 нед в группе 1 составили 21 206 руб, а в группе 2 — 80 073 рубля. Коэффициент стоимость-эффективность (CER) для группы 1 составил: CER=21 206/0,89=23 827 рублей. Для группы 2 CER=80 073/0,96=83 409 руб. Затраты на достижение целевого АД у 1 пациента группы 1 оказались в 3,5 раза ниже таковых в группе 2.

Заключение. Применение дженерического амлодипина (Стамло М) дает возможность привлечения в лечебный процесс большего количества пациентов с АГ за счет снижения стоимости лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, амлодипин, дженерический препарат, фармакоэкономический анализ.

РФК 2011;7(1):37-41

The choice of the drug amlodipine for the hypertension treatment from the standpoint of economic feasibility

S.Yu. Martsevich^{1,2}, N.A. Dmitrieva^{1*}, A.D. Deev¹, Yu.V. Lukina¹, L.A. Sokolova³, V.V. Yakusevich⁴

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

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

³St. Petersburg State Medical Academy. Piskarevskiy pr., St. Petersburg, 195067 Russia

⁴Yaroslavl State Medical Academy. Revolyutsionnaya ul. 5, Yaroslavl, 150000 Russia

Aim. To compare the cost-effectiveness of antihypertensive therapy based on a generic and original drugs of amlodipine in patients with arterial hypertension (HT) degree 1-2 in NORST study.

Material and methods. Patients (n=60) with HT degree 1-2 were involved in NORST study. After wash-out period they were randomized to receive generic (Group 1) or original (Group 2) amlodipine in the initial dose of 5 mg daily. In case of insufficient antihypertensive effect dose of amlodipine was increased to 10 mg per day and then successively lisinopril 10 mg daily and hydrochlorothiazide 12.5 mg one time per day were added. The total duration of treatment was 10 weeks (70 days). Achieving target blood pressure (BP) (<140/90 mm Hg) was the criterion of the effectiveness of therapy. Cost-effectiveness analysis of treatments in all patients was performed after individual analysis of the target BP achieving.

Results. The target BP level was achieved in 25 (89%) patients of Group 1 and in 27 (96%) patients of Group 2. Total direct costs over 10 weeks amounted to 21 206 rubles in group 1, and 80 073 rubles in group 2. The cost-effectiveness ratio (CER) for group 1 was: CER=21 206/0.89=23 827 rubles. For Group 2, CER=80 073/0.96=83 409 rubles. Costs for achieving target BP in 1 patient of Group 1 were 3.5 times lower than these in group 2.

Conclusion. The use of generic amlodipine (Stamlo M) has opportunity to draw in the healing process more hypertensive patients due to reducing the cost of treatment.

Key words: arterial hypertension, amlodipine, generic drug, pharmacoeconomic analysis.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):37-41

*Автор, ответственный за переписку (corresponding author): ndmitrieva@gnicpm.ru

Сведения об авторах:

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

Дмитриева Надежда Анатольевна — к.м.н., н. с. того же отдела

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

Лукина Юлия Владимировна — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, ассистент кафедры доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Соколова Людмила Андреевна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии СПб ГМА

Якусевич Владимир Валентинович — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии

Общепризнано ведущее значение артериальной гипертензии (АГ) как одной из основных причин сердечно-сосудистых осложнений и ранней инвалидизации населения. По данным экспертов ВОЗ число лиц с АГ в мире в 2009 году составило более 1 миллиарда человек [1]. Затраты на антигипертензивную терапию значительно увеличились за последние годы в связи со стремлением достижения более низких целевых уровней артериального давления (АД) и неуклонным повышением цен на современные антигипертензивные препараты. Терапия АГ становится одной из самых дорогостоящих в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с учетом высокой распространенности этого заболевания. Лечение АГ, оплаченное из собственных средств, может создавать дополнительную нагрузку на семейный бюджет и влиять на приверженность лечению.

Для оптимизации схем лекарственной терапии с целью повышения эффективности расходования бюджетных средств фармакоэкономические методы анализа должны стать действенным инструментом в руках организаторов здравоохранения и клинических фармакологов. В зарубежном здравоохранении допускаются различные трактовки этого понятия эффективности. Efficacy — эффективность в клинических испытаниях; effectiveness — эффективность в реальной жизни у пациентов; efficiency — доказанная эффективность с точки зрения оценки показателя «затраты—эффективность». Использование именно термина «efficiency» считается правильным. Существуют различные методы фармакоэкономической оценки, в частности, моделирование, анализ стоимости болезни, влияние на бюджет лечебно-профилактического учреждения новой технологии, «затраты—эффективность» и др.

Сущность анализа стоимости болезни заключается в расчете затрат, связанных с тем или иным заболеванием без соотнесения с результатами лечения. Данный метод представляет собой базисную экономическую оценку заболевания, необходимую для принятия решений по распределению ресурсов в здравоохранении. Основное преимущество такого анализа в том, что он дает полезную информацию о характере затрат (может включать стоимость заболеваний на амбулаторном, стационарном, реабилитационном и других этапах), помогает сфокусировать последующие экономические исследования на наиболее дорогостоящих показателях. Данный анализ позволяет перейти от общей (совокупной) оценки стоимости болезни к различным ее составляющим (например, по отдельным видам расходов, тяжести заболевания, полу, возрасту пациента и пр.). При этом можно рассчитать затраты на отдельного больного; средние по конкретному заболеванию для данного ЛПУ, разных ЛПУ города, региона и т.д.

Затраты могут быть прямыми и косвенными. Первые непосредственно связаны с заболеванием или вме-

шательством. Это затраты на лекарства, проведение диагностических исследований, врачебных манипуляций, прочих лечебных процедур, питание и т.д. Ко вторым относятся расходы, связанные со снижением или утратой трудоспособности пациентов и/или лиц, осуществляющих уход за ними (оплата больничного листа, материальные издержки из-за снижения или утраты трудоспособности). Существуют и нематериальные затраты, базирующиеся на субъективной оценке пациента.

В настоящее время используются несколько методов экономического анализа эффективности медицинских вмешательств [2-4]:

1. анализ минимизации стоимости (cost minimization analysis);
2. анализ эффективности затрат, или стоимостный анализ эффективности (cost effectiveness analysis);
3. стоимостно-утилитарный анализ, или анализ эффективности затрат в утилитарных единицах (cost utility analysis);
4. стоимостный анализ прибыли (cost benefit analysis).

Цель нашей работы — сравнить экономическую эффективность антигипертензивной терапии, основанной на дженерическом и оригинальном препаратах амлодипина, у пациентов с АГ 1-2 степени в исследовании НОРСТ.

Материал и методы

В исследование были включены 60 пациентов с АГ 1-2 степени. Исследование проводилось в трех центрах: на базе Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, Санкт-Петербургской Государственной Медицинской академии (факультет госпитальной терапии), Ярославской Государственной Медицинской академии (кафедра клинической фармакологии курса последипломного образования).

Исследуемые препараты:

- дженерический препарат амлодипина (Стамло М, Dr.Reddy's, Индия);
- оригинальный препарат амлодипина (Норваск);
- ингибитор АПФ лизиноприл (Листрил, Dr.Reddy's, Индия);
- тиазидный диуретик гидрохлортиазид (Гипотиазид).

Пациенты после отмывочного периода были рандомизированы в группу приема дженерического (группа 1) или оригинального (группа 2) амлодипина. Длительность лечения каждым препаратом составляла 10 нед (70 дней). Контроль эффективности и коррекция дозы осуществлялись каждые 2 нед за первые 3 визита терапии после рандомизации, последний этап с возможным добавлением гидрохлортиазида 12,5 мг или без такового длился 4 нед (рис. 1).

Дизайн исследования, а также анализ клинической эффективности антигипертензивной терапии под-

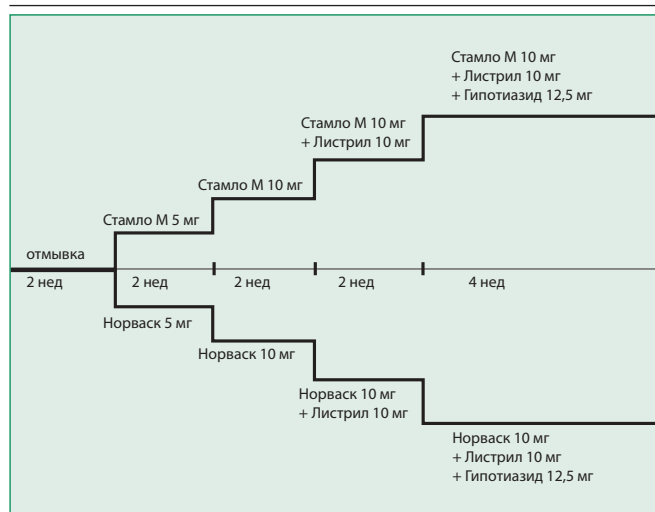


Рисунок 1. Схема ступенчатой терапии в исследовании НОРСТ

робно опубликованы ранее [5]. Критерием эффективности терапии являлось достижение целевого уровня АД. Гипотензивный эффект препаратов оценивали по результатам измерения АД (изменение от базового уровня после 10-недельной терапии). Лечение считали эффективным, если регистрировалось снижение АД ниже уровня 140/90 мм рт.ст.

Данные, полученные в ходе анализа эффективности, были использованы при выполнении фармакоэкономического исследования с применением метода «затраты—эффективность».

После индивидуального анализа достижения пациентами целевого уровня АД был проведен анализ эффективности затрат лечения всех больных.

При расчете прямых медицинских затрат были учтены следующие расходы:

1. Стоимость антигипертензивной терапии (Стамло М, Норваск, Листрил и Гипотиазид).

2. Стоимость этапа лечения для достижения целевого уровня АД (амбулаторные визиты, лабораторные исследования, суточное мониторирование АД в соответствии с тарифами на медицинские услуги по программе Обязательного медицинского страхования).

Для определения затрат на лекарственные препараты использовались цены, представленные компанией «Фармэксперт» (<http://www.pharmexpert.ru>), за июль 2010 г.

За единицу стоимости лекарственного средства (ЛС) при проведении фармакоэкономических расчетов была принята стоимость 1 таблетки ЛС каждого препарата, что составляет стоимость суточной терапии каждым из этих ЛС.

Расчет стоимости 1 таблетки ЛС производился по формуле:

$C = \text{Суп} / n$, где:

C — стоимость 1 табл. ЛС;

Суп — стоимость упаковки ЛС (руб);

n — количество единиц ЛС (таблеток) в упаковке (штук).

Результаты

Далее проведен анализ стоимость/эффективность с определением коэффициента эффективности затрат: $CER = DC / EF$

CER — коэффициент затраты/эффективность (cost-effectiveness ratio);

DC — прямые медицинские затраты (direct cost);

EF — эффективность лечения (effectiveness) — частота достижения целевого АД.

Из 60 человек, включенных в исследование, полностью завершили 10-недельную терапию 56 пациентов (по 28 в группах 1 и 2), данные которых были включены в статистический анализ. Выбыли из исследования 4 пациента: 2 вследствие отказа от дальнейшего участия в исследовании по причине, не связанной с приемом исследуемого препарата, и двое из-за развития побочных эффектов препаратов. В табл. 1 представлены данные о получаемой терапии в обеих группах с учетом выбывания пациентов.

Целевого уровня АД удалось достичь у 18 (64%) пациентов, находящихся на монотерапии дженерическим амлодипином, и у 21 (75%), получающих монотерапию оригинальным амлодипином. В табл. 2 приведены сравнительные данные о количестве пациентов, достигших целевого уровня АД в обеих группах.

Применение нового дженерического препарата амлодипина Стамло М в дозе 10 мг/сут (монотерапия) позволило достичь целевого уровня АД более чем у половины больных с АГ 1-2 степени, а при добавлении лизиноприла 10 мг и гидрохлортиазида 12,5 мг достижение целевых уровней АД достигло 89% пациентов (табл. 2).

Оригинальный препарат амлодипина был эффективен в большем числе случаев в виде монотерапии в дозе 10 мг, однако доза 5 мг позволила достичь целевого АД у большего количества пациентов, получающих дженерический амлодипин. По сравнению с оригинальным препаратом, при лечении дженериком амлодипина

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от лечения (получаемой дозы и дополнительной терапии) на момент завершения исследования

Этапы терапии	Группа 1	Группа 2
Амлодипин 5 мг, n	5	2
Амлодипин 10 мг, n	11	19
Амлодипин 10 мг + Лизиноприл 10 мг, n	9	4
Амлодипин 10 мг + Лизиноприл 10 мг + ГХТ 12,5 мг, n	3	3
Всего больных, n	28	28
ГХТ — гидрохлортиазид		

Таблица 2. Частота достижения целевого АД в группах

Визит (длительность этапа)	Проводимое лечение	Группа 1	Группа 2
Визит 1 (2 нед)	Амлодипин 5 мг, n	5 (17%)	2 (7%)
Визит 2 (4 нед)	Амлодипин 10 мг, n	18 (64%)	21 (75%)
Визит 4 (10 нед)	Амлодипин 10 мг + Лизиноприл 10 мг + ГХТ 12,5 мг, n	25 (89%)	27 (96%)
ГХТ – гидрохлортиазид			

Таблица 3. Стоимость лекарственных препаратов

Препарат	Количество таблеток в упаковке, n	Средняя розничная цена, руб	Стоимость 1 таблетки (суточной терапии), руб
Стамло М 5 мг	28	175,71	6,28
Стамло М 10 мг	28	313,13	11,18
Норваск 5 мг	30	544,89	18,16
Норваск 10 мг	30	909,61	30,32
Листрил 10 мг	30	134,64	4,49
Гипотиазид 12,5 мг	30	115,21	3,84

Таблица 4. Затраты на лечение пациентов группы 1 на каждом этапе исследования

Визит (длительность этапа)	Количество пациентов, n	Затраты на препараты на каждом этапе лечения, руб	Прямые затраты на каждом этапе лечения, руб	Прямые затраты на всех пациентов, руб
Визит 1 (14 дней)	5	87,9	439	2 195
Визит 2 (14 дней)	11	244,4	714	7 854
Визит 3 (14 дней)	9	307,3	903	8 127
Визит 4 (28 дней)	3	722	1 010	3 030
Всего				21 206

Таблица 5. Затраты на лечение пациентов группы 2 на каждом этапе исследования

Визит (длительность этапа)	Количество пациентов, n	Затраты на препараты на каждом этапе лечения, руб	Прямые затраты на каждом этапе лечения, руб	Прямые затраты на всех пациентов, руб
Визит 1 (14 дней)	2	254,3	1 362	2 723
Визит 2 (14 дней)	19	678,8	3 265	62 042
Визит 3 (14 дней)	4	741,6	2 141	8 563
Визит 4 (28 дней)	3	1590,7	2 248	6 745
Всего				80 073

лодипина добавление к терапии препарата лизиноприл (Листрил) потребовалось в несколько большем числе случаев. Целевого уровня в группе 2 удалось достичь в 96% против 89% в группе 1 случаев, однако статистически значимого различия по частоте достижения целевого АД между исследуемыми препаратами не было.

Данные, полученные в ходе анализа эффективности, были использованы при выполнении фармако-экономического исследования с применением метода «затраты–эффективность».

После индивидуального анализа достижения пациентами целевого уровня АД был проведен анализ эф-

фективности затрат лечения всех больных. В табл. 3 представлены средние розничные цены и затраты на лекарственные препараты в ходе исследования.

В табл. 4 и 5 представлена стоимость терапии оригинальным препаратом амлодипина или дженериком в разных дозах при монотерапии и в комбинации с другими препаратами, рассчитанная на 1 пациента.

Также проводился анализ прямых затрат на лечение всех пациентов в обеих группах, завершивших исследование (табл. 4,5). Анализ не прямых затрат не проводился, так как протокол клинического исследования не предполагал сбора этой информации.

Расчет «упущенной возможности»

С целью наглядного представления результатов произведен расчет «упущенной возможности» при лечении более затратным ЛС (группа 2) по формуле [6]:

$$\Delta C = C_{\text{high}} - C_{\text{low}}$$

$$Q = \Delta C / C_{\text{low}} \times 100\%, \text{ где}$$

ΔC — экономия денежных средств при применении менее затратного ЛС (руб);

C_{high} — затраты на лечение более затратным ЛС (руб);

C_{low} — затраты на лечение менее затратным ЛС (руб);

Q — упущенные возможности

$$\Delta C = 80\,073 - 21\,206 = 58\,870 \text{ (руб)}$$

$$Q = 58\,870 / 21\,206 \times 100 = 278\%$$

Стоимостный анализ эффективности лечения

При анализе эффективности затрат были получены следующие результаты:

CER группа 1 = $21\,206 / 0,89 = 23\,827$ руб (целевого уровня АД достигло 89% пациентов)

CER группа 2 = $80\,073 / 0,96 = 83\,409$ руб (целевого уровня АД достигло 96% пациентов)

Сопоставление затрат показало, что наиболее значимые различия в двух группах отмечаются уже в конце этапа титрования дозы амлодипина. В дальнейшем эти различия существенно не менялись, а затраты на достижение целевого АД у 1 пациента группы 1 оказались в 3,5 раза ниже таковых в группе 2.

Обсуждение

Учитывая высокую эффективность лечения пациентов с АГ, продемонстрированной в данном исследовании, проведенном в 3-х центрах, назначение препаратов амлодипина можно рассматривать как целесообразное. Анализ экономической эффективности производился с учетом современных клинических рекомендаций.

Рациональный подбор терапии позволяет уменьшить затраты на лечение осложнений и коррекцию оптимального контроля АД. Переход в лечении с оригинального амлодипина на дженерический препарат, применявшийся в данном исследовании, благодаря снижению стоимости достижения эффекта позволит назначить лечение большему числу амбулаторных пациентов с АГ. Однако необходимо учитывать, что, принимая за критерий краткосрочной эффективности достижение целевых значений АД, необходимо помнить об отдаленных последствиях терапии. Преимущества разных классов препаратов в плане профилактики осложнений не имеют окончательного ответа, хотя факт снижения АД в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2007 г.) рассматривается как решающий [7]. При этом быстрое достижение эффекта терапии и доступные затраты на препараты сопровождаются повышением приверженности пациентов лечению. С другой стороны, следует учитывать, что за снижением стоимости лечения в результате применения более дешевых дженерических препаратов может скрываться вероятность большего количества побочных эффектов.

Заключение

Высокий уровень достижения целевых цифр АД на фоне использования в данном исследовании терапии (амлодипин+лизиноприл+гидрохлортиазид) свидетельствует о высокой эффективности этой комбинации, в том числе и при применении её в виде использованных в нашем исследовании дженериков. Применение дженерика амлодипина (Стамло М) дает возможность повысить приверженность лечению пациентов с АГ за счет снижения его стоимости.

Литература

1. The European health report 2009. Health and health systems. Copenhagen: WHO Regional Office; 2010. Available on: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/82386/E93103.pdf
2. Yagudina R.I., Kulikova A.Yu. Pharmacoeconomics: Background and research methods. Novaya apteka 2007; 9; 73-78. Russian (Ягудина Р.И., Куликова А.Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования. Новая аптека 2007; 9; 73-78).
3. O'Brien B. Principles of economic evaluation for health care programs. J Rheumatol 1995; 22(7):1399-402.
4. Jonsson B. Measurement of health outcome and associated costs in cardiovascular disease. Eur Heart J 1996; 17 Suppl A: 2-7.
5. Martsevich S.Yu., Dmitrieva N.A., Deev A.D. et al. Achieving target blood pressure in hypertensive patients: the original and generic drugs of amlodipine. Rational Pharmacother Cardiol 2009; 6:35-40. Russian (Марцевич С.Ю., Дмитриева Н.А., Деев А.Д. и др. Достижение целевого уровня артериального давления у больных артериальной гипертензией: оригинальный и дженерические препараты амлодипина. РФК 2009; 6:35-40).
6. Yagudina R.I. Pharmacoeconomic analysis of treatment of hypertension medication bisoprolol on inpatient and outpatient phases. Farmakoekonomika 2009; 1:25-31. Russian (Ягудина Р.И. Фармакоэкономический анализ лечения артериальной гипертензии препаратами Бисопролола на стационарном и амбулаторном этапах. Фармакоэкономика 2009; 1:25-31).
7. 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.

Поступила 09.02.2011
Принята в печать 17.02.2011

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕНЕКТЕПЛАЗЫ ПРИ МАССИВНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Р. Раджан*, Р. Натараджан, Г. Виджейрагхаван

Институт медицинских исследований штата Керала. Индия, Тривандрум

Результаты применения тенектеплазы при массивной тромбоземболии легочной артерии. Клинический случай

Р. Раджан*, Р. Натараджан, Г. Виджейрагхаван

Институт медицинских исследований штата Керала. Индия, Тривандрум

Тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА) — это жизнеугрожающее состояние, которое может привести к летальному исходу в любом возрасте. Наиболее значимым изменением в представлениях о ТЭЛА за последние десятилетия стало понимание того, что это не самостоятельное заболевание, а осложнение венозной тромбоземболии. В литературе высказывают противоречивое мнение о возможности применения активатора тканевого плазминогена — тенектеплазы. Описывают клинический случай применения тенектеплазы у 42-летней женщины с острой массивной ТЭЛА и его результаты. В описанном случае ТЭЛА наблюдалась одновременно с диабетическим кетоацидозом. У пациентки, госпитализированной в течение 24 ч после появления симптомов, наблюдали полное разрушение тромба по данным компьютерной ангиографии легких. Это один из первых случаев эффективного применения тенектеплазы у пациентов с массивной ТЭЛА и диабетическим кетоацидозом.

Ключевые слова: тромбоземболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, тканевой активатор плазминогена, диабетический кетоацидоз.

РФК 2011;7(1):42-48

Results of tenecteplase use in massive pulmonary thromboembolism. Clinical case

R. Rajan*, R. Natarajan, G. Vijayaraghavan

Kerala Institute of Medical Sciences. P.B.No.1, Anayara P.O, Trivandrum - 695 029, Kerala, India

Pulmonary thromboembolism (PTE) — a life-threatening condition that can lead to death at any age. PTE — is not an independent disease, but it is a complication of venous thromboembolism. Conflicting opinions about the possibility of using tissue plasminogen activator (tenecteplase) expressed in the literature. Clinical case of the tenecteplase use in 42 years old woman with acute massive PTE and its results are described. PTE in the case was observed simultaneously with diabetic ketoacidosis. Full resolution of this thrombus according to computer pulmonary angiography was observed in patient hospitalized within 24 hours after symptom onset. This is one of the first cases of effective application of the tenecteplase in patients with massive PTE and diabetic ketoacidosis.

Key words: pulmonary thromboembolism, deep vein thrombosis, tissue plasminogen activator, diabetic ketoacidosis.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):42-48

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardiology08@yahoo.com

Тенектеплаза — активатор тканевого плазминогена (АТП), производимый по рекомбинантной ДНК технологии. Тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА) — жизнеугрожающее состояние с высоким риском смерти. Основным этиологическим фактором ТЭЛА являются тромбы, образующиеся в глубоких венах нижних конечностей. В редких случаях источником тромбов могут быть вены таза, почек, верхних конечностей и правых отделов сердца. Проникая в легкие, крупные тромбы могут задерживаться в зоне бифуркации главной легочной артерии или долевых ветвей и вызывать гемодинамические расстройства. Небольшие тромбы обычно проникают в дистальные отделы сосудистого русла, вызывая окклюзии сосудов на периферии легких. Этот процесс, как правило, сопровождается болью плеврального характера за счет индуцирования воспаления париетальной плевры. Чаще развивается тромбоземболия в области нижних долей легких, и тромбы могут быть множественными [1].

Сведения об авторах:

Раджан Раджеш — врач-исследователь, старший аспирант отделения кардиологии Института медицинских исследований штата Керала

Натараджан Рамеш — кардиолог-интервенционист, старший консультант того же института

Виджейрагхаван Говиндана — руководитель отделения кардиологии, заместитель директора того же института

Считается, что сахарный диабет (СД) и его метаболические осложнения характеризуются повышением свертываемости крови [2,3]. Расстройства коагуляции при СД включают увеличение уровней свертывающих факторов в плазме, повышение уровней маркеров коагуляции, усиление агрегации тромбоцитов, ингибирование фибринолиза и снижение уровней ингибирования коагуляции [2-5]. Диабетический кетоацидоз (ДКА) характеризуется повышением риска тромбоза артерий; появляется все больше данных, подтверждающих его ассоциацию с венозной тромбоземболией [2].

Клинический случай

Домохозяйка 42-х лет (индекс массы тела 31,2 кг/м²) с недавно установленным диагнозом СД, получавшая коррекцию питания, госпитализирована в отделение неотложной помощи с жалобами на дискомфорт в левой половине грудной клетки с выраженной одышкой и потоотделением. Одышка появилась за 1 день до госпитализации. В местной клинике ей проведена небулайзерная терапия. Так как одышка прогрессировала, больная была направлена в Институт медицинских исследований штата Керала. В анамнезе был приступ сильной боли, но через 10 мин боль значительно уменьшилась, при этом одышка сохранилась. В

анамнезе пациентки данных за артериальную гипертонию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), бронхиальную астму или цереброваскулярные заболевания не было. Аллергических реакций на лекарственные препараты не было. У пациентки был семейный анамнез ИБС и гистерэктомия 6 лет назад.

При обследовании сознание сохранено, температура тела нормальная, частота сердечных сокращений 112 уд/мин, АД — 100/70 мм рт.ст. Выявлено набухание шейных вен, а также третий тон при аускультации правого желудочка. При физикальном обследовании отклонений от нормы не выявлено.

Лабораторное и инструментальное обследование

При рентгенологическом обследовании грудной клетки отклонений от нормы не выявили (рис. 1). Первоначально пациентку госпитализировали в местную клинику. На ЭКГ, выполненной при поступлении, выявлен S1Q3T3 тип ЭКГ, что зафиксировано в документации пациента. На ЭКГ пациентки в момент поступления в нашу клинику выявили синусовую тахикардию, ЧСС — 116 уд/мин, отклонение электрической оси сердца вправо на 30 градусов, депрессию сегмента ST и инверсию зубца Т в 3 отведении и AVF, инверсию зубца Т в V1-V6 (рис. 2). При эхокардиографии выявили сохраненную систолическую функцию левого желудочка, ФВ-60%, расширение правого предсердия, правого желудочка, легочной артерии, гипокинезию свободной стенки правого желудочка с умеренной регургитацией в трикуспидальном клапане, умеренную легочную регургитацию, систолическое давление в легочной арте-

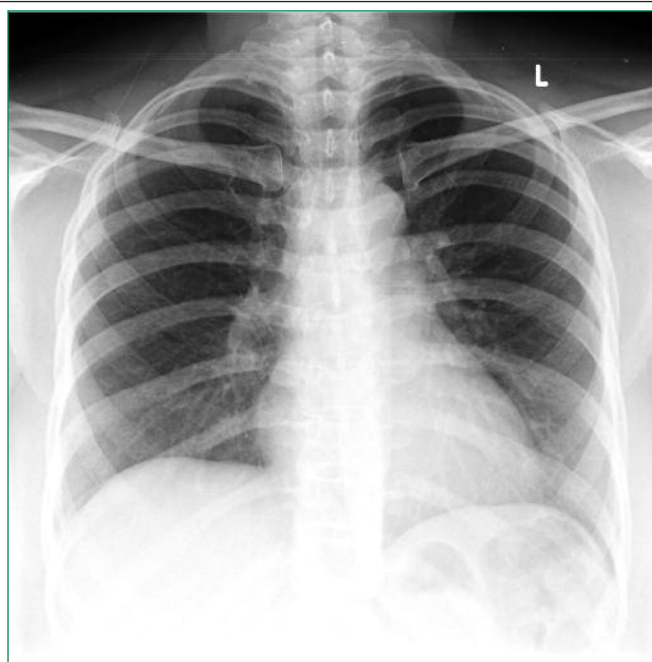


Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки (объяснение в тексте)

рии 48 мм рт.ст.; межжелудочковая и межпредсердная перегородки без изменений. Допплеровское исследование вен нижних конечностей не выявило признаков тромбоза глубоких вен. При проведении компьютерной томографии сосудов легких выявлены признаки ТЭЛА: расширение ствола легочной артерии, левой легочной артерии (ЛЛА), правой легочной артерии (ПЛА). Дефекты наполнения выявлены в ЛЛА, ПЛА и их сегментарных ветвях (рис. 3).

При лабораторном обследовании: глюкоза крови бо-

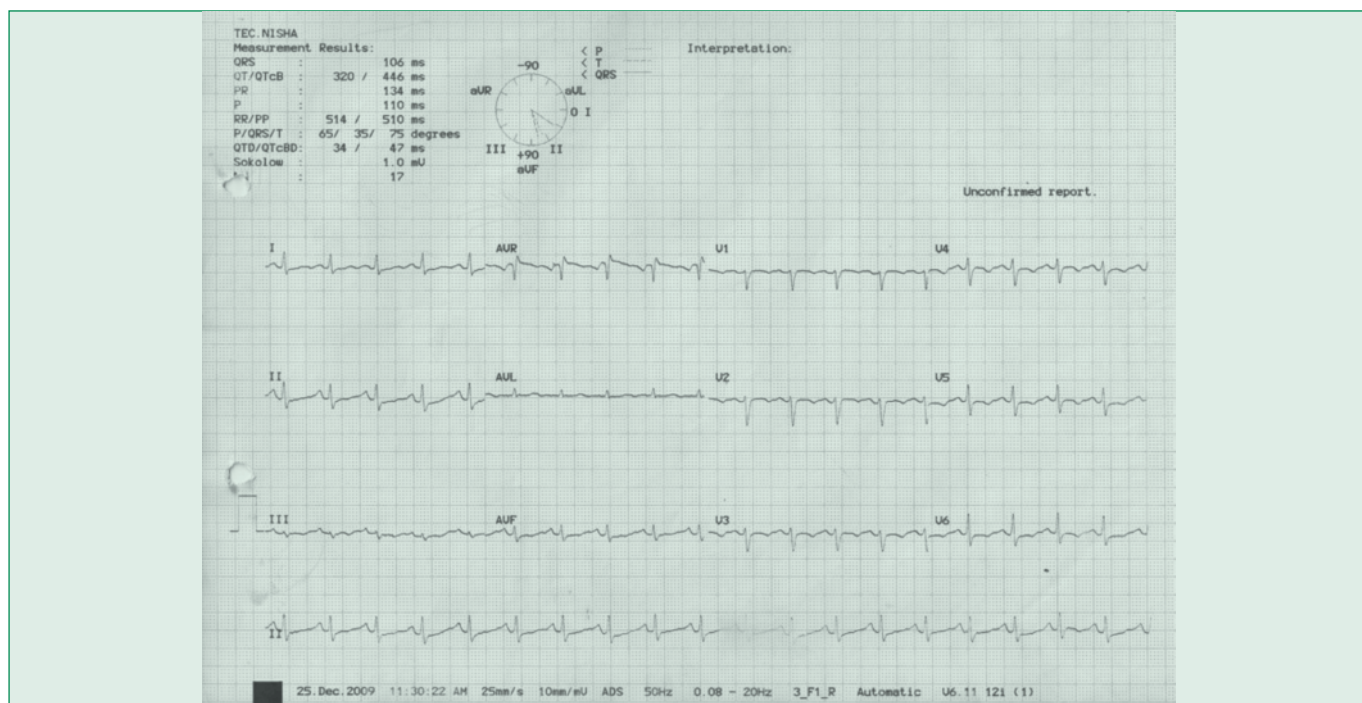


Рисунок 2. Электрокардиограмма пациентки при поступлении (объяснение в тексте)



Рисунок 3. Компьютерная томография сосудов легких пациентки при поступлении (объяснения в тексте)

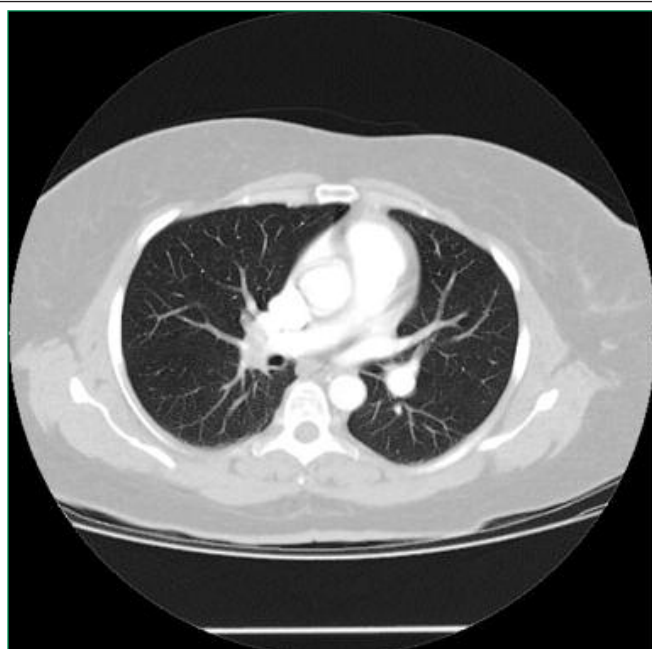


Рисунок 4. Компьютерная томография сосудов легких пациентки через 3 дня после проведения терапии (объяснения в тексте)

лее 500 мг%, кетоновые тела в моче положительные, D-димер 2023,7 нг/мл, тропонин Т и МВ фракция креатинфосфокиназы — без отклонений от нормы, гликозилированный гемоглобин — 13,3%, общий холестерин — 225 мг/дл, холестерин ЛПНП — 146 мг/дл, при газовом анализе артериальной крови рН составил 7,2, парциальное напряжение углекислого газа 29,86 мм рт.ст., парциальное напряжение кислорода — 67 мм рт.ст. Результаты серологических исследований на антинуклеарные, антинейтрофильные и антифосфолипидные антитела оказались отрицательными.

Лечение

После установления диагноза ТЭЛА по данным компьютерной ангиографии произведена внутривенная инъекция тенектеплазы 40 мг (8 мл). В тот же день начато подкожное введение эноксапарина 80 мг 2 раза в день. На 2 день после поступления начали давать таблетки варфарина в дозе 10 мг. С целью коррекции кетоацидоза немедленно начали инфузию инсулина и гидратацию. Вскоре после тромболизиса симптоматика существенно уменьшилась. На эхокардиограмме через день после тромболизиса выявили уменьшение размеров правого желудочка и улучшение функции правого желудочка. При повторном проведении компьютерной томографии сосудов легких через 3 дня после проведения терапии выявлено полное разрешение тромбов в ЛЛА и ее сегментарных ветвях, а также значительное уменьшение тромбов в сегментарных ветвях ПЛА (рис. 4). После стабилизации состояния рН крови составил 7,4.

Обсуждение

Клиническая картина ТЭЛА может варьировать от внезапного гемодинамического коллапса до постепенно прогрессирующей одышки. ТЭЛА вызывает уменьшение поперечного сечения легочного сосудистого ложа, что приводит к увеличению резистентности сосудов, увеличению постнагрузки правого желудочка. Если постнагрузка увеличивается в значительной степени, то может развиваться правожелудочковая недостаточность. Кроме того, гуморальный и рефлекторный механизмы способствуют констрикции легочных артерий. Как правило, после начала антикоагулянтной терапии разрешение тромба развивается достаточно быстро — в течение 2 нед. Случаи длительного сохранения тромбов, вызывающих легочную гипертензию и другие симптомы, достаточно редки.

У пациентов с респираторной симптоматикой и без признаков заболеваний легких необходимо проводить активный диагностический поиск ТЭЛА. Симптомы ТЭЛА являются неспецифическими, поэтому необходима настороженность в отношении этого состояния, особенно у пациентов с факторами риска. В случае подозрения на ТЭЛА пациента необходимо госпитализировать в отделение реанимации. Согласно результатам исследования PIOPED, наиболее распространенными симптомами ТЭЛА оказались одышка (73%), боль в груди по типу плеврита (66%), кашель (37%) и кровохарканье (13%) [2].

Окончательный диагноз ТЭЛА можно установить при проведении одного из трех исследований: 1) компьютерной томографии с ангиографией сосудов легких;

2) ангиографии легких; 3) сцинтиграфии легких с определением соотношения вентиляция/перфузия. После установки диагноза ТЭЛА необходимо оценить функцию правого желудочка. В описанном выше клиническом случае диагноз ТЭЛА был установлен на основании данных компьютерной ангиографии, эхокардиографических признаков дилатации и дисфункции правого желудочка, повышения уровня D-димеров.

Компьютерная томография с ангиографией сосудов легких на современных мультidetекторных сканнерах является методом выбора диагностики ТЭЛА. Современные приборы позволяют просканировать практически все сосуды легких и получить прямую визуализацию тромба в сосуде. Отрицательные результаты этого обследования характеризуются прогностической точностью 98%, чувствительностью 83% и специфичностью 96% [3,5].

Частота ТЭЛА увеличивается с возрастом. Частота фатальных тромбоэмболий, вероятно, выше, чем это считалось ранее, и в одном из исследований ТЭЛА являлась причиной 5% всей смертей в течение периода наблюдения [6]. Около 90% пациентов погибают в течение 1-2 ч после возникновения первых симптомов [7]. Эффективность тромболизиса у этих пациентов не вызывает сомнений [8].

Тенектеплаза обладает рядом преимуществ по сравнению со стрептокиназой, урокиназой и альтеплазой, которые одобрены для применения при ТЭЛА. Эти преимущества включают более простой путь введения — болюсно инъекционно, более быстрое развитие эффекта, более продолжительный период полураспада, более высокую чувствительность к фибрину и большую резистентность к ингибированию активатором пламиногена 1 [9-12]. При применении у пациентов с ИМ тенектеплазы риск кровоизлияний в мозг оказался таким же, как и при применении альтеплазы, однако риск внечерепных кровоизлияний оказался ниже по сравнению с альтеплазой [13]. Если эффективность тромболизиса в краткосрочном периоде в отношении сохранения жизни и выживания в течение 90 дней пациентов с массивной и субмассивной тромбоэмболией не вызывает сомнений [8], то долгосрочная эффективность не изучена. В данном случае введение 40 мг тенектеплазы привело к существенному улучшению субъективных симптомов и рентгенологических параметров пациентов с ТЭЛА.

Проведение тромболизиса возможно в течение 2 нед с момента появления симптомов. Однако максимальный эффект возможен при его выполнении в течение первых 48 ч. В данном случае проведение тромболизиса в течение 24 ч от момента появления симптомов привело к полному разрушению тромба по данным компьютерной томографии. Другим интересным аспектом приведенного клинического случая является ассоциа-

ция ТЭЛА с ДКА. В данном случае можно предположить дополнительное тромбогенное воздействие диабетического кетоацидоза. ДКА ассоциирован с повышением риска тромбоэмболии и есть свидетельства о его связи с венозной тромбоэмболией [14]. Однако описаний случаев развития массивной ТЭЛА как осложнений ДКА очень мало [14,15]. В то же время, у пациентов с диабетом повышен риск венозной тромбоэмболии по сравнению с лицами без СД [16]. Ранее отмечено субклиническое усиление коагуляции при ДКА [17,18]. Снижение внутрисосудистого объема, обусловленное ДКА, может приводить к тромбозу основных кровеносных сосудов, поэтому гемодинамический дефект у этих пациентов будет более выраженным [19].

Спектр тяжести заболеваний

Отношение польза/риск применения тенектеплазы в значительной степени зависит от клинической ситуации у каждого конкретного пациента.

а) Остановка сердца

У 2-20% пациентов с ТЭЛА развивается остановка сердца, поэтому частота смертности составляет 66-95% [20,21]. У этой категории пациентов тромболитическая терапия показана и не имеет абсолютных противопоказаний. Такой подход к терапии способствует улучшению спонтанной циркуляции и может способствовать улучшению выживаемости [22].

б) Массивная тромбоэмболия

Пациенты с гемодинамической нестабильностью (систолическое АД < 90 мм рт.ст.) или респираторным дистрессом составляют примерно 5% от всех пациентов с ТЭЛА, а частота смерти этих пациентов составляет 22-53% [20,21]. Ранняя тромболитическая терапия способствует улучшению выживаемости этих больных, а противопоказания в основном относительные.

в) Субмассивная тромбоэмболия легких

У 23-40% пациентов с нормальной гемодинамикой (систолическое АД > мм рт.ст.) и без признаков шока могут быть признаки и симптомы дисфункции правого желудочка [20,23]. Частота смерти этих пациентов составляет 8-13% с высокой частотой осложнений и риском развития легочной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [24,25]. Тромболитическая терапия способствует уменьшению нагрузки на правый желудочек.

Регистры

В регистрах ICOPER (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) [21] и MAPPET (Management Strategy and Prognosis of Pulmonary Embolism) [26] показано, что у пациентов с ТЭЛА, нормальным АД и эхокардиографическими признаками дисфункции правого желудочка высокая частота осложнений и более агрессивные подходы к терапии могут быть оправданны.

Клинические исследования применения фибринолитических препаратов при ТЭЛА

В многочисленных исследованиях показано, что у пациентов с ТЭЛА, получающих фибринолитическую терапию, наблюдается более быстрое снижение степени легочной гипертензии и улучшение функции правого желудочка по сравнению с больными, получающими только антикоагулянтную терапию.

В 1970 г. было проведено первое рандомизированное исследование применения урокиназы при тромбоэмболии легких (исследование UPET) [27] по сравнению с терапией гепарином. В течение первых 24 ч при применении урокиназы наблюдали улучшение результатов сканирования легких, ангиограммы легких и снижение давления в правом желудочке. В последующем существенных различий зафиксировано не было. В ряде других исследований [28–32], в которых сравнили фибринолитическую терапию стрептокиназой и альтеплазой с гепарином, показан выраженный положительный эффект в отношении снижения смертности и рецидивов ТЭЛА по сравнению с антикоагулянтной терапией.

В рандомизированном исследовании [25,33] по сравнению стрептокиназы и урокиназы с гепарином у пациентов с хронической обструкцией сосудов показано, что фибринолитические препараты уменьшают хроническую обструкцию сосудов, вероятность развития персистирующей легочной гипертензии и дисфункции правого желудочка, ассоциированные с легочной гипертензией.

В исследовании MAPPET-3 [34] проанализирован возможный эффект тромболизиса при субмассивной ТЭЛА. Частота комбинированной конечной точки (смерть или усиление терапии) у пациентов, получивших тромболизис, оказалась значительно меньше.

Исследования применения тенектеплазы при ТЭЛА

В рандомизированном исследовании по оценке эффекта тенектеплазы на дисфункцию правого желудочка у пациентов с ТЭЛА показано, что однократное введение тенектеплазы ассоциировалось с улучшением функции правого желудочка [35]. В настоящее время проводится крупное европейское исследование эффективности применения тромболизиса при ТЭЛА (PEITHO) [36]. В это исследование включают пациентов с ТЭЛА, нормальным уровнем АД, увеличением правого желудочка по данным эхокардиографии и повышением уровней тропонинов. Пациентов рандомизируют в группы либо болюсного режима тенектеплазы и гепарина, либо монотерапии тенектеплазой.

Целью исследования TROICA [37] была оценка эффективности тенектеплазы у пациентов с остановкой

сердца, в том числе без одобренных на сегодняшний день показаний для тромболизиса, таких как ИМ с подъемом сегмента ST и массивная ТЭЛА (n=1500). После исследования был проведен мета-анализ, в который включили 926 пациентов из 8 исследований. В данном мета-анализе сделано заключение о том, что тромболизис, назначаемый во время сердечно-легочной реанимации, достоверно улучшал спонтанную циркуляцию, 24-часовую выживаемость и выживаемость до момента выписки, что оказалось противоположным результатам исследования TROICA [37]. В литературе есть несколько описаний клинических случаев применения при массивной ТЭЛА тенектеплазы, направляемой катетером [38].

Кровотечения как осложнения тромболитической терапии

Тромболитическая терапия ассоциирована со значительным риском кровотечения, особенно при наличии предрасполагающих факторов и заболеваний. Анализ данных рандомизированных исследований [39–46] показал, что кумулятивная частота больших кровотечений составляет 13%, а частота кровоизлияний в мозг/фатальных кровотечений — 1,8%. В последних исследованиях [46,47] частота жизнеугрожающих кровотечений оказалась еще ниже. Частота кровотечений, ассоциированных с тромболизисом, меньше, если для подтверждения ТЭЛА применяются неинвазивные методики визуализации [48], что становится основной стратегией, широко применяемой в последние 10 лет.

Таким образом, тромболизис — это терапия первой линии у пациентов с тромбоэмболией и высоким риском [49] вследствие развития кардиогенного шока и персистирующей артериальной гипертензии с небольшим количеством абсолютных противопоказаний.

На практике применяется интегрированный подход к стратификации риска пациентов с острой тромбоэмболией (рис. 5). У пациентов с тромбоэмболией без высокого риска осложнений рутинное применение тромболизиса не показано, но у отдельных пациентов с ТЭЛА и средним риском осложнений тромболизис может быть показан с учетом риска кровотечений. У пациентов с тромбоэмболией и низким риском тромболизис не показан. Пока недостаточно данных об эффективности и безопасности применения тенектеплазы при данном состоянии.

У данной пациентки проведение тромболизиса было оправдано гемодинамической нестабильностью, дисфункцией правого желудочка и гипотензией. Эти факторы определили целесообразность проведения тромболизиса, так как риск осложнений был менее значим, чем вероятный положительный эффект в отношении спасения жизни пациентки.

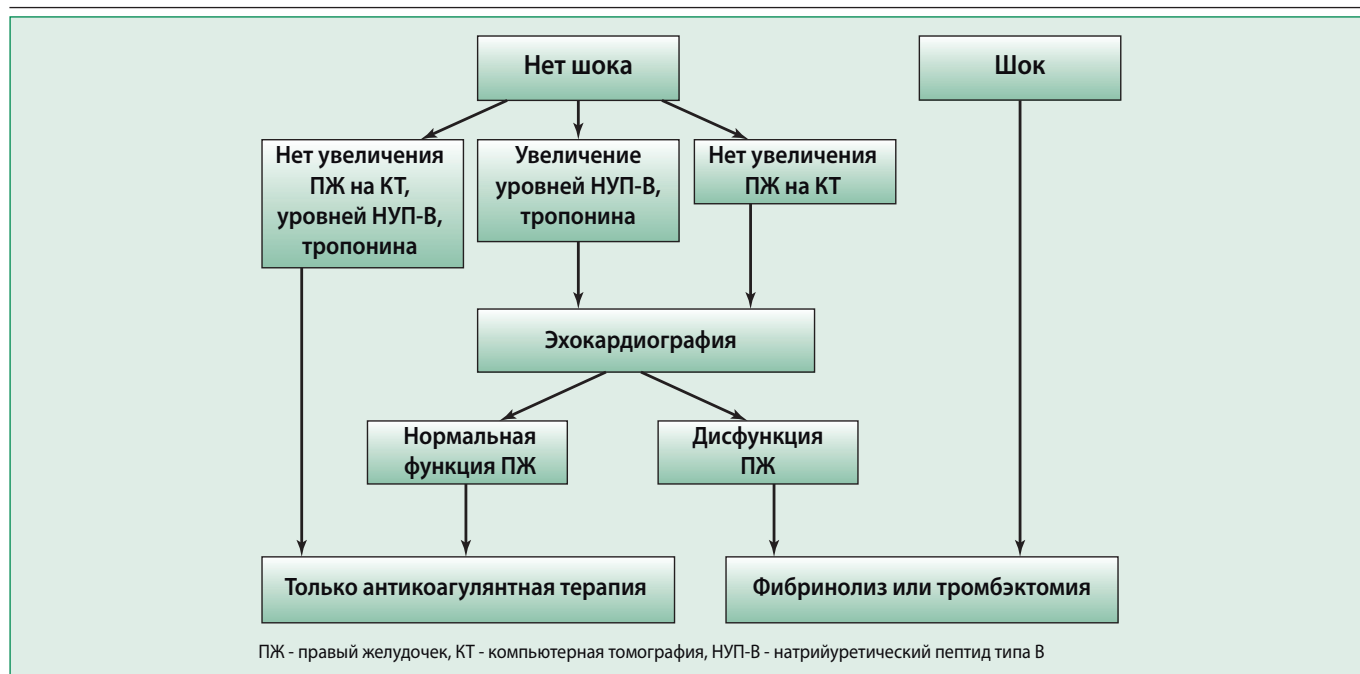


Рисунок 5. Интегрированный подход к стратификации риска пациентов с острой тромбоэмболией

Заключение

Вне зависимости от возраста, пола и расы ТЭЛА является жизнеугрожающим состоянием с высокой смертностью. Ранняя диагностика и определение тяжести тромбоэмболии способствуют выбору правильной тактики лечения. Современные диагностические технологии позволяют своевременно установить диагноз и начать терапию. Ассоциация ДКА и тромбоэмболии легких нуждается в дальнейшем изучении для оценки целесообразности ранней антикоагулянтной те-

рапии с профилактическими целями и повышении настороженности в отношении риска развития тромбоэмболии у пациентов с ДКА. Тромболизис тенектеплазой — это оправданный способ лечения массивной ТЭЛА. Антикоагулянтная терапия показана в таких случаях вне зависимости от результатов тромболизиса или эмболэктомии. Для выбора оптимальных подходов к терапии необходимы дальнейшие многоцентровые исследования.

Литература

- Miller E.J., Marques M.B., Simmons G.T. Etiology of Pulmonary Thromboembolism in the Absence of Commonly Recognized Risk Factors. *Am J Forensic Med Pathol* 2003 Dec;24(4):329-33.
- Shujaat A., Shapiro J.M. Massive pulmonary embolism in diabetic ketoacidosis and non-ketotic hyperosmolar state: case series and review of the literature. *Clin Intensive Care* 2004; 15(2/3): 73-77.
- Nordt T.K., Bode C. Impaired endogenous fibrinolysis in diabetes mellitus: mechanisms and therapeutic approaches. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(5):495-501.
- Carr M.E. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 2001; 15(1): 44-54.
- Ceriello A., Giugliano D., Quattraro A. et al. Evidence for a hyperglycaemia-dependent decrease of antithrombin III-thrombin complex formation in humans. *Diabetologia* 1990; 33(3):163-167.
- Hansson P.O., Welin L., Tibblin G., Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. *Arch Intern Med* 1997;157(15):1665-1670.
- Worsley D.F., Alavi A. Comprehensive analysis of the results of the PIOPE Study. Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis Study. *J Nucl Med* 1995;36(12):2380-7.
- Refino C.J., Paoni N.F., Keyt B.A. et al. A variant of t-PA (T103N, KHRR 296-299 AAAA) that, by bolus, has increased potency and decreased systemic activation of plasminogen. *Thromb Haemost* 1993;70(2):313-9.
- Quiroz R., Kucher N., Zou K.H. et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism. *JAMA* 2005;293(16):2012-17.
- Perrier A., Bounameaux H. Accuracy or outcome in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354(22): 2383-85.
- Goldhaber S.Z. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339(2):93-104.
- Stein P.D., Hull R.D., Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. Consideration of noninvasive management. *Ann Intern Med* 1994;121(5):313-7.
- Keyt B.A., Paoni N.F., Refino C.J. et al. A faster-acting and more potent form of tissue plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(9):3670-4.
- Collen D., Stassen J.M., Yasuda T. et al. Comparative thrombolytic properties of tissue-type plasminogen activator and of a plasminogen activator inhibitor-1-resistant glycosylation variant, in a combined arterial and venous thrombosis model in the dog. *Thromb Haemost* 1994;72(1):98-104.
- Benedict C.R., Refino C.J., Keyt B.A. et al. New variant of human tissue plasminogen activator (TPA) with enhanced efficacy and lower incidence of bleeding compared with recombinant human TPA. *Circulation* 1995;92(10):3032-40.
- Petraskiene V., Falk M., Waernbaum I. et al. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(5):1017-1021.
- Büyüksak Y., Ileri N.S., Haznedaroglu I.C. et al. Enhanced subclinical coagulation activation during diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1998; 21(5): 868-870.
- Ileri N.S., Büyüksak Y., Karaahmetoglu S. et al. Evaluation of the haemostatic system during ketoacidotic deterioration of diabetes mellitus. *Haemostasis* 1999; 29(6):318-325.
- Quigley R.L., Curran R.D., Stagl R.D., Alexander J.C. Jr. Management of massive pulmonary thromboembolism complicating diabetic ketoacidosis. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(5):1322-1324.
- Kasper W., Konstantinides S., Geibel A. et al. Management Strategies and Determinants of Outcome in Acute Major Pulmonary Embolism; results of a multicenter registry (MAP-PET). *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(5):1165-71.
- Goldhaber S.Z., Visani L. et al. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353(9162):1386-9.
- Newman D.H., Greenwalk I., Callaway C.W. Cardiac arrest and the role of thrombolytic agents. *Ann Emerg Med* 2000; 35(5):472-80.
- Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M. et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1997; 96(3):882-8.
- Sharma G.V.R.K., Folland E.D., McIntyre K.M. et al. Long-term hemodynamic benefit of thrombolytic therapy in pulmonary embolic disease (abstract). *JACC* 1990:65A.
- Ribeiro A., Lindmarker P., Johnsson H. et al. Pulmonary embolism; one-year follow up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999; 99(10): 1325-30.
- Konstantinides S., Geibel A., Olschewski M. et al. Impact of thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism; Results of multicenter registry. *Circulation* 1997;96(3):882-888.
- Urokinase pulmonary embolism trial: Phase I Results. *JAMA* 1970;214(12):2163-2172.
- Bottiger B.W., Bode C., Kern S. et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: a prospective clinical trial. *Lancet* 2001;357(9268):1583-5.
- Lederer W., Lichtenberger C., Pechlaner C. et al. Recombinant tissue plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in 108 patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2001;50(1):71-6.
- Ruiz-Bailen M., Aguayo de Hoyos E., Serrano-Córcoles M.C. et al. Efficacy of thrombolysis in patients with acute myocardial infarction requiring cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 2001;27(6):1050-7.
- Voipio V., Kuusma M., Alaspää A. et al. Thrombolytic treatment of acute myocardial infarction after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2001;49(3):251-8.
- Bozeman W.P., Kleiner D.M., Ferguson K.L. Empiric tenecteplase is associated with increased return of spontaneous circulation and short term survival in cardiac arrest patients unresponsive to standard interventions. *Resuscitation* 2006;69(3):399-406.
- Fengler B.T., Brady W.J. Fibrinolytic therapy in pulmonary embolism: an evidence-based treatment algorithm. *Am J Emerg Med* 2009;27(1):84-95.
- Goldhaber S.Z. Pulmonary embolism thrombolysis. *Circulation* 1997;96(3):716-718.
- Kline J.A., Hernandez-Nino J., Jones A.E. Tenecteplase to treat pulmonary embolism in the emergency department. *J Thromb Thrombolysis* 2007;23(2):101-105.
- Meyer G. The PEITHO study: for a clarification of the indications for the fibrinolytic treatment of pulmonary embolism. *Rev Pneumol Clin* 2008;64(6):326-7.
- Sphr F., Arntz H.R., Bluhmki E. et al. International multicentre trial protocol to assess the efficacy and safety of tenecteplase during cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest: the Thrombolysis in Cardiac Arrest (TROICA) Study. *Eur J Clin Invest* 2005; 35(5):315-23.
- Sze D.Y., Carey M.B., Razavi M.K. Treatment of massive pulmonary embolus with catheter-directed tenecteplase. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12(12):1456-1457.
- The urokinase pulmonary embolism trial. A notional cooperative study. *Circulation* 1973;47(2 Suppl): II1-108.
- Dalla Volta S., Palla A., Santolucando A. et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicentre study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(3):520-526.
- Levine M., Hirsh J., Weitz J. et al. A randomized trial of single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990;98(6):1473-1479.
- Meyer G., Sors H., Charbonnier B. et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(2):239-245.
- Goldhaber S.Z., Kessler C.M., Heit J. et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus pulmonary embolism. *Lancet* 1988;2(8606):293-398.
- Sors H., Pacouret G., Azarian R. et al. Hemodynamic effects of bolus vs 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomized controlled multi center trial. *Chest* 1994;106(3):712-717.
- Verstraete M., Miller G.A., Bounameaux H. et al. Intravenous and intra pulmonary recombinant tissue type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988;77(2):353-360.
- Konstantinides S., Geibel A., Heusel G. et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347(15):1143-1150.
- Goldhaber S.Z., Haire W.D., Feldstein M.L. et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism; randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341(8844):507-511.
- Stein P.D., Hull R.D., Raskob G. Risks for major bleeding from thrombolytic therapy in patients with acute pulmonary embolism. Consideration of non-invasive management trial. *Ann Intern Med* 1994;121(5):313-7.
- Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. Guidelines on diagnosis and management of Acute Pulmonary Embolism: the Task Force for the diagnosis and management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29(18):2276-2315.

Поступила 12.07.2010

Принята в печать 25.12.2010

АТЕРОСКЛЕРОЗ: КАК ЗАПУСТИТЬ ЧАСЫ С «ОБРАТНЫМ ХОДОМ»? НЕ ЗНАЕМ, НЕ МОЖЕМ ИЛИ НЕ ХОТИМ?

Л.Н. Малай*

Медико-санитарная часть Управления Федеральной службы безопасности России по Хабаровскому краю. 680000, Хабаровск, ул. Полярная 1

Атеросклероз: как запустить часы с «обратным ходом»? Не знаем, не можем или не хотим?

Л.Н. Малай*

Медико-санитарная часть Управления Федеральной службы безопасности России по Хабаровскому краю. 680000, Хабаровск, ул. Полярная 1

Приводятся 4 клинических случая длительного приема розувастатина с оценкой влияния на суррогатные (показатели липидного профиля) и на конечные жесткие точки (количество инфарктов миокарда, инсультов, сердечной недостаточности, госпитализаций по сердечно-сосудистой причине). Представлены результаты таких исследований с розувастатином, как ASTEROID, CORONA, METEOR, ORION, COSMOS. Рассматриваются клинические рекомендации по ведению пациентов со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца на примере исследования COURAGE.

Ключевые слова: атеросклероз, розувастатин, эффективность, безопасность, рандомизированные клинические исследования.

РФК 2011;7(1):49–56

Atherosclerosis: how to start up a "count down" clock? We don't know, we can not or we do not want?

L.N. Malay*

Medical sanitary unit of the Federal Security Service Directorate in Khabarovsk Territory. Polyarnaya ul. 1, Khabarovsk, 680000 Russia

Clinical cases of long-term use of rosuvastatin are presented with an estimation of its effect on the soft end (lipid profile) and hard end (number of heart attacks, strokes, heart failure, hospitalization for cardiovascular causes) points are given. The results of studies on rosuvastatin (ASTEROID, CORONA, METEOR, ORION, COSMOS) are presented. Clinical guidelines on the management of patients with stable ischemic heart disease are considered on the example of COURAGE trial.

Key words: atherosclerosis, rosuvastatin, efficacy, safety, randomized clinical study.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):49–56

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

*При изучении наук примеры полезнее правил.
Исаак Ньютон*

Введение

На протяжении последнего тысячелетия неоднократно менялись взгляды ученых на строение и функционирование сердечно-сосудистой системы (ССС), равно как и на причины, методы диагностики и лечения наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), например таких как атеросклероз.

Большой «прорыв» в кардиологии был достигнут в течение XX столетия, когда были сделаны многие открытия, позволившие понять суть многих ССЗ и предложить способы их диагностики, лечения и профилактики (табл. 1).

Сегодня очевидно, что эффективное лечение и профилактика заболеваний, связанных с атеросклерозом, возможны только при своевременной диагностике атерогенных дислипидемий, правильном обозначении стратегических целей гиполипидемической терапии и выборе индивидуальной тактики назначения препарата для больного. В настоящее время выделяют пять групп препаратов, регулирующих уровни различных фракций холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в крови: никотиновая кислота и ее производные, секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы), де-

риваты фиброевой кислоты (фибраты), ингибиторы синтеза ХС в кишечнике (эзетимиб) и статины. Революционный переворот в кардиологии, произошедший в конце XX века благодаря появлению статинов, не вызывает малейшего сомнения. Под влиянием статинов стала уязвимой самая распространенная болезнь человечества — атеросклероз.

Один из основных вопросов, задаваемых врачу больным, у которого выявлен атеросклероз, — можно ли заставить этот процесс повернуть вспять? До последнего времени, до внедрения в клиническую практику розувастатина это оставалось лишь мечтой. В лучшем случае, речь шла о замедлении процесса атеросклероза.

Напомню, что розувастатин — синтетический препарат с высокой гидрофильностью и наибольшей гепатоселективностью. Особенно ценным для практических врачей является его метаболизм через цитохром 2С9, что обеспечивает отсутствие конкурентного взаимодействия с большинством фармацевтических средств (кардиологических, антибиотиков, противоязвенных, противогрибковых препаратов). Гиполипидемический эффект препарата проявляется уже в течение первой недели, через две недели достигая 90% от максимально возможного. Отмечены достижение целевых уровней атерогенных фракций липидов на стартовой дозе розувастатина у большинства пациентов, существенное снижение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) во всем диапазоне доз — на 52–63%, значительное повышение уровня липопротеидов вы-

Сведения об авторе:

Малай Людмила Николаевна — врач-кардиолог поликлиники МСЧ УФСБ России по Хабаровскому краю

Таблица 1. Наиболее важные открытия в клинической кардиологии (XX век)

Ученый	Научный вклад	Год
W. Enthoven	ЭКГ	1903
Н. Аничков	Роль ХС в атерогенезе	1913
W. Forssmann	Катетеризация сосудов	1929
R. Gross	Хирургия сердца	1938
P. Zoll	Водители ритма сердца	1953
H. Hertz	ЭХО-КГ	1954
M. Sones	Коронароангиография	1958
D. Julian	БИТ	1961
W. Kannel	Фремингемское исследование	1961
A. Endo	Открытие статинов	1976

ЭКГ – электрокардиография, ХС – холестерин, ЭХО-КГ – эхокардиография, БИТ – блок интенсивной терапии

сокой плотности (ЛПВП), несомненные фармакоэкономические преимущества, а также прекрасный профиль безопасности [1, 2].

Ранее нами были опубликованы собственные результаты 12-недельного применения препарата розувастатин (Крестор) по липидному профилю у 40 пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР), полученные на базе нашего лечебного учреждения [3]. Но это исследование было связано с влиянием на так называемые суррогатные точки. Нас, клиницистов, больше всего волнует достижение жестких конечных точек как в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), так и в персональной работе с пациентами: количество инфарктов миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ), сердечной недостаточности (СН), сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций по сердечно-сосудистой причине.

В этой публикации будут приведены 4 клинических случая длительного (3 г) применения розувастатина с оценкой влияния данного статина на суррогатные и конечные жесткие точки.

Первый клинический случай

Пациент Н. 1943 г.р. наблюдается в нашей поликлинике с апреля 2007 г. При первичном осмотре больной предъявлял жалобы на давящие боли за грудиной при подъеме в гору, на 2-й этаж, при ходьбе в ускоренном темпе на расстояние 100 м, купирующиеся в покое, а также слабость, быструю утомляемость, головокружения.

История заболевания. Боли в области сердца указанного характера отмечает с 2000 г., однако к врачам по этому поводу не обращался. В 2004 г. после перенесенной респираторной инфекции (длительная лихорадка) при обследовании в стационаре выявлен приобретенный порок сердца: умеренный аортальный

стеноз атеросклеротического генеза. В этом же году (2004) при проведении коронароангиографии (КАГ) диагностирован стеноз (50%) передней нисходящей артерии (ПНА). Систолический градиент давления на аортальном клапане в то время составлял 66 мм рт.ст. От операции (протезирование аортального клапана) было решено воздержаться.

Объективно. Марфаноподобный тип. Индекс массы тела (ИМТ) – 25 кг/м². При аускультации над легкими дыхание везикулярное. Тоны сердца приглушены, на аорте выслушивался грубый систолический шум, проводившийся на сосуды шеи. АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 60 уд/мин.

Инструментальные и лабораторные обследования в ноябре 2008 г. выявили:

ЭХО-КГ: конечный диастолический размер (КДР) – 4,4 см; конечный систолический размер (КСР) – 2,3 см; конечный диастолический объем (КДО) – 95 мл; ударный объем (УО) – 75 мл; фракция выброса (ФВ) – 79%; толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) – 1,6 см; размеры левого предсердия (ЛП) 4,2×4,6 см. Стенки аорты плотные. Створки АоК кальцинированы, ригидны. Площадь отверстия АоК = 0,8 см². Аортальный стеноз с градиентом давления 114,5 мм. рт.ст. Аортальная регургитация 1 ст. Митральная и трикуспидальная недостаточность 1 ст. Диастолическая дисфункция 1 типа.

Мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМЭКГ) от 26.11.08 – выраженная депрессия сегмента ST до 3–4 мм в V4–V6, в том числе и безболевая при пороговой ЧСС, характерной для стенокардии напряжения 2–3 ФК.

Пациент с апреля 2007 г. получал бисопролол 5 мг однократно утром, розувастатин 10 мг однократно вечером, препарат ацетилсалициловой кислоты (75 мг) с гидроксидом магния, периндоприл 4 мг однократно вечером.

Динамика показателей липидного спектра у пациента на фоне проводимого лечения представлена в табл. 2.

Повторная селективная КАГ от 12.05.09: тип кровотока – правый. Стеноз ПНА до 30%. Операция 13.05.09: протезирование АоК механическим протезом «Op – X» № 23.

Лечение после операции: бисопролол 5 мг, розувастатин 10 мг, варфарин 3,75 мг под контролем МНО.

В настоящее время пациент чувствует себя хорошо: ангинозные приступы не беспокоят, отмечается высокая толерантность к физическим нагрузкам (по данным ХМЭКГ), стабильная гемодинамика.

Комментарии. Логично предположить, что к 2009 г. у пациента следовало бы ожидать усугубление стенозов коронарных артерий наряду с прогрессированием стеноза аортального клапана (АоК). Но 2-летняя терапия розувастатином позволила нормализовать показатели липидного спектра и привести к стабилизации

Таблица 2. Показатели липидного спектра у пациента №1 в результате проводимого лечения

Показатель, ммоль/л	Исходно	В результате лечения			
		1 мес	1 год	2 года	3 года
ОХС	6,9	5,2	4,4	3,8	3,9
ЛПНП	4,1	3,3	2,4	1,7	1,9
ЛПВП	0,9	1,1	1,3	1,3	1,1
ТГ	1,9	1,7	0,77	1,2	1,2

атеросклероза коронарных артерий (стеноз ПНА уменьшился с 50% до 30%). Конечно, о регрессе коронарного атеросклероза без данных внутрисосудистого ультразвука, специальных программ для объективизации процента стенозирования, а также учета опыта работы (длительность и число КАГ, баллонных ангиопластик) специалиста, оценивающего процент стенозирования, уверенно судить не представляется возможным. Но, тем не менее, вместо предполагаемой сложной операции протезирование АоК и реваскуляризации миокарда (АКШ) пациенту было проведено только протезирование АоК, что значительно уменьшило стоимость затрат на лечение и снизило риск периоперационных осложнений.

Второй клинический случай

Пациент А. 1951 г.р. наблюдается у кардиолога с апреля 2007 г.

История заболевания. В течение последних 10 лет отмечает подъемы АД максимально до 150/90 мм рт.ст. Редкие пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП), зафиксированные в амбулаторной карте на ЭКГ, в талонах скорой медицинской помощи, беспокоят с 2002 года. Антиаритмическую терапию не получал.

В апреле 2007 г. пациент по скорой медицинской помощи был госпитализирован в стационар с диагнозом *ИБС: впервые возникшая стенокардия, тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии.*

При проведении КАГ в мае 2007 г. в Хабаровске было выявлено трехсосудистое поражение коронарного русла: стеноз ПНА в средней трети (85%), огибающей артерии (ОА) — 50%, правой коронарной артерии (ПКА) до 70%. Пациенту 07.08.2007 успешно выполнена реконструктивная операция на коронарных артериях: АКШ ПКА, МКШ ПНА.

Фармакотерапия, назначенная в стационаре: метопролол тартрат 50 мг/сут, амиодарон 200 мг/сут, розувастатин 10 мг однократно вечером, препарат ацетилсалициловой кислоты (75 мг) с гидроксидом магния, рамиприл 5 мг однократно вечером.

Динамика показателей липидного спектра на фоне проводимой терапии представлена в табл. 3.

С марта 2009 г. у пациента зафиксирован переход ФП в постоянную форму, в связи с чем были отменены

Таблица 3. Показатели липидного спектра у пациента №2 в результате проводимой терапии

Показатель, ммоль/л	Исходно	В результате лечения			
		1 мес	1 год	2 года	3 года
ОХС	5,4	3,8	2,9	2,0	3,1
ЛПНП	3,5	1,9	1,7	1,2	1,5
ЛПВП	0,9	1,1	1,3	1,4	1,2
ТГ	1,4	1,01	0,9	0,7	0,8

амиодарон и ацетилсалициловая кислота, а к лечению добавлен варфарин.

Объективно. Повышенного питания, признаки центрального ожирения. ИМТ — 32 кг/м². При аускультации над легкими дыхание несколько ослабленное. Тоны сердца глухие, аритмичные; акцент II тона на аорте. АД 110/70 мм рт.ст., ЧСС 64 уд/мин без дефицита пульса.

Пациенту предполагалось провести радиочастотную абляцию (РЧА), но из-за дезадаптивного ремоделирования обоих предсердий в РЧА было отказано, выполнена электрическая конверсия ритма.

КАГ от 08.07.09 в клинике Мешалкина. Тип кровотока правый. Окклюзия ПНА, окклюзия ПКА. Функционирующий аортокоронарный шунт (АКШ) к ПКА. Функционирующий маммарокоронарный (МКШ) к ПНА. Стеноз ОА до 30%. (КАГ от мая 2007г. стеноз ОА — 50%).

9 мая 2010 года у пациента вновь возникла ФП (синусовый ритм удерживался в течение года). До настоящего времени сохраняется ФП (нормосистолическая форма), по данным ХМЭКГ — ишемической депрессии сегмента ST не выявлено, отмечена высокая толерантность к физическим нагрузкам. В настоящее время с позиции современных принципов антитромбоцитарной терапии пациент получает одновременно аспирин и варфарин с поддержанием МНО на уровне 2-2,5.

Комментарии: двухлетний прием розувастатина в дозе 10 мг вызвал отчетливую стабилизацию стенозирующего атеросклероза коронарных артерий — стеноз ОА с 50% уменьшился до 30%, два шунта прекрасно функционируют. Достигнутые результаты были получены при снижении ОХС/ЛПНП до 2,0/1,2 ммоль/л.

Эти два клинических случая подтверждают самые впечатляющие результаты по регрессии коронарного атеросклероза, полученные в исследовании ASTEROID [4]. В нем изучалось влияние розувастатина на течение атеросклероза коронарных артерий у больных с ИБС при использовании внутрисосудистого УЗИ и количественной коронарной ангиографии (ККА). Количественная ангиография имеет ряд ограничений, главное из которых — отсутствие информации о строении стенки сосуда и тех бляшек, которые растут экстравазально [5]. В проекте ASTEROID с помощью внутрисосудистого УЗИ из-

учена динамика атеросклеротического процесса на протяжении 104-недельного наблюдения у 349 больных, а у 292 из них удалось провести также ККА. В результате уменьшение абсолютного объема бляшки отмечено у 78% больных. Это произошло на фоне выраженного снижения уровня ХС ЛПНП (на 53%) и значительного повышения ХС ЛПВП (на 15%). Аналогичные данные были получены и при оценке с помощью ККА. При построении графика зависимости степени изменения бляшки от достигнутого уровня ХС ЛПНП оказалось, что для остановки атеросклероза следует достигать уровня этого показателя не выше 1,8 ммоль/л (рис. 1). Если же мы хотим повернуть процесс вспять, то снижать уровень ЛПНП надо до 1,6 ммоль/л, как это было сделано в исследовании ASTEROID и наших двух клинических наблюдениях [5].

Третий клинический случай

Пациентка Т. 1930 г.р. в марте 2007 г предъявляла жалобы на давящие и жгучие боли за грудиной и одышку при малейших физических усилиях, проходивших в покое самостоятельно или после применения спрея с нитроглицерином в течение 2-3 мин; плохую переносимость обычных физических нагрузок (дистанция безболевого ходьбы составляла 50-100 м); высокую потребность в нитратах (до 6-8 раз нитроглицерина-спрея за сут); общую слабость; ощущение сердцебиения.

История заболевания. Боли стенокардического характера беспокоят в течение 5 лет (стенокардия 2 ФК). Многие годы отмечает повышение АД максимально до 150/90 мм рт. ст. В 2006 году пациентка перенесла два острых инфаркта миокарда (ОИМ). С этого же времени отмечаются прогрессирование ИБС со снижением толерантности к физическим нагрузкам

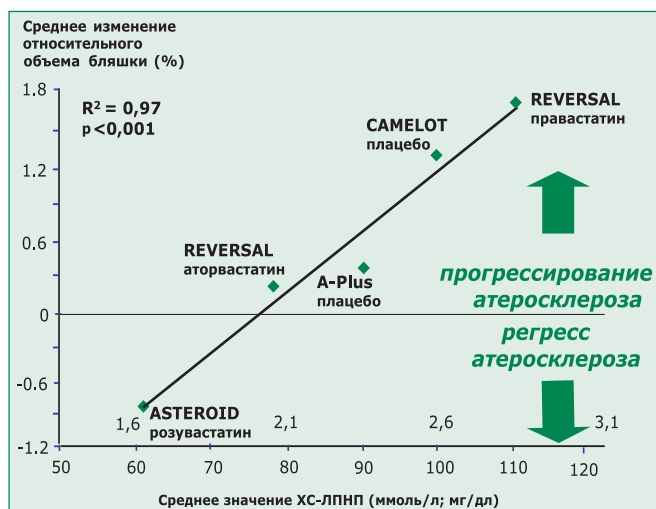


Рисунок 1. Соотношение уровня ХС ЛПНП и изменения относительного объема бляшки в нескольких исследованиях с использованием внутрисудистого УЗИ [4]

(стенокардия 4 ФК), развитие и прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН 3 ФК по NYHA). Кроме того, за 2006 г. было 4 госпитализации по поводу острого коронарного синдрома. В том же году пациентке была назначена терапия: бисопролол 2,5 мг однократно утром, индапамид 2,5 мг однократно утром, изосорбида мононитрат 40 мг однократно утром, препарат ацетилсалициловой кислоты (75 мг) с гидроксидом магния, кандесартан 4 мг однократно вечером (из-за развития кашля на прием ингибиторов АПФ). Из-за пожилого возраста пациентки, имевшей тенденцию к снижению веса; выраженной ХСН; а также опасения получить нежелательные эффекты и отсутствия личного опыта применения статинов у пациентов старше 75 лет на тот период времени розувастатин был назначен в дозе 5 мг.

Объективно. Пациентка несколько пониженного питания, ИМТ — 23,5 кг/м². При аускультации над легкими дыхание ослабленное, везикулярное. Тоны сердца глухие, ритмичные. Акцент II тона над аортой. АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС 56 уд/мин.

ЭХО-КГ: левые камеры сердца умеренно дилатированы, признаки атеросклероза аорты, гипокинез МЖП, ФВ 42%.

ХМЭКГ от 15.05.07: отмечается выраженная депрессия ST до 2-3 мм в V4-V6, в том числе и безболевая при пороговой ЧСС, характерной для стенокардии 4 ФК. Большая суммарная длительность ишемических эпизодов.

Динамика показателей липидного спектра у пациентки на фоне проводимой терапии представлена в табл. 4.

Мониторинг уровней билирубина, печеночных трансаминаз, мочевины на протяжении лечения — без отклонений от нормальных значений.

Достигнутые результаты, сентябрь 2010 г.

Увеличилась толерантность к физической нагрузке (стенокардия 3 ФК, ХСН 2 ФК), ангинозных приступов в покое не отмечается, уменьшилась потребность в аэрозольных нитратах больше чем в три раза (с 8-6 до 2 впрыскиваний за сут).

ХМЭКГ от 26.08.10 — ишемическая депрессия ST при ЧСС, характерной для стенокардии 3 ФК. Значительно

Таблица 4. Показатели липидного спектра у пациентки №3 в результате проводимой терапии

Показатель, ммоль/л	Исходно	В результате лечения			
		1 мес	1 год	2 года	3 года
ОХС	5,5	3,6	2,9	2,7	3,0
ЛПНП	3,1	1,9	1,7	1,7	2,0
ЛПВП	1,0	1,1	1,2	1,2	1,1
ТГ	1,3	1,01	0,8	0,7	0,8

сократилась суммарная длительность ишемических эпизодов, в том числе и безболевых. Как итог — ни одной госпитализации по сердечно-сосудистой причине в течение 3-х лет.

Комментарии. На фоне комплексной терапии ИБС (бета-блокаторы, ацетилсалициловая кислота, нитраты, сартаны, розувастатин в дозе 5 мг с достижением ОХС/ЛПНП до 2,7/1,7 ммоль/л) у пациентки 77 лет существенно снизился риск ССО: за 3 года не было ни одного ИМ, МИ. Кроме того, значительно возросла переносимость обычных физических нагрузок, хотя в начале лечения предположить такой позитивный сценарий не было никаких оснований. В этом клиническом случае также были подтверждены высокая безопасность и прекрасная переносимость розувастатина.

Для пожилых пациентов наряду с основным принципом гиполипидемической терапии «чем ниже, тем лучше» можно добавить и другой — «лучше поздно, чем никогда» [6]. Назначение статины, даже в этой возрастной категории больных, с целью вторичной профилактики ССО является перспективным: в исследовании PROSPER снижение риска смерти от ИБС было ниже на 24% [7].

В исследовании CORONA [8], проводившемся у более 5 тысяч больных ХСН (ФВ<40%), оценивались частота СС смерти, нефатальных ИМ и МИ на фоне полноценной терапии ХСН и применения розувастатина. Смертность больных с СН на фоне применения розувастатина не уменьшилась. В то же время, частота развития инфарктов миокарда и инсультов в группе розувастатина и плацебо оказалась неожиданно маленькой, а основной причиной смерти, очевидно, были фатальные аритмии. Частота госпитализаций по поводу ухудшения сердечной недостаточности и других кардиологических поводов была достоверно меньше на фоне применения розувастатина. Наиболее волновавший всех вопрос (особенно практиков), который в этом исследовании, пожалуй, стоял на первом месте, — это вопрос безопасности. Ранее многие кардиологи были уверены, что назначение статинов при сердечной недостаточности может привести к увеличению побочных эффектов из-за того, что многие органы (прежде всего, печень и почки) скомпрометированы основным заболеванием. Исследование CORONA (наш клинический случай это подтверждает) дает на этот вопрос однозначный ответ — назначение розувастатина у этой категории больных было так же безопасно, как и назначение плацебо (табл. 5) [2].

Четвертый клинический случай

Пациентка М. 50 лет. В сентябре 2007 года предъявляла жалобы на давящие боли за грудиной при обычных физических нагрузках, психо-эмоциональном напряжении, проходящие в покое или после применения спрея с нитроглицерином; ощущение сердце-

Таблица 5. Переносимость и безопасность применения розувастатина [8]

Показатель	Плацебо (n=2497)	Розувастатин (n=2514)
Отмена назначавшегося препарата ¹ , n	546	490
• Нежелательные явления ² , n	302	241
• Нежелание пациента продолжать лечение, n	162	187
• Другая причина, n	82	62
¹ отношение шансов 0,88; 95% ДИ 0,78-0,99; p=0,03		
² отношение шансов 0,78; 95% ДИ 0,66-0,92; p=0,004		

биения; одышку инспираторного характера при подъеме в гору или на 2-й этаж; быструю утомляемость; повышение АД максимально до 180/100 мм рт.ст.); частые головные боли; сухость во рту; частые и обильные мочеиспускания, особенно в ночное время.

История заболевания. С 23 лет страдает артериальной гипертонией. В последнее время максимальный уровень АД 260/140 мм рт.ст. Около 10 лет постоянно принимала комплексную антигипертензивную терапию: комбинацию эналаприла 40 мг/сут с гидрохлортиазидом 12,5 мг/сут. На этом фоне АД удерживалось на уровне 180/100 мм рт.ст. (что свидетельствовало о неадекватности антигипертензивной терапии), ЧСС 100 уд/мин. в покое. Наследственность по ССЗ отягощена: отец пациентки умер в 37 лет от третьего ОИМ, мать — в 65 лет от МИ. Избыточный вес набрала давно, ИМТ 38 кг/м². Уровни ОХС/ХС ЛПНП по амбулаторной карте — 9,3/5,4 ммоль/л; ХС ЛПВП — 0,65 ммоль/л; ТГ — 3,2 ммоль/л. Боли за грудиной после интенсивных физических и психоэмоциональных нагрузок (соответствующие стенокардии 1 ФК) беспокоили с 2004 года, но не обследовалась и не лечилась. У пациентки 12.07.2006 развился Q-негативный передне-боковой ОИМ, по поводу чего лечилась в специализированном стационаре с последующей реабилитацией в санатории «Уссури». В июле 2007 г выявлен сахарный диабет 2 типа.

Объективно. Гиперстеническое телосложение. Первичное андронидное ожирение 3 степени (ИМТ — 39 кг/м²). Небольшой акроцианоз. Кожные покровы чистые, влажные. Пастозность голеней и стоп. На боковых поверхностях туловища — розовые стрии. При аускультации над легкими дыхание ослабленное, везикулярное. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Над аортой акцент II тона с металлическим оттенком. Систолический шум над сонными артериями с обеих сторон, больше слева. АД 200/120 мм рт.ст., ЧСС 104 уд/мин. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный, недоступный глубокой пальпации из-за жировых отложений. Физиологические отправления: никтурия и частый плохо оформленный стул.

Результаты инструментальных и лабораторных исследований (сентябрь 2007 г.).

ЭХО-КГ: диаметр аорты — 4,0 см; размер левого предсердия (ЛП) — 4,2 см, левого желудочка (ЛЖ) — 5,5 см; толщина МЖП — 1,4 см, задней стенки ЛЖ — 1,2 см; ФВ 59%.

По заключению. Атеросклероз аорты. Умеренная дилатация ЛП. Гипокинез задней стенки ЛЖ. Асимметричная гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ). Начальная диастолическая дисфункция.

ХМЭКГ: ишемическая депрессия ST при ЧСС, характерной для стенокардии 3 ФК, длительная, в том числе и безболевая. Толерантность к физическим нагрузкам низкая.

Ультразвуковое исследование с доплерографией (УЗДГ) экстракраниальных артерий: утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) до 0,14 см, в бифуркации общей сонной артерии (ОСА) с обеих сторон — атеросклеротические бляшки (АСБ) повышенной эхогенности. Стеноз левой внутренней сонной артерии до 37%. Повышен индекс циркуляторного сопротивления (ИЦС) в ОСА с обеих сторон.

Суточная протеинурия 0,41 г/л.

УЗИ почек: утолщение паренхимы до 2 см; *УЗДГ сосудов почек:* повышение ИЦС в почечных артериях с обеих сторон.

Скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта Гаулта — 140 мл/мин на 1,73 м².

УЗИ печени: признаки стеатогепатоза.

Динамика показателей липидного спектра у пациентки на фоне проводимой терапии представлена в табл. 6.

Мониторинг уровней билирубина, печеночных трансаминаз, мочевины, креатинина не выявил их значимой динамики.

Назначенное лечение: ирбесартан 300 мг, гидрохлортиазид 12,5 мг однократно утром, бетаксолол 20 мг однократно в обед, препарат нифедипина пролонгированного действия 60 мг однократно вечером, моксонидин 4 мг однократно на ночь, розувастатин 10 мг однократно в сут, препарат ацетилсалициловой кислоты (75 мг) с гидроксидом магния; метформин 850 мг дважды в сут, гликлазид 30 мг (таблетки модифицированного высвобождения) 1-2 таблетки в сут.

Цели лечения больных СД 2 типа четко определены в Европейских рекомендациях за 2007 г. для данной категории пациентов (табл. 7).

Решенные задачи на фоне комплексной терапии (сентябрь 2010 г.):

1. ИБС: увеличение толерантности к физической нагрузке (стенокардия из 3 ФК перешла во 2 ФК). ХМ ЭКГ от 18.08.10: ишемическая депрессия сегмента ST при ЧСС, характерной для стенокардии 2 ФК.

2. Каротидный атеросклероз: по данным УЗДГ не отмечено отрицательной динамики со стороны КИМ и стеноза левой ВСА.

Таблица 6. Показатели липидного спектра у пациентки №4 в результате проводимой терапии

Показатель, ммоль/л	Исходно	В результате лечения			
		1 мес	1 год	2 года	3 года
ОХС	9,3	5,5	4,2	3,8	3,9
ЛПНП	5,4	3,5	2,9	1,9	2,2
ЛПВП	0,65	0,9	1,0	1,0	0,75
ТГ	3,2	2,2	1,9	1,7	1,7

3. Протеинурическая нефропатия: суточная потеря белка в моче уменьшилась вдвое. По данным УЗИ почек и УЗДГ почечных сосудов, отрицательной динамики не выявлено.

4. Липидный спектр: отмечено достижение целевых уровней ОХС/ЛПНП, ТГ за исключением ЛПВП.

В итоге за 3 года терапии не отмечено ни одного ИМ, МИ и ни одной госпитализации по сердечно-сосудистой причине.

Однако на фоне проводимой терапии не удается добиться целевых уровней АД (сохраняется АД 150–160/90 мм рт.ст.), а ЧСС сохраняется в пределах 80–90 уд/мин (попытка добавить кораксан оказалась неудачной из-за выраженных фотопсий). Кроме того, отмечено некоторое нарастание ГЛЖ (толщина МЖП до 1,5 см, задняя стенка ЛЖ до 1,3 см). Пациентка прибавила в весе (ИМТ увеличился до 40 кг/м²), уровень гликемии сохраняется в пределах 9–11 ммоль/л, HbA1c — 9,8% (попытка добавить сибутрамин 10 мг/сут привела к декомпенсации АД, увеличению ЧСС и термопродукции). По результатам недавно завершившегося исследования SCOUT [10], применение сибутрамина сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых событий.

Комментарии. Несмотря на современную комплексную медикаментозную терапию, у данной пациентки не удалось достичь целевого уровня АД, ЧСС, безопасного уровня гликемии. К сожалению, в клинической практике встречаются такие «крепкие орешки», которые не поддаются современной фармакотерапии даже при соблюдении всех клинических рекомендаций.

Но, уменьшая или устраняя влияние отдельных факторов риска (например, показатели липидного профиля на фоне постоянного приема розувастатина в суточной дозе 10 мг), можно существенно улучшить сердечно-сосудистый прогноз у наших пациентов. Это выражается в снижении частоты ИМ, МИ, госпитализаций и улучшении качества жизни.

Интересно отметить, что у данной пациентки на фоне длительного приема розувастатина 10 мг/сут с достижением уровня ОХС/ЛПНП 3,84/1,9 ммоль/л удалось увеличить толерантность к нагрузкам и замедлить прогрессирование каротидного атеросклероза.

Таблица 7. Цели лечения больных сахарным диабетом 2 типа [9]

Показатель	Цель
HbA1c, %	≤6,5
Глюкоза плазмы натощак / постприandiaльная, ммоль/л (мг/дл)	<6 (110) <7,5 (135)
АД, мм рт.ст.	≤130/80
Общий холестерин, ммоль/л (мг/дл)	<4,5 (175) ≤4,0 (155) если возможно
Холестерин ЛПНП, ммоль/л (мг/дл)	<2,5 (100) ≤2,0 (80) если возможно

Возможность замедления атеросклероза сонных артерий подтверждена в исследовании METEOR [12], проводившемся у больных с низким кардиоваскулярным риском в течение 24 мес, в котором прием 40 мг розувастатина приводил к уменьшению толщины КИМ (рис. 2).

В исследовании ORION [13] обнаружено уменьшение количества «опасных» бляшек в сонных артериях более чем на 40% при приеме розувастатина в разных дозировках (5-40 мг) на протяжении двух лет по данным ядерно-магнитно-резонансной спектроскопии (ЯМР) и ультразвукового исследования у больных с высоким уровнем ХС и бессимптомным течением заболевания [1,2].

Уменьшение объема бляшки в каротидном бассейне при лечении розувастатином подтверждено и в исследовании COSMOS у японских пациентов с гиперхолестеринемией при разной дозировке препарата [14].

Комплексная медикаментозная терапия стабильно протекающей ИБС, в которую обязательно входят статины, является альтернативой баллонной ангиопластике

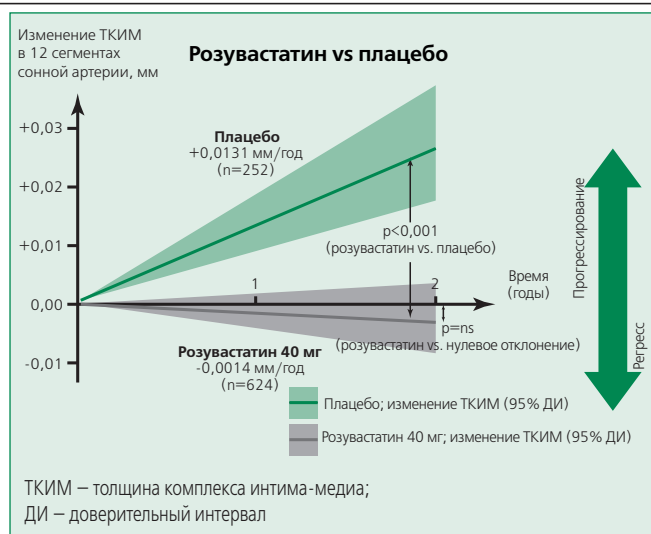


Рисунок 2. Изменение максимальной толщины комплекса интима-медиа в 12 сегментах сонных артерий [12]

(БАП) со стентированием у данной категории пациентов, что подтверждено в исследовании COURAGE [15] и нашими всеми клиническими случаями.

Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ИБС, вопрос о необходимости процедур реваскуляризации миокарда решает лечащий врач, ориентируясь, в первую очередь, на риск осложнений ИБС у конкретного пациента, а вовсе не на анатомические особенности поражения коронарных артерий [16]. В исследовании COURAGE [15] четко продемонстрировано отсутствие положительного влияния коронарной БАП (снижение риска смерти, а также частоты развития ИМ и других тяжелых осложнений ССЗ) в дополнение к оптимальной консервативной терапии по сравнению с изолированным применением последней на прогноз жизни больных стабильно протекающей ИБС (рис. 3).

Таблица 8. Современные регрессионные исследования [19]

Исследование	Метод	Первичная КТ	Результаты
REVERSAL (n=508) Аторвастатин 80 мг	ВСУЗИ	Δ% объема атеромы в коронарных артериях	Стабилизация коронарного атеросклероза
ASTEROID (n=508) Розувастатин 40 мг	ВСУЗИ и ККА	Δ% объема атеромы в коронарных артериях	Регрессия коронарного атеросклероза у 64-78% пациентов
METEOR (n=840) Розувастатин 40 мг	УЗДГ	Δ% ТКИМ	Тенденция к регрессии ТКИМ
ORION (n=39) Розувастатин 5 мг против 40 мг	ЯМР	Δ% объема атеромы в сонных артериях	Снижение количества опасных бляшек на 41%
ENHANCE (n=720) Симвастатин 80 мг / Эзетимиб 10 мг против Симвастатин 80 мг	УЗДГ	Δ% ТКИМ	Нет достоверной разницы

ВСУЗИ — внутрисосудистое УЗИ; ККА — количественная коронарная ангиография; УЗДГ — ультразвуковая доплерография;
ЯМР — ядерно-магнитный резонанс; ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа

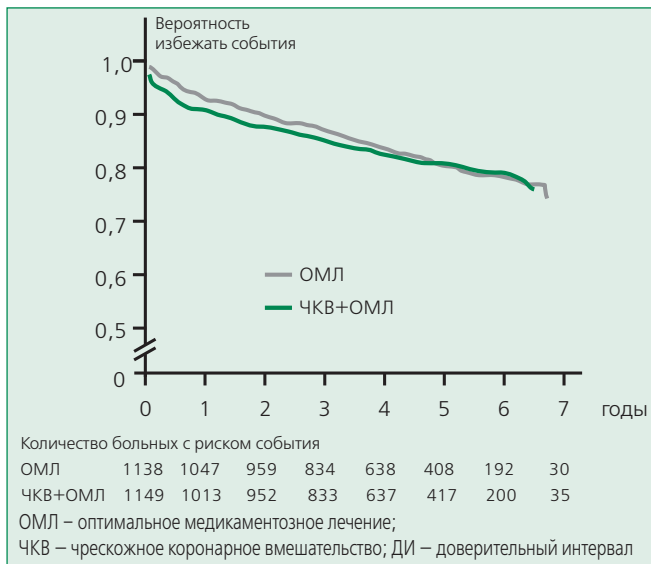


Рисунок 3. Кривая Каплана-Мейера: вероятность избежать смерти от любых причин и нефатального инфаркта миокарда [15]

4,6-летнее отношение рисков смерти от любых причин и нефатального инфаркта для двух стратегий лечения 1,05; 95% ДИ (0,87-1,27) $p=0,62$

Таким образом, с позиций доказательной медицины, БАП надо делать лишь тогда, когда симптомы заболевания сохраняются на фоне максимальной медикаментозной терапии [17]. Однако в США (где число выполняемых чрескожных коронарных вмешательств составляет 1 500 000 процедур ежегодно) эту процедуру делают в противоречие существующим клиническим рекомендациям, что дало повод Yusuf S. настаивать на

закрытии 50% инвазивных лабораторий и перепрофилировании интервенционных кардиологов в плане использования лекарств (особенно статинов) и изменения образа жизни [18].

Из нижеперечисленных регрессионных исследований с применением различных статинов только розувастатин доказал возможность вызывать регресс коронарного атеросклероза (табл. 8).

Вышеперечисленные свойства розувастатина ставят его в первый ряд препаратов для пациентов высокого и очень высокого риска, где быстрое и эффективное снижение уровня проатерогенных липидов и выраженные плейотропные свойства позволяют достоверно снижать ближайший и отдаленный риск ССЗ и их осложнений. Более того, фармакоэкономические исследования показали, что затраты на снижение уровня ЛПНП на 1% розувастатином (Крестор, AstraZeneca) в 2-3 раза ниже, чем симвастатином и аторвастатином [20,21].

Заклучение

Знание и соблюдение клинических рекомендаций дает практическим врачам возможность реально противостоять эпидемии ССЗ, в частности эффективно участвовать в первичной и вторичной профилактике атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Назначая препараты с доказанной эффективностью, например розувастатин, мы можем и добиваемся у наших пациентов в ежедневной клинической практике таких же результатов по улучшению сердечно-сосудистого прогноза и качества жизни, которые были получены в РКИ.

Литература

- Matusova E.I. Aggressive tactics of statin treatment in patients at high risk of cardiovascular events. *Serdtshe* 2008;7(6):349-356. Russian (Матусова Е.И. Агрессивная тактика лечения статинами больных с высоким риском сердечно-сосудистых событий. *Сердце* 2008;7(6):349-356).
- National guidelines for diagnosis and correction of disorders of lipid metabolism in order to prevent and treat atherosclerosis. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2007;6(6) Prilozhenie 3: 1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007;6(6) Приложение 3: 1-32).
- Malay L.A., Sharykin B.V., Miroshnichenko A.N. et al. Statin treatment: myths and reality. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(3): 95-100. Russian (Малай Л.А., Шарыкин Б.В., Мирошник А.Н. и др. Мифы и реальность терапии статинами. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(3): 95-100).
- Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., Libby P. et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295(13):1556-1565.
- Zateyshchikov D.A. Algorithm for use of statins. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* 2008;7:2-9. Russian (Затейщиков Д.А. Алгоритм назначения статинов. *Справочник поликлинического врача* 2008;7:2-9).
- Bubnova M.G. Statin therapy in atherosclerosis prevention: modern strategy and tactics. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2009; 8(3):94-102. Russian (Бубнова М.Г. Статины в профилактической терапии атеросклероза: современная стратегия и тактика назначения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8(3):94-102).
- Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. Pravastatin in elderly individuals at of vascular disease (PROSPER) randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
- Kjekshus J., Dunselman P., Blideskog M. et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(6): 357: 1059-69.
- Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis* 2007;194(1):1-45.
- Maggioni A.P. SCOUT trial reports on the safety profile of sibutramine in patients with cardiovascular diseases. *Phys Sportsmed* 2009;37(3):95-7.
- Bylova N.A. Review of foreign publications. *Serdtshe* 2010; 9(2):128-132. Russian (Былова Н.А. Обзор зарубежных публикаций. *Сердце* 2010; 9(2):128-132).
- Crouse J.R. III, Grobbee D.E., O'Leary D.H. et al. Measuring effects on intima media thickness: an evaluation of rosuvastatin in subclinical atherosclerosis – the rationale and methodology of the METEOR study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; 18: 231-238.
- Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q., Kraiss L.W. 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): 5841-5848.
- Takayama T., Hiro T., Yamagishi M. et al. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ J* 2009;73(11):2110-7.
- Boden W., O'Rourke R., Teo K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1-14.
- European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28:2375-414.
- Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Could evidence-based medicine results be reproduced in real-world clinical practice? *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(3):4-7. Russian (Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П. Возможно ли воспроизвести достижения доказательной медицины в реальной клинической практике? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2008; 7(3):4-7).
- Martsevich S.Yu. News of the Congress of the American Heart Association. *Rational Pharmacother Card* 2007;5:39-44. Russian (Марцевич С.Ю. Новости конгресса Американской кардиологической ассоциации. *РФК* 2007; 3(5): 121-2).
- 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.
- Palmer S.J., Brady A.J., Ratcliffe A.E. The cost-effectiveness of a new statin (rosuvastatin) in the UK NHS. *Int J Clin Pract* 2003; 57(9): 792-800.
- Benner J.S., Smith T.W., Klingman D. et al. Cost-effectiveness of rosuvastatin compared with other statins from a managed care perspective. *Value Health*. 2005; 8(6): 618-628.

Поступила 21.04.2010

Принята в печать 09.11.2010

ТРЕПЕТАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Ю.А. Бунин*

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

Трепетание предсердий: современные возможности диагностики и лечения

Ю.А. Бунин*

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

Диагностика и лечение трепетания предсердий (ТП) является актуальной проблемой. Представлены данные эпидемиологии, электрофизиологические механизмы и современная классификация ТП, алгоритм лечения, который предложен ведущими экспертами. Показано, что в лечении ТП, как и при лечении фибрилляции предсердий (ФП), можно выделить 2 стратегии: «контроль ритма» и «контроль частоты». Отмечено, что снижение частоты желудочковых сокращений у больных с ТП, значительно труднее, чем при ФП. Описаны показания к различным видам терапии ТП: фармакологической терапии, электрокардиостимуляции и электроимпульсной терапии, а также к хирургическим методам лечения.

Ключевые слова: трепетание предсердий, диагностика, лечение.

РФК 2011;7(1):57-64

Atrial flutter: contemporary possibilities of diagnosis and treatment

Yu.A. Bunin*

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

Diagnosis and treatment of atrial flutter (AF) is an important clinical task. Epidemiological data, electrophysiological mechanisms and updated classification of AF are presented as well as treatment algorithm that is suggested by leading experts. Two strategies of AF therapy are shown: "rhythm control" and "rate control". Author paid attention that ventricular rate reduction in AF is more difficult task than this in atrial fibrillation. Indications for different AF treatments are discussed: pharmacotherapy, pacing and cardioversion as well as surgical methods.

Key words: atrial flutter, diagnosis, treatment.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):57-64

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yabunin@rol.ru

Эпидемиология и прогноз

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что трепетание предсердий (ТП) встречается существенно реже, чем фибрилляция предсердий (ФП): не более 0,09% в общей популяции [1]. При этом у 58% больных с ТП регистрируется также ФП, а изолированное ТП отмечается только в 0,037% случаев. Оно составляет приблизительно 10% среди всех наджелудочковых тахикардий. По данным Commission on Profession and Hospital Activity [2], в США (1990 г.) среди больных, которые находились на стационарном лечении по поводу нарушений ритма сердца, у 34,6% была ФП и у 4,5% — ТП. В исследовании MESA (Marshfield Epidemiologic Study Area) [3] утверждается, что ежегодно в США диагностируются 200 тысяч новых случаев ТП и только 80 тысяч из них не сочетаются с другими аритмиями. Выявляемость ТП, по различным данным, в 2-5 раз выше у мужчин, чем у женщин, и, подобно ФП, существенно увеличивается с возрастом [4].

Кроме возраста и мужского пола факторами риска развития ТП являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность (СН), инфаркт миокарда (ИМ). Отмечено, что ТП характерно для больных хроническими

обструктивными заболеваниями легких, поражением митрального или трикуспидального клапанов сердца. Оно довольно часто возникает в течение первой недели после операции на открытом сердце. У детей ТП появляется иногда после хирургической коррекции врожденных пороков сердца, особенно в тех случаях, когда проводится вмешательство, затрагивающее правое предсердие. Только у 1,7% больных причина ТП не может быть установлена (идиопатическое ТП) [1]. Предполагается, что возможна генетическая природа развития ТП. Однако конкретных данных, подтверждающих эту гипотезу, до сих пор нет.

По современным представлениям, ТП приводит к возрастанию риска тромбоэмболических осложнений (в большинстве случаев источником тромбоэмболии является ушко левого предсердия). Кроме того, ТП, по некоторым данным, сопровождается увеличением смертности, но она меньше, чем при ФП, а также комбинации ФП и ТП [5], и, как правило, связана с основным заболеванием.

Электрофизиологические механизмы развития, электрокардиографическая диагностика и клинические проявления

В отличие от ФП, при которой отсутствует эффективное сокращение миокарда, ТП сопровождается регулярным и координированным возбуждением миокарда предсердий и их активной систолой. ТП относится

Сведения об авторе:

Бунин Юрий Андреевич — д.м.н., профессор кафедры кардиологии РМАПО

Таблица 1. Классификация трепетания предсердий (адаптировано по [6])

Правопредсердное кавотрикуспидальное истмус-зависимое ТП: • циркуляция волны возбуждения против часовой стрелки • циркуляция волны возбуждения по часовой стрелке • двухволновое re-entry • низко расположенное re-entry
Правопредсердное ТП, независимое от кавотрикуспидального перешейка: • ТП, связанное с рубцовыми изменениями в правом предсердии • ТП в верхней части правого предсердия
Левопредсердное ТП: • циркуляция волны возбуждения вокруг кольца митрального клапана (против часовой стрелки или по часовой стрелке) • циркуляция волны возбуждения вокруг одной или нескольких легочных вен • циркуляция волны возбуждения, связанная с повреждением ЛП (чаще в области задней стенки ЛП) • циркуляция волны возбуждения в области межпредсердной перегородки слева (против часовой стрелки или по часовой стрелке) • циркуляция волны возбуждения, начинающейся в коронарном синусе и переходящей на ЛП

к предсердным тахикардиям, развивающимся по механизму macro-re-entry, при котором путь циркуляции возбуждения обычно составляет несколько сантиметров, а иногда он может включать практически всё предсердие. ТП чаще всего возникает в результате циркуляции одной волны возбуждения в правом предсердии во фронтальной плоскости вокруг кольца трикуспидального клапана против часовой стрелки или по часовой стрелке. Распространение волны ТП ограничено анатомическими структурами: спереди — кольцом трикуспидального клапана; сзади — cristaterminalis и евстахиевым гребнем. В ряде случаев появление macro-re-entry может быть связано с наличием в предсердиях рубцов или участков фиброза различного происхождения, а также с функциональными нарушениями проводимости.

До сих пор нет единой терминологии, используемой для описания различных типов ТП. В табл. 1 отражена классификация ТП, которую предложили Scheinman М.М. с соавт. [6].

Электрокардиографически выделяют два основных типа ТП:

Тип 1 («типичное» ТП) — регистрируется у 80-90% больных; для него характерно наличие пилообразных с выраженной отрицательной фазой (распространение импульса в правом предсердии против часовой стрелки — каудокраниально по межпредсердной перегородке и краниокаудально по свободной стенке) или поло-

жительных (циркуляция волны возбуждения в противоположном направлении — по часовой стрелке: реверсивное типичное ТП) волн трепетания (F) в отведениях II, III, aVF, частота которых составляет 250-350 в мин. В отведении V1 волны F при распространении импульса против часовой стрелки будут положительными, а при его распространении по часовой стрелке — отрицательными.

В обоих случаях циркуляция волны возбуждения проходит через кавотрикуспидальный перешеек — область замедленного проведения (нижняя часть правого предсердия между устьем нижней полой вены и трикуспидальным клапаном). Поэтому данная аритмия называется кавотрикуспидальным истмус-зависимым ТП (КТИ-зависимое ТП).

Тип 2 («атипичное» ТП) — отличается более высокой частотой активации предсердий (350-430 в мин) при различной морфологии волн F. Он не купируется стимуляцией предсердий и рассматривается как переходная форма от трепетания к фибрилляции предсердий.

Если отношение проведенных суправентрикулярных импульсов постоянно, то желудочковый ритм регулярный (чаще всего 2:1 с количеством желудочковых ответов около 150 в мин). И наоборот, желудочковый ритм нерегулярный, когда это отношение изменчиво. Антиаритмики IA и IC классов, сокращая количество волн F, а дизопирамид, новокаиномид и хинидин благодаря и своему холинолитическому действию могут «улучшать» атриовентрикулярное (AB) проведение вплоть до развития ТП 1:1 с очень большой частотой желудочковых сокращений и соответствующими отрицательными гемодинамическими проявлениями. Проведение 1:1 возможно при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ) с коротким антероградным рефрактерным периодом дополнительного пути проведения, а также у больных с исходно ускоренным АВ проведением и в случаях увеличенного «выброса» катехоламинов (например, физическая нагрузка).

Форма комплексов QRS во время ТП в большинстве случаев не отличается от их морфологии на синусовом ритме. Однако она может быть искажена наложением волн трепетания предсердий. Кроме того, ТП иногда приводит к тахизависимой блокаде одной из ветвей пучка Гиса (чаще правой ветви). Причиной аберрации является также проведение суправентрикулярных импульсов по дополнительному пути.

В редких случаях, когда затруднена электрокардиографическая дифференциальная диагностика ТП с другими тахикардиями с узкими комплексами QRS, рекомендуется использовать приемы, ухудшающие проводимость в АВ узле (вагусные воздействия: проба Вальсальвы, массаж каротидного синуса; введение верапамила, дилтиазема, аденозина-АТФ), в результате которых уменьшается частота желудочковых комплексов

и становятся заметными характерные волны F. При тахикардиях с широкими желудочковыми комплексами неясного генеза данные способы дифференциальной диагностики не должны применяться. Регистрация транспищеводной или эндокардиальной (из правого предсердия) электрокардиограмм также может помочь в этой ситуации. Холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 часов или использование других портативных устройств для кратковременной прерывистой записи электрокардиограммы улучшает диагностику редких малосимптомных пароксизмов ТП.

Данные внутрисердечного электрофизиологического исследования с эндокардиальным картированием показали, что кроме вышеописанных встречаются и более редкие варианты кавотрикуспидальных истмус-зависимых ТП: двухволновое и низко расположенное re-entry [4]. При двухволновом ТП происходит одновременная циркуляция двух волн re-entry по обычному истмус-зависимому пути распространения импульса. Это нарушение ритма сердца обычно кратковременно (три-шесть предсердных комплексов), но иногда оно переходит в устойчивую ФП (триггер ФП). Иногда КТИ-зависимая циркуляция волны возбуждения отмечается только в нижней части правого предсердия вокруг нижней полой вены (lowerloopre-entry) против часовой стрелки или по часовой стрелке. При данном ТП, как и в случае «типичного» его варианта, эффективна абляция кавотрикуспидального перешейка [4].

Развитие ТП может быть обусловлено появлением macrore-entry в правом предсердии, которое не включает кавотрикуспидальный перешеек: распространение волны возбуждения вокруг удаленного от него анатомического препятствия (рубец, фиброз) [7]. Другой известный вариант не КТИ-зависимого правопредсердного ТП связан с развитием macrore-entry, обусловленным наличием функционального препятствия в верхней части правого предсердия (область cristaterminalis) — upperloopre-entry.

Левопредсердное ТП встречается значительно реже, чем правопредсердное КТИ-зависимое ТП. Как правило, его регистрируют у больных с органическим поражением левых отделов сердца. Основой для развития macrore-entry в ЛП являются зоны замедленного проведения или блокады импульса, которые можно обнаружить при его эндокардиальном картировании. Следующие регионы ЛП чаще всего служат источниками ТП: область митрального клапана, легочных вен, задняя стенка ЛП, межпредсердная перегородка [4]. При регистрации стандартной ЭКГ определяются волны F различной формы, как правило небольшой амплитуды. Левопредсердное ТП часто сочетается с ФП. Иногда эффективна абляция участков ЛП, ответственных за развитие ТП [8].

ТП, как и другие предсердные тахикардии, может быть пароксизмальным, персистентным или посто-

янным. Выраженность симптомов при приступе ТП зависит от частоты желудочковых сокращений, его продолжительности, наличия или отсутствия структурных изменений миокарда и состояния коронарного кровотока. Основными жалобами больных являются сердцебиение, одышка, слабость, дискомфорт в грудной клетке. Пароксизм ТП может спровоцировать приступ стенокардии при ИБС [9]. Синкопальные состояния развиваются редко (аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия, синдром ВПУ). Если ТП с большой частотой желудочковых сокращений существует долго, оно приводит к кардиомегалии и систолической СН. Такое осложнение, как ишемический инсульт, сопровождается соответствующей неврологической симптоматикой.

Программа обследования больных с ТП зависит от конкретной клинической ситуации, но в значительной степени совпадает с таковой у пациентов с ФП: ЭКГ, ЭхоКГ, изучение функции щитовидной железы, пробы с физической нагрузкой (исключение или подтверждение наличия ИБС), транспищеводная ЭхоКГ по показаниям (выявление тромба в левом предсердии/ушке левого предсердия) и др.

Лечение трепетания предсердий

Целью лечения ТП является контроль частоты желудочковых сокращений, купирование аритмии, профилактика её рецидивов и тромбоэмболических осложнений (рис. 1).

Оценка эффективности контроля частоты желудочковых сокращений различными антиаритмиками при ТП затруднена из-за того, что в большинство исследований включались больные, имеющие одновременно ТП и ФП. Однако общее впечатление от них заключается в следующем: урезать частоту желудочковых ответов у больных с ТП значительно труднее, чем при ФП. Во многих случаях адекватный контроль ЧСС труднодостижим без развития выраженной брадикардии на синусовом ритме. В отличие от ФП, у больных с ТП не сравнивались различные тактики лечения: «ритм-контроль» и «частота-контроль». Поэтому экстраполяция полученных данных на ведение больных с ТП, очевидно, не совсем корректна.

Для урежения частоты желудочковых сокращений при ТП, как и у больных с ФП, используют верапамил, дилтиазем, бета-блокаторы, сердечные гликозиды, амиодарон (редко). Надо ещё раз отметить, что урежение частоты желудочковых ответов при пероральном и в/в применении сердечных гликозидов наступает существенно позже, чем при использовании недигидропиридиновых (пульс-урежающих) антагонистов кальция и бета-блокаторов, а их эффект даже после длительного перорального приема может быстро нивелироваться на фоне физической нагрузки. В связи с этим сердечные гликозиды (дигоксин) являются препаратами

выбора только у больных с систолической СН или артериальной гипотензией.

По данным Schreck D.M. с соавт. [10], целевой уровень частоты желудочковых сокращений (менее 100 в мин) у больных с ТП достигается через 30 мин после в/в введения дилтиазема и только через 4 ч после в/в введения дигоксина. Однако применение дилтиазема в 10% случаев сопровождалось развитием симптомной артериальной гипотензии. Эффективность верапамила в урежении ЧСС при ТП сравнима с действием дилтиазема, а бета-блокаторы приблизительно так же урежают частоту желудочковых ответов, как оба эти антагониста кальция [4]. Сердечные гликозиды, верапамил и дилтиазем противопоказаны больным с синдромом ВПУ, а верапамил и дилтиазем — ещё и при систолической СН. Кроме сердечных гликозидов для урежения ЧСС при ТП и систолической СН можно использовать амиодарон. Некоторые авторы допускают возможность однократного в/в введения дилтиазема у больных с нестабильной гемодинамикой [11], что нам представляется недостаточно оправданным. У больных с ТП часто приходится использовать комбинации препаратов, ухудшающих проводимость в АВ узле: сердечные гликозиды с верапамилом, или с дилтиаземом, или с бета-блокаторами. Можно сочетать амиодарон с бета-блокаторами, или с верапамилом, или с дилтиаземом, а также с сердечными гликозидами.

Трепетание предсердий трудно поддается не только урежению, но и купированию антиаритмиками, поэтому при нём часто используют электроимпульсную терапию (ЭИТ) и электрокардиостимуляцию (ЭКС) (табл. 2). Как видно из рис. 1 и табл. 2, в случаях, когда ТП приводит к тяжелой дестабилизации гемодинамики (острая СН, ангинозные боли, симптомная артериальная гипотензия), экстренно должна быть проведена синхронизированная ЭИТ. Мощность первого разряда монофазного импульса составляет 50-100 Дж (при осложненном течении ТП предпочтение надо отдать разряду в 100 Дж). Если после первого разряда синусовый ритм не восстанавливается, наносят разряд в 200 Дж, а при необходимости — и в 360 Дж.

Плановая ЭИТ или фармакологическая кардиоверсия приступа ТП продолжительностью более 48 ч (или неизвестной длительности) требует назначения оральных антикоагулянтов (МНО 2,0-3,0) в течение 4 нед до и после восстановления синусового ритма. Когда у больного при транспециевой ЭхоКГ не обнаружены внутрисердечные тромбы, антикоагулянты перед кардиоверсией можно длительно не применять. ЭИТ эффективна при ТП более чем в 90% случаев. Эффективность ЭИТ и удержание синусового ритма после кардиоверсии уменьшаются у больных с большой продолжительностью ТП, наличием систолической дисфункции ЛЖ и увеличением размеров ЛП [12]. Если не-

Таблица 2. Урежение частоты желудочковых сокращений и купирование трепетания предсердий [1]

Клиническое состояние / рекомендуемое лечение	Рекомендации*	Класс рекомендаций и уровень доказательства
Плохая переносимость		
• Восстановление синусового ритма	ЭИТ	I (C)
• Контроль частоты желудочковых сокращений	Бета-блокаторы	IIa (C)
	Верапамил или дилтиазем	IIa (C)
	Сердечные гликозиды **	IIb (C)
	Амиодарон	IIb (C)
Стабильное состояние		
• Восстановление синусового ритма	Трансвенозная или транспищеводная ЭКС	I (A)
	ЭИТ	I (C)
	Ибутилид***	IIa (A)
	Флекаинид****	IIb (A)
	Пропафенон****	IIb (A)
	Соталол	IIb (A)
	Новокаионамид ****	IIb (C)
	Амиодарон	IIb (A)
• Контроль частоты желудочковых сокращений	Бета-блокаторы	I (C)
	Верапамил или дилтиазем	I (A)
	Сердечные гликозиды **	IIb (C)
	Амиодарон	IIb (C)

*все препараты вводятся внутривенно; **сердечные гликозиды предпочтительнее при сердечной недостаточности; ***ибутилид применяется в специализированных кардиологических отделениях, противопоказан при сердечной недостаточности; ****флекаинид, пропафенон, новокаионамид должны вводиться после применения препаратов, ухудшающих АВ проведение

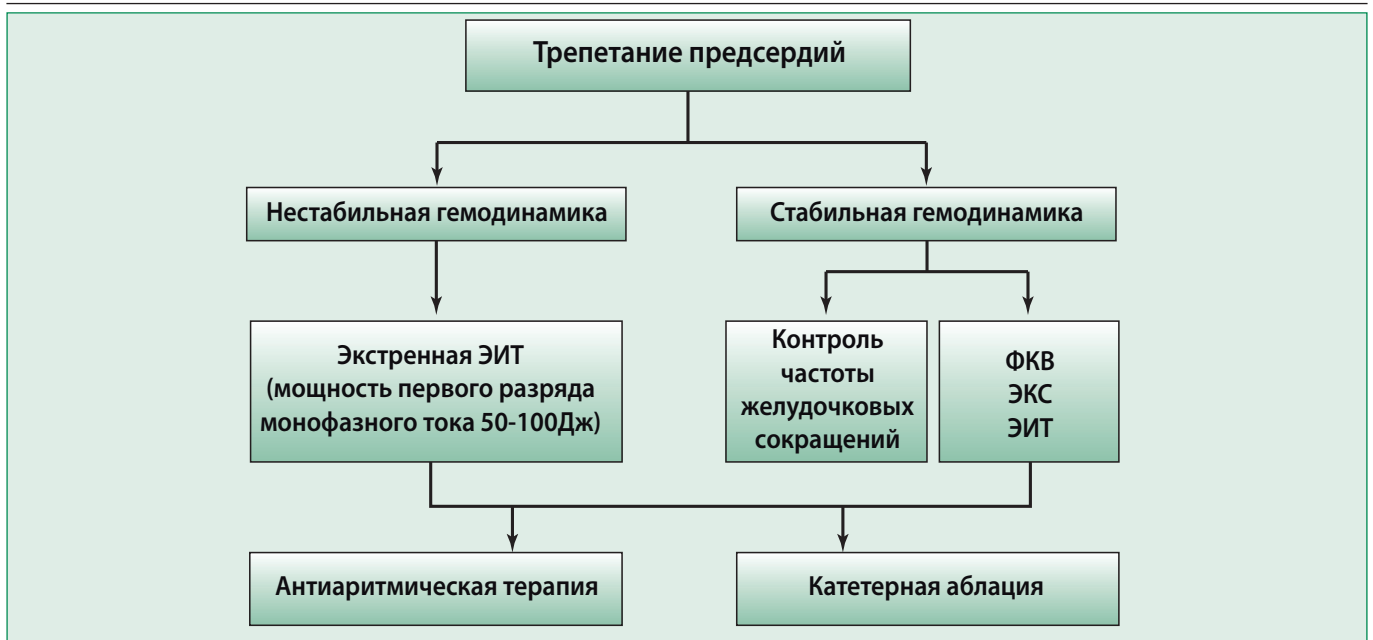


Рисунок 1. Лечение больных с трепетанием предсердий (адаптировано из [1])

ЭИТ — электроимпульсная терапия; ФКВ — фармакологическая кардиоверсия; ЭКС — электрокардиостимуляция

эффективна трансторакальная ЭИТ монофазным импульсом, в ряде случаев можно восстановить синусовый ритм с помощью бифазного дефибриллятора или трансвенозной эндокардиальной ЭИТ.

ТП (тип 1 — выраженная отрицательная фаза волн F в отведениях II, III, aVF) может быть купировано или переведено в ФП частой транспищеводной или трансвенозной эндокардиальной ЭКС предсердий: стимуляция продолжительностью 10-30 с при частоте импульсов, превышающей на 15-20% частоту предсердных сокращений. Это значит 300-350 (до 400) импульсов в мин (overdrive atrial pacing), что создает двунаправленную блокаду проведения на пути циркуляции волны трепетания. Восстановление синусового ритма достигается примерно в 80% случаев (55-100%). В серии из 120 транспищеводных ЭКС (overdriveatrialpacing), выполненных у 83 больных с ТП, Galley P. с соавт. [13] наблюдали купирование аритмии у 61% больных, транзиторную ФП перед конверсией аритмии — в 47% случаев и развитие устойчивой ФП — у 8% пациентов. Индуцированная электрокардиостимуляцией ФП, как правило, сопровождается меньшей частотой желудочковых сокращений, которая легче, чем при ТП, контролируется фармакотерапией. Доказано, что применение некоторых антиаритмиков I и III классов (новокаинамид, дизопирамид, пропафенон, ибутилид) перед ЭКС, «облегчая проникновение» импульса в цепь re-entry, увеличивают её эффективность и уменьшают риск провокации ФП [14,15]. Так, Stambler B.S. с соавт. [14] показали, что в/в введение новокаинамида или ибутилида перед купированием ТП электрокардиостимуляцией увеличивало её эффективность до 87-88%.

ЭКС надо отдать предпочтение у больных с СССУ (высокая вероятность брадикардии на синусовом ритме), при дигиталисной интоксикации (противопоказана ЭИТ), после операций на сердце, при которых часто устанавливается временный электрокардиостимулятор (возможно быстрое купирование ТП и некоторых других тахикардий).

Рандомизированные контролируемые исследования продемонстрировали, что эффективность ибутилида в фармакологической кардиоверсии (ФКВ) трепетания предсердий (60-76%) больше, чем антиаритмических препаратов I класса (новокаинамид, пропафенон, флекаинид) и некоторых антиаритмиков III класса (амиодарон, соталол) [1].

В рандомизированном двойном слепом исследовании Volgman A.S. с соавт. [16] подтвердили, что частота восстановления синусового ритма у больных с ТП была значительно выше при в/в введении ибутилида, чем при в/в введении новокаинамида (у 13 из 17 больных — 76,4% и у 3 из 22 больных — 13,6%). В ряде других контролируемых исследований по ФКВ трепетания предсердий показана следующая эффективность антиаритмиков: пропафенон — 40%, флекаинид — 30%, соталол — 19%. Эффективность этих антиаритмических препаратов в некоторых случаях не отличалась от эффекта плацебо [1,17]. Однако купирование ТП ибутилидом сопровождается развитием устойчивой полиморфной желудочковой тахикардии (ПМЖТ) «torsadesdepointes» в 1,2-1,7% случаев, а неустойчивой ПМЖТ — у 1,8-6,2% больных [1].

Высокоэффективен в ФКВ пароксизмального ТП отечественный антиаритмический препарат III класса нибентан (более 80%) [18]. В то же время, побочные дей-

Таблица 3. Рекомендации по длительной терапии больных с трепетанием предсердий [1]

Клиническое состояние	Рекомендуемое лечение	Класс рекомендаций и уровень доказательства
Первый эпизод ТП (хорошая переносимость)	ЭКВ или ФКВ Катетерная абляция*	I (B) IIa (B)
Рецидивирующее ТП (хорошая переносимость)	Катетерная абляция* Дофетилид Амиодарон, соталол, флекаинид**, хинидин**, пропafenон**, дизопирамид**	I (B) IIa (C) IIb (C)
Плохая переносимость трепетания предсердий	Катетерная абляция*	I (B)
ТП, возникшее после лечения ФП препаратами IC класса или амиодароном	Катетерная абляция* Отмена данных антиаритмиков и назначение других	I (B) IIa (C)
Симптомное не истмус-зависимое ТП, не поддающееся лечению антиаритмиками	Катетерная абляция*	IIa (B)

ЭКВ — электрическая кардиоверсия (ЭИТ или ЭКС); ФКВ — фармакологическая кардиоверсия; *при неэффективности антиаритмиков и невозможности проведения или неэффективности катетерной абляции ТП показана РКА атриовентрикулярного соединения; **не должны применяться у больных с органическим поражением сердца, обязательно сочетание с препаратами, ухудшающими АВ проведение

ствия, связанные с удлинением интервала QT (ПМЖТ «torsadesdepointes» — 2,9%), ограничивают его применение, как и ибутилида, кардиологическими отделениями, где есть возможность длительного мониторинга ЭКГ (до нормализации продолжительности интервала QT) и проведения экстренной ЭИТ. Оба эти препарата не должны использоваться у больных с СН, удлинением интервала QT и при наличии дисфункции синусового узла. Перед тем как применять антиаритмики IA и IC классов для ФКВ тахисистолической формы ТП, учитывая их способность увеличивать частоту желудочковых сокращений, необходимо предварительно ввести препараты, блокирующие проведение в АВ узле.

Довольно мало объективных данных о возможности антиаритмических препаратов предупреждать рецидивы ТП: во многих исследованиях не проводилось отдельной оценки их эффективности при ТП и ФП. Эксперты АСС/АНА/ESC [1] дали следующую оценку фармакологическим и немедикаментозным методам длительного лечения ТП (табл. 3). Анализ рекомендаций, представленных в таблице 3, показывает, что среди всех антиаритмиков наибольшую практическую значимость в профилактике приступов ТП имеет дофетилид. В двух самых крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [19,20], в которых изучалась его эффективность, получены следующие результаты: дофетилид, назначаемый по 500 мкг дважды в сут, удерживал синусовый ритм в течение 12 мес приблизительно у 70% больных с ТП. Противопоказаниями к его назначению являются увеличение продолжительности интервала QT (QT скорректированный больше 440 мсек), клиренс креатинина меньше 20

мл/мин, гипокалиемия, гипомagneмия. В то же время, эффективность других антиаритмических препаратов (дизопирамид, хинидин, пропafenон, флекаинид, амиодарон, соталол) недостаточно убедительно подтверждена клиническими исследованиями. Кроме вышесказанного (высокая эффективность дофетилида) при выборе антиаритмика для предупреждения рецидивов ТП, как и в случае с ФП, учитывается состояние сократимости миокарда, наличие ИБС, АГ, гипертрофии миокарда и др.

Известно, что при лечении антиаритмиками IC класса (пропafenон, флекаинид) и амиодароном возможен переход ФП в ТП. Риск этой трансформации, по разным данным, составляет 11-20% [1]. Schumacher B. с соавт. [21] отметили развитие устойчивого ТП при применении пропafenона и флекаинида у 24 из 187 больных с ФП (12,8%). У 20 из них (10,7%) по ЭКГ критериям оно относилось к «типичной» (тип 1) форме. Tai C.T. с соавт. [22] описали появление ТП у 15 из 136 пациентов с ФП (11%), которым был назначен амиодарон или пропafenон. В нашем плацебо-контролируемом исследовании [23], посвященном оценке эффективности антиаритмических препаратов при фибрилляции и трепетании предсердий, трансформация ФП в ТП произошла у 22% больных, принимавших отечественный антиаритмик IC класса этацизин, и у 13% больных, леченных амиодароном. Кроме того, у 24 больных, имевших до лечения одновременно пароксизмы ФП и ТП, на фоне приема амиодарона, пропafenона, комбинаций амиодарона с этацизином и амиодарона с пропранололом наблюдалось прекращение рецидивов ФП при сохраняющихся пароксизмах ТП.

Потенциально опасным в профилактической анти-

аритмической терапии ТП является то, что, уменьшая частоту трепетания предсердий, антиаритмики I класса могут привести к проведению через АВ узел каждого суправентрикулярного импульса (ТП 1:1). При этом использование препаратов IC класса иногда одновременно сопровождается расширением комплексов QRS (нарушение внутрижелудочковой проводимости). Следовательно, предупреждение пароксизмов ТП антиаритмиками IA и IC класса, как правило, сразу должно начинаться с их комбинации с бета-блокаторами, верапамилом, дилтиаземом или сердечными гликозидами.

Таким образом, вероятно, эффективность большинства антиаритмических препаратов (исключение составляет дофетилид) в профилактике рецидивов ТП существенно ниже, чем при ФП. Однако её оценка у большинства из них основана только на согласованном мнении экспертов (уровень доказательства C, см. табл. 3), что подтверждает необходимость продолжения исследований в этом направлении, в том числе с использованием новых антиаритмиков и комбинаций антиаритмических препаратов.

Длительное время антикоагулянтная терапия для профилактики тромбоэмболических осложнений у больных с ТП не проводилась, так как возможность их развития считалась незначительной. В противоположность этому, обсервационные исследования, выполненные в девяностых годах прошлого столетия, показали наличие довольно высокого риска тромбоэмболий при хроническом трепетании предсердий (в среднем 1,6-2,2% в год), что, однако, в 2-2,5 раза меньше, чем при хронической ФП [24,25]. По данным транспециевой ЭхоКГ, предвестники тромбообразования (спонтанное эхоконтрастирование) или тромб в предсердиях обнаруживаются в основном через 48 ч после появления ТП в 0-34% случаев [1]. Частота тромбоэмболических осложнений больше у больных, имеющих одновременно пароксизмы ТП и ФП, чем у тех, у кого есть только одна из этих аритмий [4]. Определенный интерес представляют данные Mayo Clinic Study [26], указывающие на то, что при идиопатическом ТП риск развития тромбоэмболий выше не только по сравнению с контрольной группой (больные без нарушения ритма сердца), но и с пациентами, имеющими идиопатическую ФП. Очевидно, эти наблюдения требуют подтверждения.

Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований по предупреждению тромбоэмболических осложнений у больных ТП, АСС/АНА/ESC [1] предлагают проводить его с учетом тех же факторов риска, какие используются для ФП.

Радиочастотная катетерная абляция (РКА) произвела «революцию» в лечении наджелудочковых тахикардий. С тех пор как Feld G.K. с соавт. в 1992 г. [27]

успешно выполнили РКА кавотрикуспидального истмус-зависимого ТП, она стала одним из основных методов лечения данного нарушения ритма сердца. Показаниями для катетерной абляции КТИ-зависимого ТП являются (1) резистентность к фармакотерапии; (2) непереносимость антиаритмиков; (3) нежелание больного длительно принимать лекарства [28]. При катетерной абляции «типичного» ТП повреждение наносится в зоне правого предсердия, расположенной между нижней поллой веной и трикуспидальным клапаном, таким образом, чтобы создать двунаправленную блокаду проведения импульса и предотвратить возможность циркуляции волны возбуждения.

Эффективность РКА истмус-зависимого ТП составляет в настоящее время более 90%, а рецидивы аритмии регистрируются лишь в 6-9% случаев [29]. В исследовании Natale A. с соавт. [30] сравнивались результаты фармакотерапии (30 больных) и РКА (31 больной) в лечении ТП. В конце всего периода наблюдения (21 ± 11 мес) синусовый ритм сохранился только у 36% больных, леченных антиаритмиками, и у 80% больных после РКА ($p < 0,01$). В недавно опубликованном исследовании LADIP [31] эффективность катетерной абляции КТИ-зависимого ТП также была существенно выше, чем фармакотерапии (амиодарон), и приближалась к 100%. Если медикаментозное лечение неэффективно, а выполнение катетерной абляции ТП невозможно, показана РКА атриовентрикулярного соединения с имплантацией ЭКС.

Проспективные исследования показывают, что РКА может быть рекомендована больным, у которых «типичное» ТП стало доминантной аритмией на фоне лечения антиаритмиками IC класса или амиодароном ФП [1]. Кроме того, РКА повышает у них чувствительность оставшихся пароксизмов ФП к антиаритмическим препаратам («гибридная терапия» — сочетание РКА с фармакотерапией). Huang D.T. с соавт. [32] сообщили о 13 больных с ТП, развившимся после медикаментозного лечения ФП. У 89% пациентов, имевших «типичное» ТП, после РКА синусовый ритм сохранялся в течение $14,3 \pm 6,9$ мес наблюдения. Подобные результаты получены и в других исследованиях [21,22].

РКА истмус-зависимого ТП дает мало осложнений. Описаны единичные случаи развития АВ блокады, окклюзии правой коронарной артерии, тампонады сердца и пневмоторакса [33]. Частота появления ФП после успешной РКА трепетания предсердий связана с наличием ФП до абляции. У больных, имевших только ТП, она регистрируется в 8% случаев, а при наличии как ТП, так и ФП (преобладание ТП), фибрилляция предсердий рецидивирует у 38% больных (наблюдение 18 ± 14 мес) [1]. Риск развития ФП после РКА трепетания предсердий увеличивается также при органическом поражении сердца. Лечение ФП после катетерной де-

струкции ТП проводится антиаритмическими препаратами («ритм-контроль» или «частота-контроль») с учетом основной сердечно-сосудистой патологии и сопутствующих заболеваний.

Картирование и катетерная абляция не КТИ-зависимого ТП значительно труднее, чем КТИ-зависимого ТП. Успех вмешательства у таких больных, прежде всего, определяется точностью идентификации места циркуляции волны трепетания и «критического» участка, на который должно быть нанесено радиочастотное повреждение. У большинства больных правопредсердное не КТИ-зависимое ТП связано с наличием руб-

цов после хирургической коррекции врожденных пороков сердца (чаще всего дефекта межпредсердной перегородки). Эффективность РКА после операционного не истмус-зависимого ТП довольно низкая: у 50-88% больных в течение двух лет аритмия рецидивирует [1].

Мы уже отмечали, что *macro-entry* в левом предсердии встречается существенно реже, чем в правом предсердии. Катетерная абляция левопредсердного ТП в ряде случаев предотвращает его рецидивы, но ограниченное количество исследований пока что не позволяет определить клиническую значимость данного вмешательства [1, 4].

Литература

- ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias - executive summary. J Am Coll Cardiol 2003;42(8):1493-531.
- Bialy D., Lehmann M.H., Schumacher D.N. et al. Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance of atrial fibrillation (abstr). J Am Coll Cardiol 1992; 19: 41A.
- Granada J., Uribe W., Chyou P.H. et al. Incidence and predictor of atrial flutter in general population. J Am Coll Cardiol 2000; 36(7): 2242-2246.
- Lee K.W., Yang Y., Scheinman M.M. Atrial flutter: a review of its history, mechanisms, clinical features and current therapy. Curr Probl Cardiol 2005;30(3):121-67.
- Vidaillat H., Granada J.F., Chyou P.H. et al. A population-based of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. Am J Med 2002; 113(5): 365-370.
- Scheinman M.M., Yang Y., Cheng J. Atrial flutter: part II. Nomenclature. Pacing Clin Electrophysiol 2004; 27(4): 504-506.
- Nakagawa H., Shah N., Matsudaira K. et al. Characterization of reentrant circuit in macroreentrant right atrial tachycardia after surgical repair of congenital heart disease. Circulation 2001; 103(5): 699-709.
- Jais P., Shah D.C., Haissaguerre M. et al. Mapping and ablation of left atrial flutters. Circulation 2000; 101(25): 2928-2934.
- Kastor J.A., eds. Arrhythmias. Philadelphia: W.B. Saunders company;1994.p. 105-115.
- Schreck D.M., Rivera A.R., Tricarico V.J. Emergency management of atrial fibrillation and flutter: intravenous diltiazem versus intravenous digoxin. Ann Emerg Med 1997; 29(1): 135-140.
- Goldenberg I.F., Lewis W.R., Dias V.C. et al. Intravenous diltiazem for the treatment of patients with atrial fibrillation or flutter and moderate to severe congestive heart failure. Am J Cardiol 1994; 74(9): 884-889.
- Grijns H.J., Van Gelder I.C., Tieleman R.G. et al. Long-term outcome of electrical cardioversion in patients with chronic atrial flutter. Heart 1997; 77(1): 56-61.
- Gallay P., Bertinchant J.P., Lehujeur C. et al. La stimulation transoesophagienne dans le traitement du flutter et de la tachysystolie auriculaire. Arch Mal Coeur 1985; 78(3): 311-316.
- Stambler B.S., Wood M.A., Ellenbogen K.A. Comparative efficacy of intravenous ibutilide versus procainamide for enhancing termination of atrial flutter by atrial overdrive pacing. Am J Cardiol 1996; 77(11): 960-966.
- Doni F., Della Bella P., Kheir A. et al. Atrial flutter termination by overdrive transesophageal pacing and the facilitating effect of oral propafenone. Am J Cardiol 1995; 76(17): 1243-1246.
- Volgman A.S., Carberry P.A., Stambler B. et al. Conversion efficacy and safety on intravenous ibutilide compared with intravenous procainamide in patients with atrial flutter or fibrillation. J Am Coll Cardiol 1998; 31(6): 1414-1419.
- Vos M.A., Golitsyn S.R., Stangl K. et al. Superiority of ibutilide over DL-sotalolol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. Heart 1998; 79(6): 568-575.
- Rosenshtraukh L.V., Ruda M.Ia., Golitsyn S.P., Maikov E.B. Novel antiarrhythmic class III drug nibentan: from experimental studies to clinical practice. Kardiologija. 2003;43(6):66-8. Russian (Розенштраух Л.В., Руда М.Я., Голицын С.П., Майков Е.Б. Новый отечественный антиаритмический препарат III класса нибентан: от экспериментальных исследований к клинической практике. Кардиология 2003; 43: 66-68).
- Singh S., Zoble R.G., Yellen L. et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation of atrial flutter (SAFIRE-D study). Circulation 2000; 102(19): 2385-2390.
- Pedersen O.D., Bagger H., Keller N. et al. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter with reduced left ventricular function (DIAMOND substudy). Circulation 2001; 104(3): 292-296.
- Schumacher B., Jung W., Lewalter T. et al. Radiofrequency ablation of atrial flutter due to administration of class IC antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. Am J Cardiol 1999; 83(5): 710-713.
- Tai C.T., Chiang C.E., Lee S.H. et al. Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone. J Cardiovasc Electrophysiol 1999; 10(9): 1180-1187.
- Bunin Yu.A., Fedyakina L.F. Combined preventive anti-arrhythmic pharmacotherapy of atrial fibrillation and flutter. Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal 2006; 6: 35-45. Russian (Бунин Ю.А., Федякина Л.Ф. Комбинированная профилактическая антиаритмическая терапия фибрилляции и трепетания предсердий. Российский кардиологический журнал 2006; 6: 35-45).
- Dunn M.I. Thromboembolism with atrial flutter. Am J Cardiol 1998; 82: 638.
- Seidl K., Hauer B., Schwick N.G. et al. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. Am J Cardiol 1998; 82(5): 580-583.
- Halligan S.C., Gersh B.J., Brown R.D. The natural history of lone atrial flutter. Ann Intern Med 2004; 140(4): 265-268.
- Feld G.K., Fleck R.P., Chen P.S. et al. Radiofrequency catheter ablation for the treatment of human type I atrial flutter. Circulation 1992; 86(4): 1233-1240.
- Miller J.M., Zipes D.P. Therapy for cardiac arrhythmias. In: Braunwald E., Zipes D., Libby P., Bonow R., eds. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W.B. Saunders company; 2005. p. 713-766.
- Rho R.W., Callans D.J. The management of atrial flutter. In: Ganz L.I., Braunwald E., eds. Management of cardiac arrhythmias. NJ: Humana Press;2004. p. 163-182.
- Natale A., Newby K.H., Pisany E. et al. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. J Am Coll Cardiol 2000; 35(7): 1898-1904.
- Da Costa A., Thevenin J., Roche F. et al. Results from the Loire-Ardeche-Drome-Isere-Puy-de-Dome (LADIP) trial. Circulation 2006; 114(16): 1676-1681.
- Huang D.T., Monahan K.M., Zimetbaum P. et al. Hybrid pharmacologic and ablative therapy. J Cardiovasc Electrophysiol 1998;9(5):462-9.
- Scheinman M.M., Huang S. The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry. Pacing Clin Electrophysiol 2000; 23(6): 1020-1028.

Поступила 02.08.2010

Принята в печать 11.10.2011

ОСОБЕННОСТИ ДИСЛИПИДЕМИЙ У ДЕТЕЙ

Т.И. Туркина*, М.Ю. Щербакова

Российский государственный медицинский университет. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Особенности дислипидемий у детей

Т.И. Туркина*, М.Ю. Щербакова

Российский государственный медицинский университет. 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Излагаются современные научно-практические сведения о различных нарушениях липидного обмена у детей, объединенных термином «дислипидемии». Представлены спектры липидов, фосфолипидов и липопротеидов сыворотки крови и мембран эритроцитов. Даны характеристика дислипидемий, гиподислипидемий, классификация гиперлипидемий; описан синдром ацетонемической рвоты. Предложены основные принципы терапии дислипидемий, схема медикаментозного лечения ожирения с дислипидемией.

Ключевые слова: дислипидемии, классификация, диагностика, медикаментозная терапия, дети.

РФК 2011;7(1):65–69

Dyslipidemia features in children

T.I. Turkina*, M.Yu. Shcherbakova

Russian State Medical University. Ostrovityanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

Contemporary scientific and practical data about various lipid metabolism disorders (dyslipidemia) in children are discussed. Spectra lipids, phospholipids and lipoproteins in blood serum and erythrocyte membranes are presented. Characteristics of dyslipidemia and hypolipidemia, classification of hyperlipidemia, a description of acetonemic vomiting syndrome are given. Basic principles of dyslipidemia treatment as well as therapy of obesity associated with dyslipidemia are described.

Key words: dyslipidemia, classification, diagnosis, pharmacotherapy, children.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):65–69

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): раб. тел.: +7(495) 434-61-45

Введение

Благодаря появлению новых молекулярных технологий и методов геномики и протеомики врачи-клиницисты научились идентифицировать наследственные и приобретенные нарушения обмена веществ у детей. Стало возможным определять патогенетическое значение тех или иных метаболических компонентов и их комплексов в развитии симптомов многих заболеваний и на этой основе контролировать эффективность лечения. Сказанное в полной мере относится к типированию нарушений липидного обмена, которые занимают большой удельный вес в патологических состояниях детского возраста. Повышение заболеваемости ожирением в детском и подростковом возрасте, нарастание частоты случаев осложнений ожирения, в том числе и нарушений липидного обмена, делают эту проблему еще более актуальной.

Компоненты липидного обмена играют существенную роль в процессах метаболической адаптации организма в норме и при многих патологических состояниях, что ведет к вторичным сдвигам в липидном спектре. Например, в развитии атеросклероза и ишемической болезни сердца большое значение придается гиперлипидемии (ГЛП), истоки которой лежат в детском возрасте. ГЛП предшествует появлению не-

обратимых изменений в сосудах и клинических признаков атеросклероза и ишемической болезни сердца [1,2,3].

В настоящей статье излагаются данные о нарушениях липидного обмена, объединенных общим термином «дислипидемии» (ДЛП). В этом собирательном понятии ДЛП — самостоятельные заболевания или патологические состояния, связанные с количественными и качественными нарушениями состава липидов и липопротеидов (ЛП) в крови.

Общая характеристика дислипидемий

Основными липидами плазмы крови являются фосфолипиды (ФЛ), неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), триглицериды (ТГ), свободный и эстерифицированный холестерин (ХС). Все указанные липиды находятся в плазме крови в связанной с белками форме и образуют следующие классы ЛП: хиломикроны (ХМ), ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) — пре-β-ЛП, ЛП низкой плотности (ЛПНП) — β-ЛП, ЛП высокой плотности (ЛПВП) — α-ЛП (такое деление на классы основано на различиях ЛП по плотности и подвижности при электрофорезе).

Объектами для исследования липидного обмена в клинике являются кровь, моча, кал, мембраны клеток и их рецепторы, адипоциты, спинномозговая жидкость, ферменты, биоптаты и др. В условиях клинического учреждения чаще всего исследуются липидный спектр крови и клеточных мембран: общие липиды (ОЛ), ХС, НЭЖК, ТГ, моно- и диглицериды (ДГ), свободный холестерин (СХ), эфиры ХС (ЭХ); фракции фосфолипидов: лизофосфатидилхолин (ЛФТХ), сфингомиелин (СФМ),

Сведения об авторах:

Туркина Татьяна Ивановна — д.б.н., профессор отдела разработки лабораторных технологий кафедры клинко-лабораторной диагностики факультета усовершенствования врачей РГМУ

Щербакова Марина Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры детских болезней № 1 педиатрического факультета с курсом кардиологии и кардиоревматологии детского возраста факультета усовершенствования врачей РГМУ

фосфатидилхолин (ФТХ), фосфатидилэтаноламин (ФТЭА), кардиолипин (КЛ); транспортные формы липидов (ХМ, пре- β -ЛП, β -ЛП, α -ЛП, комплекс НЭЖК с альбумином); цереброзиды, фосфолипазы А, С.

Сложная природа липидов требует специфических высокочувствительных методов исследования. Например, для определения содержания в сыворотке крови ОЛ и их фракций используются колориметрические, нефелометрические, титриметрические, гравиметрические, радиоизотопные хроматографические, газохроматографические и другие методы.

В литературе последних лет опубликованы данные о показателях липидного обмена у детей в зависимости от возраста, пола, сезонного фактора, географической зоны проживания [4,5]. У здоровых детей, проживающих в разных географических зонах, наблюдаются существенные различия показателей липидов в сыворотке крови. Так, уровень ОЛ в сыворотке крови у детей, проживающих в европейской части РФ, составляет в среднем 5,0 г/л; в Западно-Сибирском регионе — 6,5 г/л; в районах Крайнего Севера — около 10 г/л.

Нами представлена общая характеристика ДЛП, в которой учтены основные принципы развития метаболического заболевания, патохимическая направленность процесса и его варианты, а также приведены типы и формы ГЛП и гиподислипидемий у детей.

Диагноз первичной ДЛП (ГЛП) ставится в тех случаях, когда выявлены стабильные изменения одного или нескольких показателей липидного обмена у ребенка при отсутствии каких-либо других заболеваний; вторичная ДЛП является следствием других заболеваний (панкреатита, гепатита и холецистита, нефрита, гипотиреоза, гликогенозов, сахарного диабета и др.).

Первичные ДЛП характеризуются специфическими нарушениями наследственной природы в обмене липидов и ЛП. О семейной ДЛП можно говорить тогда, когда аналогичные изменения липидов крови обнаруживаются, по меньшей мере, у двух родственников проба́нда. В основе семейных ДЛП лежат нарушения метаболизма липидов, однако проявляются они только под влиянием избыточного или неправильного питания, стрессовых факторов.

К врожденным ДЛП относятся нарушения липидного обмена, которые выявляются у ребенка с первых месяцев жизни, но не имеют наследственного или семейного характера и обусловлены неблагоприятными факторами, воздействовавшими на плод во внутриутробном периоде (хроническая гипоксия плода, диабет матери, ожирение, токсикозы второй половины беременности, нефропатии).

Приобретенные ДЛП развиваются в разные периоды постнатальной жизни ребенка. К факторам, способствующим появлению приобретенных ДЛП, отно-

сятся нарушения режима питания детей, качества состава пищи, гиподинамия, дисфункция желудочно-кишечного тракта и др.

Гиперлипидемии

По характеру биохимических нарушений наследственные гиперлипидемии, согласно классификации Fredrickson D.S. [6], подразделяются на типы I, IIa, IIb, III, IV, V.

- I тип — гиперхиломикронемия (индуцирована жирами) — характеризуется тем, что в пробирке над прозрачной плазмой крови при стоянии ее в течение 12–24 ч появляется сливкообразный слой. Характерна гипертриглицеридемия: коэффициент ХС/ТГ — 0,2. Клинические нарушения (гепатоспленомегалия, приступы панкреатита, абдоминальная колика) проявляются у детей до 10-летнего возраста. Частота выявления I типа ГЛП среди всех ГЛП составляет меньше 1%.

- IIa тип — гипер- β -липопротеидемия — увеличение содержания в крови ЛПНП (β -ЛП) при нормальном количестве ЛПОНП. Значительно повышен уровень ХС, содержание ТГ нормальное; коэффициент ХС/ТГ равен 1,5. Плазма крови при стоянии в холодильнике через 12–24 ч остается прозрачной. Частота выявления IIa типа ГЛП составляет 11%.

- IIb тип — гипер- β -липопротеидемия, гипертриглицеридемия — характеризуется увеличением содержания в крови ЛПНП (β -ЛП) и ЛПОНП (пре- β -ЛП). Сыворотка крови натошак ясная или мутная, но сливкообразный слой не образуется. Частота выявления IIb типа ГЛП — около 42%. Клинические симптомы у детей с наследственной ГЛП II типа появляются в первые 5 лет жизни — это ксантомы, кардиопатии, вегетосудистые нарушения.

- III тип ГЛП — дис- β -липопротеидемия, индуцированная углеводами. Характерны повышение концентрации ЛПОНП, гиперхолестеринемия; коэффициент ХС/ТГ равен 1,0. Плазма крови при стоянии мутная. Специфическими клиническими признаками являются желтовато-коричневые отложения липидов в коже ладонных линий. Появляются сухожильные и tuberous ксантомы, развивается приобретенное ожирение. При III типе часто наблюдаются диабет, жировая дистрофия печени и гиперурикемия. Частота выявления этого типа ГЛП среди всех ГЛП составляет 1–8%.

- IV тип — гипер-пре- β -липопротеидемия, или индуцированная углеводами липемия, — характеризуется увеличением содержания ЛПОНП при нормальном или уменьшенном содержании ЛПНП и отсутствии ХМ. Плазма крови прозрачная или мутная и не образует сливкообразного слоя. В сыворотке крови повышено содержание ТГ при неизменном содержании ХС. Коэффициент ХС/ТГ меньше 1,0. Клинические признаки появляются у детей в разные периоды жизни, чаще в стар-

шем возрасте: пальпируется увеличенная печень плотной эластической консистенции с тупым краем — признак ожирения печени; ксантомы бывают редко, очень часто у больных отмечаются проявления диабета. При исследовании глазного дна можно обнаружить *lipaemia retinalis*. IV тип встречается в 17–37% всех случаев ГЛП.

• V тип — гиперхиломикронемия, или гипер-пре-β-липопротеидемия (индуцирована жирами или углеводами). Для них характерны: повышенная концентрация ЛПОНП, гиперхиломикронемия. Плазма мутная, после 12–24-часового стояния образуется слой ХМ. Уровень ТГ повышен значительно, ХС — умеренно. Коэффициент ХС/ТГ равен 0,2–0,6. Снижена толерантность к углеводам и жирам. Клинически отмечено наличие ксантом без изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. V тип наблюдается в 6–7%.

Гипер-α-липопротеидемия характеризуется увеличением содержания в крови α-ЛП и ХС и может быть отнесена к патологии условно, если она не является вторичной, т.к. α-ЛП не обладают атерогенными свойствами. У лиц с гипер-α-липопротеидемией редко наблюдаются ксантоматоз и поражение сосудов. Частота выявления гипер-α-липопротеидемии составляет менее 1%.

Гиполипидемии

Гипо-α-липопротеидемии (болезнь Танжерских островов) характеризуются отсутствием в плазме крови ЛПВП. Плазма крови прозрачная или слегка мутная, содержание ХС ЛПВП резко уменьшено (1–4%), содержание общего ХС в плазме низкое, концентрация ТГ повышена. Клинически наблюдаются увеличенные миндалины яркого желто-оранжевого цвета (патогномичный признак), спленомегалия, увеличение лимфатических узлов, мышечная слабость в верхних и нижних конечностях, ослабление рефлексов, потеря чувствительности. В пунктате костного мозга обнаруживаются «пенистые» клетки. На основании обнаружения у большого числа ближайших родственников больных низкого содержания ХС ЛПВП высказывается мнение об аутомном наследовании этого синдрома. ЛПВП рассматриваются как защитный фактор против атеросклероза (низкий уровень ЛПВП в плазме нарушает процесс освобождения стенки артерий от ХС).

Гиполипидемии новорожденных

Содержание ЛП в плазме крови у здоровых новорожденных значительно ниже, чем у взрослых. Обращает внимание отсутствие ХМ и значительное уменьшение содержания ЛПОНП (пре-β-ЛП). Основным классом в крови новорожденных являются ЛПВП (α-ЛП). В сумме ЛПНП и ЛПОНП составляют у новорожденных 170 мг%, т.е. в 5 раз меньше, чем в материнской крови. Распределение классов ЛП следующее: ЛПВП — от

49,7 до 56%, ЛПНП — от 35,6 до 41% и ЛПОНП — от 3 до 14,7%. Особенностью ЛПОНП крови новорожденных является большое содержание белка и меньшее — ТГ по сравнению со взрослыми. Однако в ЛПНП новорожденных обнаружена более высокая концентрация ТГ (более 50% всех ТГ пуповинной крови). В составе ЛПНП новорожденных выше содержание белка и свободного ХС, в связи с чем отношение ЭХ к свободному ХС составляет 0,9, в то время как у их матерей — 2,0. Состав ЛПВП крови новорожденных по сравнению с материнским отличается большим содержанием ФЛ, свободного ХС и снижением эстерифицированного ХС и ТГ. Содержание ХС в ЛПОНП, ЛПНП и ЛПВП равно, соответственно, 0,23; 0,81; 1,09 ммоль/л. С возрастом уровень ЛПВП снижается, а ЛПНП повышается.

Вторичные дислипидемии

Вторичные ДЛП (преимущественно гиперлипидемии) являются частым метаболическим синдромом у детей всех возрастных групп при многих заболеваниях. Без преувеличения можно сказать, что каждое заболевание, особенно у детей раннего возраста, сопровождается в большей и меньшей степени нарушениями показателей липидного обмена. Усиление перекисного окисления липидов, функциональные и структурные нарушения фосфолипидного спектра клеточных мембран рассматриваются как главный патохимический механизм многих патологических процессов в детском возрасте.

При вторичных ДЛП нет строго специфических для той или иной нозологии нарушений липидного спектра крови и биологических мембран. Следует отметить, что нарушения уровней метаболитов липидного обмена не всегда надо расценивать как патологический признак. Довольно часто количественные и качественные сдвиги в липидном составе крови носят адаптивный характер. Участие липидов в связывании и транспорте ряда лекарственных веществ также следует учитывать при определении ДЛП.

В классификации ДЛП приведены основные патогенетические формы вторичных ДЛП. Чаще всего они носят сочетанный характер, когда выявляются изменения нескольких фракций липидов, тогда как изолированные ДЛП, как правило, бывают первичными.

Выделение базальных и индуцированных ДЛП имеет существенное практическое значение, так как базальные ДЛП, т.е. обнаруживаемые натощак, без нагрузок, являются более тяжелыми и свидетельствуют уже о глубоких (суб- или декомпенсированных) нарушениях метаболизма. Индуцированные (постпрандиальные) ДЛП определяются при проведении нагрузочных тестов углеводами, жирами, гормональными препаратами, а также при интенсивных физических упражнениях, например у спортсменов. Оценка степени выраженности

индуцированной ДЛП проводится по липидемической кривой, которая вычерчивается по показателям в точках, соответствующих этапам исследования: натощак и через определенные, соответствующие цели исследования промежутки времени после применения нагрузки. Основные типы липидемических кривых следующие: нормальный (адекватный); торпидный; платообразный; парадоксальный (реверсированный); паретический.

Интерпретация типов липидемических кривых должна проводиться только с учетом клинического статуса.

Алиментарные гиперлипидемии

Патогенетически они определяются как индуцированные после избыточного употребления пищи.

Возрастные ДЛП

Не являются патологическим метаболическим синдромом, но их выделение в самостоятельную группу необходимо для того, чтобы врач помнил об особенностях липидного обмена и его регуляции в периодах новорожденности и особенно пубертатного периода. При полном или частичном парентеральном питании, назначаемом детям по ряду жизненно важных показаний, также возникает дислипидемия.

Кроме того, ДЛП могут развиваться при наличии патологического процесса в регуляторных системах и отдельных органах, ответственных за метаболизм липидов и регуляцию их обмена: система гипоталамус-гипофиз, печень, поджелудочная и щитовидная железы, почки, костный мозг, жировая ткань — это органы и регуляторные ДЛП.

Термином «токсикогенные дислипидемии» объединяются нарушения липидного обмена, возникающие в результате влияния на организм токсических веществ как экзогенного, так и эндогенного происхождения.

При ДЛП патохимическая направленность определяется соотношением процессов липолиза и липосинтеза. Варианты патохимической направленности: усиление, угнетение или отсутствие изменений. Преобладание процессов липолиза (или липосинтеза) является основанием для назначения препаратов липосинтетического или липолитического действия.

Для детей с ДЛП и нормальной массой тела характерны жалобы на боли в сердце, ногах и животе. Выражен астеноневротический синдром, повышена возбудимость, наблюдается плоскостопие, снижены тонус мышц и артериальное давление, имеется лабильность пульса, грубый шум «волчка» на сосудах шеи справа, систолический нежный шум в V точке и на аорте во втором межреберье справа у грудины; на ЭКГ заметны признаки гипоксии миокарда; возможны функциональные

и органические заболевания желудка (вплоть до ацетонемической рвоты), дисфункция кишечника (запоры). У детей первых двух лет жизни ДЛП нередко выявляются на фоне экссудативно-катарального диатеза.

Угрожаемыми по раннему атеросклерозу являются дети, у которых отмечается повышение в сыворотке крови уровня атерогенных фракций липидов и ЛП (ЛПНП, ЛПОНП, β -ХС, ТГ), а также снижение содержания ЛПВП (α -ХС).

Ожирение и ДЛП

Ожирение — это наиболее часто встречающаяся болезнь обмена в детском и подростковом возрасте, всегда сопровождающаяся ДЛП. Клинико-патогенетические аспекты хорошо освещены в литературе. Ожирение в раннем детском возрасте сопровождается гиперлипидемией и ДЛП натощак, а также нарушением утилизации экзогенных липидов. У таких больных понижена толерантность к экзогенным липидам, в ответ на жировую нагрузку у них возникает более выраженная и пролонгированная гиперлипидемическая реакция, чем у здоровых. ХМ у больных ожирением расщепляются медленно, липолитическая активность крови появляется с запозданием.

Синдром ацетонемической рвоты

Этот синдром, хорошо известный педиатрам, встречается преимущественно у детей до наступления периода полового созревания. Он характеризуется периодическими кризами с развитием гиперкетонемии и ацетонурии, явлениями интоксикации и эксикоза. У детей астенического телосложения после перенесенных инфекционных заболеваний, травм черепа, органических заболеваний ЦНС длительное время остается в гипоталамодиэнцефальной области доминантный очаг, индуцирующий нарушения жирового обмена (усиление кетогенеза, нарушение нормального использования кетонных тел в связи с уменьшением углеводных запасов в организме).

В происхождении синдрома ацетонемической рвоты имеют значение несостоятельность энзимных систем печени, нарушения эндокринной регуляции метаболизма. Наиболее постоянными метаболическими признаками являются гипер- β -липопротеинемия, гиперхолестеринемия (за счет эстерифицированной фракции ХС), возникновение в крови фракции ДГ (в норме не выявляется). При фракционном исследовании состава ФЛ плазмы крови у детей с ацетонемической рвотой иногда выявляется не встречающаяся в норме фракция липидных компонентов крови. Следует подчеркнуть, что указанные изменения уровня липидов крови определяются у детей и во внеприступном периоде; это диктует необходимость более длительной коррекции нарушений липидов.

Лечение ДЛП

При первичных (наследственных) гипер- и гиполлипидемиях их терапия сводится к патогенетической коррекции метаболических и клинических синдромов, при вторичных ДЛП — к устранению причин основного заболевания и также к применению симптоматических средств.

Общими принципами терапии ДЛП у детей являются адекватная диета, соответствующий режим физической нагрузки, применение медикаментозных средств направленного действия, включая патогенетические корректоры и общеукрепляющие препараты.

Диетотерапия зависит от типа ГЛП [7]. Основная калорийность рациона должна приходиться на первую половину дня: 1-й завтрак — 25% суточной калорийности, 2-й завтрак — 15%, обед — 30-35%, полдник — 10%, ужин — 15%. Для детей с ДЛП и нормальной массой тела рекомендуется 4-кратный прием пищи, для детей с ожирением — 5-6-разовое питание, так как при редких приемах пищи у них начинает появляться избыточная масса тела, снижается толерантность к глюкозе, возникают гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия.

Медикаментозная терапия ДЛП и ожирения является дополнением к диетическому и антигиподинамическому методам лечения. Применяется большой арсенал препаратов, нормализующих липидный обмен. В педиатрической практике обычно используются препараты мягкого действия — холестерамин, пробукол, гемфиброзил, клофибрат и др.

Схема медикаментозного лечения детей с ДЛП и ожирением рассчитана на 12 нед. Курс лечения состоит из первого этапа длительностью 1-2 нед; второго этапа — максимального терапевтического действия — продолжительностью 4-6 нед. Цель первого этапа — нормализовать у больного аппетит (при наличии полифагии, булимии), улучшить функцию печени, окислительно-восстановительные процессы, углеводный обмен, снизить содержание атерогенных фракций липидов, оказать сосудорасширяющее действие и уменьшить гипоксию. Цель второго этапа — нормализовать функцию печени, окислительно-восстановительные процессы, липидный, углеводный и белковый обмен, оказать сосудорасширяющее и антигипоксическое действие, нормализовать вегетососудистые реакции.

Литература

1. Klimov A.N., Nikulcheva N.G. Lipoproteidy, dislipoproteidemi i ateroskleroz. L.: Meditsina; 1984. Russian. (Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липопротейды, дислипидемии и атеросклероз. Л.: Медицина; 1984).
2. Turkina T.I., Marchenko L.F. Chastota vstrechaemosti tipov giperlipoproteidemi pri sakharnom diabete u detey. V: Essentsial'nye fosfolipidy v lechenii sakharnogo diabeta i dislipidemi u detey. Tezisy dokladov. M; 1993. S. 8-9. Russian. (Туркина Т.И., Марченко Л.Ф. Частота встречаемости типов гиперлипидемий при сахарном диабете у детей. В: Эссенциальные фосфолипиды в лечении сахарного диабета и дислипидемий у детей. Тезисы докладов. М; 1993. С. 8-9).
3. Formazyuk V.E., Deev A.I., Vladimirov Yu.A. Syvorotochnye lipoproteidy cheloveka v norme i patologii. Uspekhi biologicheskoy khimii 1985;26:218-45. Russian. (Формазюк В.Е., Деев А.И., Владимиров Ю.А. Сывороточные липопротейды человека в норме и патологии. Успехи биологической химии 1985;26:218-45).
4. Turkina T.I., Marchenko L.F., Sapelkina L.V. Diagnostika pokazateley lipidnogo i fosfolipidnogo spektra syvorotki krovi i membran eritrotsitov, kholesterina lipoproteidov vysokoy plotnosti u detey s sakharnym diabedom. V: Mediko-sotsial'nye aspekty sostoyaniya zdorov'ya naseleniya Tsentral'nogo regiona Rossii. Sbornik tezisov. Tver; 2007. S.425. Russian. (Туркина Т.И., Марченко Л.Ф., Сапелькина Л.В. Диагностика показателей липидного и фосфолипидного спектра сыворотки крови и мембран эритроцитов, холестерина липопротейдов высокой плотности у детей с сахарным диабетом. В: Медико-социальные аспекты состояния здоровья населения Центрального региона России. Сборник тезисов. Тверь; 2007. С.425).
5. Turkina T.I., Marchenko L.F. Diagnosticheskoe znachenie opredeleniya kholesterina lipoproteidov vysokoy plotnosti. Pediatriya 1987;4:102-4. Russian. (Туркина Т.И., Марченко Л.Ф. Диагностическое значение определения холестерина липопротейдов высокой плотности. Педиатрия 1987;4:102-4).
6. Fredrickson D.S.: Die Klassifikation und Behandlung der Hyperlipidamien. In: Berg G (Hrsg): Hyperlipidamien. Stuttgart: Georg Thieme; 1971. S.7.
7. Ladodo K.S., Knyazev Yu.A., Lebedkova S.E. i dr. Dietoterapiya dislipidemi. Vopr pitan 1987;2:20-3. Russian. (Ладодо К.С., Князев Ю.А., Лебедекова С.Е. и др. Диетотерапия дислипидемий. Вopr питан 1987;2:20-3).

Поступила 01.03.2010

Принята в печать 10.09.2010

ПОДАВЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: СОВРЕМЕННОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ «РОЛЕЙ» С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

С.Р. Гиляревский*, В.А. Орлов, М.В. Голшмид, Г.Ю. Захарова, И.И. Синицина

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

Подавление активности ренин-ангиотензиновой системы с целью профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: современное распределение «ролей» с точки зрения клинического фармаколога

С.Р. Гиляревский*, В.А. Орлов, М.В. Голшмид, Г.Ю. Захарова, И.И. Синицина

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

Обсуждают роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) как средств лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Анализируют ряд крупных рандомизированных клинических исследований. Среди возможных факторов выбора ингибиторов АПФ рассматривают физико-химические свойства препарата и его доказательную базу. Также обсуждают проблему выбора ингибитора АПФ с целью вторичной профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний при артериальной гипертензии и после перенесенного инфаркта миокарда. Приходят к выводу, что выбор любого препарата для лечения сердечно-сосудистого заболевания определяется, прежде всего, его доказательной базой.

Ключевые слова: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, периндоприл, рамиприл, трандолаприл.

РФК 2011;7(1):70-74

Suppression of renin-angiotensin system to prevent complications of cardiovascular diseases: current "roles" distribution from clinical pharmacologist's point of view

S.R. Gilyarevskiy*, V.A. Orlov, M.V. Golshmid, G.Yu. Zakharova, I.I. Sinitsina

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

A role of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in cardiovascular diseases treatment and prevention is discussed. Some large randomized clinical trials are analyzed. Physical and chemical properties of drugs and its evidence base are considered among possible factors of ACE inhibitors choice. A problem of ACE inhibitor choice is also discussed in context of secondary prevention of cardiovascular complications in arterial hypertension and after myocardial infarction. It is concluded that the choice of any drug for cardiovascular disease treatment is mainly determined by its evidence base.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitor, prevention, cardiovascular diseases, perindopril, ramipril, trandolapril.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):70-74

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

Истина в науке.

Не позволяйте фактам вводить вас в заблуждение.

Закон Мерфи

Введение

В течение трех десятилетий после начала клинического применения ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) наряду со статинами заняли одно из главных мест в профилактике и лечении осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ),

представленных в сердечно-сосудистом континууме. Роль приема ингибиторов АПФ настолько очевидна, что приводить какие-либо доводы в пользу обоснованности их широкого использования в настоящее время нет необходимости. Несмотря на сходство эффектов блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторов АПФ, именно последние остаются препаратами первого ряда для профилактики осложнений ССЗ среди средств, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему.

Выбор ингибитора АПФ в определенной клинической ситуации

Как же подойти к выбору наиболее эффективного ингибитора АПФ при лечении конкретного больного? Можно предложить 2 подхода: 1) выбор препарата, обладающего наиболее приемлемыми физико-химическими свойствами для обеспечения клинического эффекта и защитного действия на сердце и сосуды; 2) вы-

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

Голшмид Мария Владимировна — к.м.н., доцент той же кафедры

Захарова Галина Юрьевна — к.м.н., доцент той же кафедры

Синицина Ирина Ивановна — д.м.н., доцент той же кафедры

бор препарата с учетом его доказательной базы, т.е. с учетом результатов крупных клинических исследований по оценке эффективности этого препарата.

Несмотря на то, что клиническое значение различий физико-химических свойств ингибиторов АПФ обсуждалось в течение многих лет, до настоящего времени нет однозначного ответа на вопрос о том, каково их клиническое значение.

Результаты мета-анализа рандомизированных клинических испытаний (РКИ) ингибиторов АПФ [1] и небольших исследований [2-4], в ходе которых непосредственно сравнивали разные ингибиторы АПФ, позволяли предположить, что применение разных ингибиторов АПФ сопровождается сходным снижением смертности. В то же время, результаты других сравнительных испытаний ингибиторов АПФ [5,6], а также observational исследований свидетельствовали об обратном [7,8]. Более того, ингибиторы АПФ различаются по химической структуре и фармакокинетическим параметрам (времени полувыведения, путям выведения, биодоступности и степени проникновения в ткани) [9]. Такое различие в фармакокинетических и фармакодинамических характеристиках может обуславливать различия в эффективности препаратов внутри класса. В связи с этим возникал вопрос о вероятности достижения сравнимого эффекта при использовании ингибиторов АПФ с меньшей способностью проникновения в ткани [10]. Результаты лабораторных исследований позволяли предположить, что при более высокой степени проникновения в ткани сосудов отмечаются более благоприятные показатели состояния маркеров фибринолиза [11].

Споры о роли физико-химических свойств ингибиторов АПФ, в частности аффинности к тканевой ренин-ангиотензиновой системе, начались еще в период недостаточных знаний механизма действия препаратов этого класса, который связывался, в основном, с подавлением тканевой ренин-ангиотензиновой системы. По мере уточнения механизмов действия препаратов ингибиторов АПФ многие споры о важности определенных физико-химических свойств для достижения клинических эффектов препаратов этого класса перестали быть столь актуальными. Оценка доказательной базы представляется, по крайней мере на сегодняшний день, более оправданным подходом к оценке клинической эффективности препарата и обоснованности его применения в определенных клинических ситуациях.

Выбор ингибитора АПФ с целью вторичной профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний

Результаты исследования HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [12] и EUROPA (The EUROpean tri-

al On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) [13] свидетельствовали об эффективности применения ингибиторов АПФ рамиприла и периндоприла для снижения риска развития осложнений ССЗ у больных с относительно высоким риском развития осложнений сосудистых заболеваний, но в отсутствие клинических проявлений сердечной недостаточности (CH). В ходе исследования PEACE (Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme inhibition) [14] не было выявлено статистически значимых различий между группой трандолаприла и плацебо в основном комбинированном показателе неблагоприятных клинических исходов (исходы, включенные в такой показатель, развились у 21,9 и 22,5% больных, соответственно; отношение риска 0,96 при 95% ДИ от 0,88 до 1,06; $p=0,43$). Исследователи объяснили различия между результатами исследования PEACE и ранее проведенными исследованиями HOPE и EUROPE тем, что в исследовании PEACE применялся более тщательный контроль факторов риска. Так, частота применения гиполипидемической терапии достигала 70% в исследовании PEACE и только 29 и 56% в исследованиях HOPE и EUROPE, соответственно. Более высокой была и частота ранее выполненной реваскуляризации миокарда у участников исследования PEACE (72% больных) по сравнению с исследованиями HOPE и EUROPE (40% и 54%, соответственно). Другой причиной полученного результата исследования PEACE, по мнению B. Pitt, может быть относительно невысокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, поскольку имеются данные о том, что статистически значимое улучшение функции эндотелия за счет использования ингибиторов АПФ проявляется в основном у больных с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности в крови более 3,0 ммоль/л [15,16]. Кроме того, можно предполагать, что результаты исследования PEACE по крайней мере отчасти были обусловлены так называемым эффектом насыщения, т.е. трудностью или невозможностью доказать дополнительное снижение риска развития осложнений, если вмешательство применяется у больных, уже принимающих эффективную терапию.

Следует также учитывать, что доза трандолаприла 4 мг/сут, которая была эффективна для уменьшения частоты развития неблагоприятных клинических исходов у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и дисфункцией ЛЖ в исследовании TRACE (TRAndolapril Cardiac Evaluation) [17], могла оказаться недостаточной для улучшения прогноза у больных с невысоким риском развития таких исходов в ходе выполнения исследования PEACE.

Как бы там ни было, эксперты считают трандолаприл эффективным ингибитором АПФ для профилактики осложнений ССЗ. В частности, об этом свидетельствуют результаты обобщенного анализа исследований

HOPE, EUROPA и PEACE, включавшего данные о 29 805 участниках этих рандомизированных клинических исследований (РКИ) [18]. В ходе выполнения этого анализа было установлено, что прием рамиприла, периндоприла или трандолаприла в целом приводил к статистически значимому снижению общей смертности, смертности от осложнений ССЗ, а также частоты развития несмертельного инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и выполнения коронарного шунтирования. В целом, комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития несмертельного инфаркта миокарда или инсульта при использовании таких ингибиторов АПФ снижался на 18% ($p < 0,0001$). Таким образом, все больные, у которых имеется атеросклероз, должны принимать ингибиторы АПФ с доказанной эффективностью.

Применение ингибиторов АПФ при лечении артериальной гипертензии

Следует отметить, что эффективность применения определенных ингибиторов АПФ недостаточно хорошо изучена при лечении артериальной гипертензии (АГ). Пожалуй, лишь крупное исследование CAPPP (Captopril Prevention Project) [19] было специально посвящено сравнительной оценке эффективности применения ингибитора АПФ каптоприла и β -блокатора в сочетании с диуретиком. Однако методические недостатки этого исследования затрудняют интерпретацию полученных результатов, которые в целом можно считать неоднозначными. В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [20] сравнивали влияние антигипертензивной терапии антагонистом кальция, ингибитором АПФ и диуретиком на частоту развития ишемической болезни сердца (ИБС) и других ССЗ. Считается, что результаты этого исследования, свидетельствующие об одинаковом влиянии исследуемых препаратов на частоту развития ИБС и других ССЗ, во многом были обусловлены методическими особенностями исследования. В частности, около 30% участников принадлежали к негроидной расе, у представителей которой применение ингибиторов АПФ менее эффективно.

В большинстве других крупных РКИ антигипертензивных препаратов ингибиторы АПФ либо добавляли к терапии препаратами, относящимися к другим классам, либо в обеих группах больные применяли один и тот же ингибитор АПФ, так что оценить его эффект не представляется возможным.

Эффективность применения трандолаприла, как и большинства других ингибиторов АПФ, специально не изучалась в ходе выполнения крупных РКИ. Однако в исследовании INVEST (INternational VErapamil SR-trandolapril STudy) у больных с АГ и ИБС трандолаприл при необходимости добавляли к терапии, основанной на

приеме верапамила или атенолола в сочетании с гидрохлортиазидом. Через 24 мес после рандомизации трандолаприл в группе верапамила и группе атенолола принимали 62,9% и 52,4% больных ($p < 0,001$) в средней дозе 4 и 3 мг/сут, соответственно. Такая тактика сопровождалась снижением систолического и диастолического АД примерно на 19 и 10 мм рт.ст., соответственно [21].

В группе верапамила по сравнению с группой атенолола отмечено статистически значимое снижение частоты развития сахарного диабета (СД) на 15%. Вероятно, это было связано не только с отрицательным влиянием приема атенолола и гидрохлортиазида, но и более частым применением трандолаприла в группе верапамила.

В ходе выполнения исследования BENEDICT (BERgamo Nephrologic Diabetic Complications Trial), включавшего 1204 пациентов с АГ и микроальбуминурией, сравнивали эффективность приема трандолаприла, верапамила и комбинации трандолаприла с верапамиллом [22]. В ходе выполнения этого исследования в отличие от приема верапамила применение трандолаприла независимо от его гипотензивного действия приводило к уменьшению выраженности микроальбуминурии.

Следует, кстати, напомнить о результатах дополнительной части исследования PEACE, которые свидетельствовали о том, что прием трандолаприла по сравнению с плацебо приводил к умеренному снижению скорости распространения пульсовой волны от сонных до бедренных артерий [23], т.е. об увеличении податливости стенки аорты, что имеет большое значение при использовании препарата при лечении артериальной гипертензии независимо от его способности снижать АД.

Несмотря на то, что физико-химические свойства ингибитора АПФ не могут служить основанием для выбора препарата в определенных клинических ситуациях, тем не менее, их все-таки надо учитывать. Напомним, что трандолаприл быстро гидролизруется в печени до биологически активного метаболита трандолаприлата. Время до наступления максимальной концентрации препарата в крови составляет 6 ч, а время полувыведения при достижении равновесной концентрации достигает 24 ч. По сравнению со многими другими ингибиторами АПФ для активного метаболита трандолаприлата характерна высокая липофильность, которая должна обеспечивать высокую степень проникновения в ткани [24]. Очень высокая аффинность трандолаприлата к АПФ и соответствующая низкая степень диссоциации, вероятно, наиболее важные характеристики, обуславливающие длительность действия трандолаприла. Таким образом, такие физико-химические свойства могут быть убедительным основанием для применения

трандолаприла 1 раз в сут при лечении артериальной гипертензии, в том числе и на ранних стадиях ее развития, а также других ССЗ. Длительность действия трандолаприла соответствует современным требованиям к антигипертензивным препаратам. Такие свойства антигипертензивных средств позволяют предотвращать утреннее повышение АД, которые во многом определяют риск развития осложнений.

Применение ингибиторов АПФ у больных с острым инфарктом миокарда и сниженной систолической функцией левого желудочка

Следует напомнить, что эффективность лишь одного ингибитора АПФ оценивалась в ходе выполнения РКИ, включавшего пациентов с острым инфарктом миокарда, осложнившимся ранним развитием систолической дисфункции ЛЖ. В многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование TRACE [25] включали пациентов старше 18 лет, последовательно госпитализированных в течение 2-6 дней после развития симптомов ИМ с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Основной целью исследования была оценка эффективности длительного применения трандолаприла у больных с дисфункцией ЛЖ, развившейся в ранние сроки ИМ. Все больные принимали пробную дозу трандолаприла 0,5 мг. На 3-7 день после развития симптомов ИМ больные были распределены в группы приема трандолаприла ($n=876$) или плацебо ($n=873$). После рандомизации подбор дозы исследуемого препарата (трандолаприла или плацебо) начинали с 1 мг/сут, через 2 дня дозу увеличивали до 2 мг/сут, а через 4 нед — до 4 мг/сут; при непереносимости такой дозы больные принимали трандолаприл или соответствующее плацебо в дозе 1 или 2 мг/сут. Продолжительность наблюдения достигала от 24 до 50 мес. Эффективность терапии оценивали по основному и дополнительным показателям. Основным показателем: общая смертность; дополнительные показатели — смертность от осложнений ССЗ, частота внезапной смерти, частота прогрессирования до тяжелой СН (развитие первого из следующих клинических исходов: госпитализация по поводу СН; смерть, обусловленная прогрессированием СН; развитие СН, при которой требуется применение ингибиторов АПФ без использования слепого метода); частота развития повторного ИМ (смертельного или несмертельного) и индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) миокарда.

В ходе выполнения исследования в группе трандолаприла и группе плацебо умерли 34,7% и 42,3% больных, соответственно, (ОР=0,78 при 95% ДИ от 0,67 до 0,91); СОР=22%; САР=7,6%; $p=0,001$). В группе трандолаприла по сравнению с группой плацебо статистически значимо снижалась смертность от ССЗ

(ОР=0,75 при 95% ДИ от 0,63 до 0,89; СОР=25%; $p=0,001$); частота внезапной смерти (ОР=0,76 при 95% ДИ от 0,59 до 0,98; СОР=24%; $p=0,03$) и прогрессирования СН до тяжелой СН (ОР=0,71 при 95% от 0,56 до 0,89; СОР=29%; $p=0,003$). Кроме того, в группе плацебо по сравнению с группой трандолаприла СН развивалась статистически значимо раньше. В группе трандолаприла по сравнению с группой плацебо не отмечалось статистически значимого снижения частоты развития смертельного и несмертельного ИМ (ОР=0,86 при 95% ДИ от 0,66 до 1,13; $p=0,29$). Через 3 мес лечения среднее изменение ИНЛС миокарда достигало в группе трандолаприла и группе плацебо 0,09 и 0,06, соответственно ($p=0,03$), т.е. через 3 мес в группе трандолаприла отмечалась более выраженная положительная динамика. Через 6 и 12 мес различие между группами по изменению ИНЛС не достигало статистической значимости. Таким образом, длительное применение трандолаприла по сравнению с плацебо у больных со сниженной функцией ЛЖ, развившейся в ранние сроки ОИМ, приводит к статистически значимому снижению общей смертности, смертности от осложнений ССЗ, а также частоты внезапной смерти и частоты развития тяжелой СН.

Напомним, что в ходе выполнения исследования AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) [26] эффективность применения другого ингибитора АПФ рамиприла была доказана у больных с сердечной недостаточностью, развившейся в относительно ранние сроки ИМ. Но в это исследование, в отличие от исследования TRACE, не включались больные с дисфункцией ЛЖ, которая не сопровождалась клиническими проявлениями СН.

В ходе выполнения вторичного анализа данных участников исследования TRACE отмечалось статистически значимое снижение риска развития новых случаев фибрилляции предсердий на 55% (ОР 0,45 при 95% ДИ от 0,26 до 0,76; $p<0,01$), что, очевидно, в такой клинической ситуации представляется важным [27].

Заключение

Таким образом, выбор любого препарата для лечения сердечно-сосудистого заболевания определяется, прежде всего, его доказательной базой. Очень важно, чтобы результаты исследования препарата хотя бы у одной категории больных свидетельствовали об улучшении прогноза за счет его использования по сравнению с плацебо или другими препаратами. Несмотря на то, что все ингибиторы АПФ обладают одинаковым механизмом действия, они отличаются по данным об улучшении прогноза, которые на сегодняшний день должны считаться наиболее веским основанием для их использования в клинической практике.

Литература

- Garg R., Yusuf S.; Collaborative Group of ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450–1456.
- Gavazzi A., Marioni R., Campana C., et al. Comparative trial of quinapril versus captopril in mild to moderate congestive heart failure. *J Hypertens* 1994;12:589–93.
- Bach R., Zardini P. Long-acting angiotensin-converting enzyme inhibition: once daily lisinopril versus twice-daily captopril in mild-to-moderate heart failure. *Am J Cardiol* 1992;70:70C–77C.
- Borghesi C., Ambrosini E.; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003;145:80–87.
- Giles T.D., Katz R., Sullivan J.M., et al. Short- and long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized trial of lisinopril versus captopril in the treatment of congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1240–1247.
- Foy S.G., Crozier I.G., Turner J.G., et al. Comparison of enalapril versus captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction (the "PRACTICAL" study). *Am J Cardiol* 1994;73:1180–1186.
- Wienbergen H., Schiele R., Gitt A., et al. Impact of ramipril versus other angiotensin-converting enzyme inhibitors on outcome of unselected patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90:1045–1049.
- Pilote L., Abrahamowicz M., Rodrigues E., et al. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: A class effect? *Ann Intern Med* 2004;141:102–112.
- Brown N.J., Vaughan D.E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998;97:1411–1420.
- Sica D.A. The Heart Outcomes Prevention Evaluation study: angiotensin-converting enzyme inhibitors: Are their benefits a class effect or do individual agents differ? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:597–601.
- Tsikouris J.P., Suarez J.A., Meyerrose G.E., et al. Questioning a class effect: Does ACE inhibitor tissue penetration influence the degree of fibrinolytic balance alteration following an acute myocardial infarction? *J Clin Pharmacol* 2004;44:150–157.
- Yusuf S., Sleight P., Pogue J., et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
- The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease 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(9386):782–788.
- Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E., et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058–2068.
- Mancini G.B., Henry G.C., Macaya C., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996;94:258–265.
- Pitt B., O'Neill B., Feldman R., et al. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and pre-served left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001;87:1058–1063.
- Torp-Pedersen C., Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Evaluation*. *Lancet* 1999;354:9–12.
- Dagenais G.R., Pogue J., Fox K., et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581–588.
- 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) randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9153):611–616.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.
- Bangalore S., Messerli F.H., Franklin S.S. et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular outcomes in patients with hypertension and coronary artery disease: an International Verapamil SR-trandolapril Study (INVEST) analysis. *Eur Heart J* 2009;30:1395–401.
- Ruggenenti P., Perna A., Ganeva M., et al. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3472–3481.
- Mitchell G.F., Dunlap M.E., Warnica W., et al. Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension* 2007;49:1271–1277.
- Conen H., Brunner H.R. Pharmacologic profile of trandolapril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am Heart J* 1993;125:1525–1531.
- A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1670–1676.
- Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. *Lancet* 1993;342:821–828.
- 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;100:376–380.

Поступила 09.02.2011

Принята в печать 11.02.2011



Гоптен®
ТРАНДОЛАПРИЛ 2 мг

Чтобы утро было добрым,
а давление в норме!



**СНИЖАЕТ СМЕРТНОСТЬ
НА 41%**

Гоптен 2 мг имеет эффективный период полувыведения 16–24 часа в сравнение с другими иАПФ. Поэтому Гоптен обеспечивает более надежный контроль АД в ранние утренние часы, когда особенно высок риск развития инфарктов и инсультов.

Ссылки:

1. Kolb H-J et al Journal of Clinical and Basic Cardiology, 1999; 2: 237–240.
2. Zannad F. Et al. AM J Hypertension, 1996; 9: 633–643.
3. Kobert L et al. A clinical trial of angiotensin-converting en in the left ventricular dys function after myocardial infraction. N Engl j Med, 1995; 333: 1670–1676.
4. Vaur L et al. AJH, 1998; 11: 165–173.
5. Radauseanu A et al., Blackwell science fundamental & clinical pharmacology, 2002; 16: 545–554.
6. Gonzales RF et al. Clin. Drug. Invest, 1999; 17(1): 43–50.

 **Abbott**
A Promise for Life

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии



ISSN 1819-6446

Rational Pharmacotherapy in Cardiology

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

- *Официальный журнал ВНОК*
- *6 номеров в год*
- *Результаты оригинальных исследований*
- *Лекции, обзоры, анализ клинической практики*
- *Публикация Рекомендаций Европейского общества кардиологов*
- *Рецензирование, многоступенчатое редактирование*
- *Рефераты на русском и английском языке*
- *Публикация лучших статей номера на русском и английском языках*
- *Рекомендован ВАК для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций*
- *Включен в Российский индекс научного цитирования*
- *Электронная версия по адресу www.rpcardio.ru и на сайте Научной электронной библиотеки*

Подписные индексы

	Роспечать	Пресса России
Для физических лиц	20168	81306
Для юридических лиц	20169	81309

Можно подписаться через Издательство
(см. подписной купон в конце журнала)

Редакция: 625-37-49; E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru

Издательство: 585-44-15; E-mail: rpc@sticom.ru; vasilyev@sticom.ru; prepress@sticom.ru; editing@sticom.ru

www.rpcardio.ru

РФК

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: НОВЫЕ ДАННЫЕ И НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ

М.Ю. Гиляров*, В.А. Сулимов

Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова.

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: новые данные и новые горизонты

М.Ю. Гиляров*, В.А. Сулимов

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

Освещены новые данные и перспективы антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. Рассмотрены факторы эффективности терапии варфарином, а также возможности применения новых антитромботических препаратов. Особое внимание уделено прямому ингибитору тромбина — дабигатрану. Детально обсуждены возможности и перспективы его применения у пациентов с фибрилляцией предсердий в свете представленных результатов исследования RE-LY.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, варфарин, дабигатран.

РФК 2011;7(1):75-81

Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: new data and new horizons

M.Yu. Gilyarov, V.A. Sulimov

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

New data and perspectives of antithrombotic therapy are highlighted in patients with atrial fibrillation. Factors of warfarin therapy efficacy, as well as the possibility of new antithrombotic drugs are considered. Special attention is paid to the direct thrombin inhibitors — dabigatran. Possibilities and usage prospects of dabigatran in patients with atrial fibrillation are discussed in detail in the light of new results of RE-LY trial.

Key words: atrial fibrillation, anticoagulation, warfarin, dabigatran.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):75-81

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

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений ритма сердца. Не являясь сама по себе (за редким исключением) аритмией, непосредственно угрожающей жизни пациента, ФП повышает смертность и инвалидизирует больных за счет сопряженных с ней осложнений, таких как сердечная недостаточность и тромбоэмболии. Среди последних наибольшее значение имеет ишемический инсульт, приводящий во многих случаях к стойкой утрате трудоспособности и способности к самообслуживанию, а зачастую и к смерти пациента. У пациентов с ФП до 75% инсультов имеют кардиоэмболическое происхождение. По данным многочисленных исследований, ФП существенно (до 7 раз) повышает риск развития инсульта. При этом не имеет значения, какая форма (пароксизмальная, постоянная или персистирующая) ФП имеется у пациента [1-5].

Сведения об авторе:

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

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

Факторы эффективности терапии варфарином

До последнего времени наиболее эффективным средством предотвращения тромбообразования в левом предсердии (ЛП) и его ушке (УЛП) были антагонисты витамина К (АВК) и в частности варфарин. По данным мета-анализа Hart R. G. (2007), варфарин на 64% эффективнее, чем плацебо, и на 38% эффективнее, чем ацетилсалициловая кислота (АСК), снижает риск развития инсульта у пациентов с ФП [6]. Варфарин также превосходит по своей эффективности (на 40%) сочетание клопидогрела и АСК по данным исследования ACTIVE-W [7].

Несмотря на свою высокую эффективность, терапия варфарином в силу крайне вариабельной его фармакокинетики остается непростой задачей для врача. На величину эффективной дозы варфарина влияют многие факторы: особенности диеты, раса, сопутствующая лекарственная терапия (статины, амиодарон, противогрибковые и противомикробные препараты), заболевания печени и почек. Кроме того, чувствительность к варфарину сильно зависит от генетических особенностей пациента. На метаболизм варфарина существенное влияние оказывает носительство полиморфизмов в гене цитохрома и гене, кодирующем витамин К эпиксид-редуктазу (VKORC-1). Так, по данным наших исследо-

ваний, величина поддерживающей дозы варфарина у обладателей «дикого» генотипа гена CYP2C9 была в 1,3 раза выше, чем при генотипе CT R144T, в 1,4 раза выше, чем при генотипе AC I359L и в 1,6 раза выше, чем у носителей обеих мутаций [8].

Носителям гетерозиготной мутации AG в гене VKORC-1 требовалась доза варфарина в 1,4 раза меньшая, а гомозиготной мутации AA — в 1,5 раза меньшая, чем обладателям «дикого» генотипа GG [9].

В силу вариабельной фармакокинетики эффективная и безопасная терапия варфарином и другими АВК возможна только при тщательном контроле степени антикоагуляции с помощью определения уровня международного нормализованного отношения (МНО). У большинства пациентов границы целевого уровня МНО составляют 2,0-3,0. Важность точного поддержания целевых значений МНО иллюстрирует тот факт, что в вышеупомянутом исследовании ACTIV-W варфарин был эффективнее комбинации АСК+клопидогрел только у тех пациентов, у которых МНО находилось в целевом диапазоне более 65% времени [10].

Поддержание оптимальных значений МНО в амбулаторных условиях является сложной проблемой даже в тех случаях, когда больные, получающие варфарин, находятся под наблюдением врачей в специальных клиниках или при проведении многоцентровых рандомизированных исследований. J. Cleland et al. (1996) при анализе результатов семи рандомизированных исследований обратили внимание на то, что у больных с ФП примерно в 1/3 случаев интенсивность антикоагулянтной терапии, судя по величине протромбинового индекса или МНО, была ниже целевой, а у 5-15% — выше [11]. E. Hylek и соавт. (1996) определили, что среди больных с неклапанной ФП, которые наблюдались в специальных клиниках, значения МНО были субтерапевтическими (<2,0) в 48% случаев, превышали терапевтический уровень — в 18% случаев. Лишь в 34% случаев значения МНО находились в терапевтических пределах (от 2,0 до 3,0) [12].

По нашим данным, в реальной клинической практике правильно принимают варфарин (с, как минимум, ежемесячным контролем МНО) лишь около 52% пациентов, среди которых МНО в целевом диапазоне было в 66% случаев.

Трудности проведения антитромботической терапии АВК заставили исследователей во многих странах искать альтернативу этим препаратам, обладающую стабильной фармакокинетикой и не требующую контроля степени антикоагуляции.

Перспективы применения дабигатрана

Многолетнее господство варфарина было нарушено в 2009 году, когда были опубликованы результаты

исследования RE-LY, включившего более 18 000 больных. В этом исследовании сравнивались эффективность и безопасность контролируемой антитромботической терапии варфарином и ингибитором тромбина дабигатраном у пациентов с ФП, имеющих факторы риска развития инсульта.

Дабигатран является селективным конкурентным прямым ингибитором тромбина обратимого действия и назначается перорально в виде пролекарства дабигатрана этексилата. Последний после всасывания быстро превращается под действием эстераз плазмы в активный дабигатран.

Дабигатран связывается с активным сайтом молекулы тромбина гидрофобными связями, благодаря чему становится невозможным превращение фибриногена в фибрин, т.е. блокируется заключительный этап каскада коагуляции и образования тромба. Антитромботический эффект дабигатрана носит линейный дозозависимый и обратимый характер, что позволяет использовать препарат в фиксированной дозе на всем протяжении лечения и исключает потребность в рутинном лабораторном контроле терапии, что выгодно отличает его от варфарина и других АВК [13].

В целом, результаты исследования RE-LY показали, что дабигатран в дозе 150 мг дважды в сут превосходил варфарин в профилактике инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП, при этом риск развития кровотечений при использовании обоих препаратов оказался идентичным. Дабигатран в дозе 110 мг дважды в сут был сопоставим по эффективности с варфарином, однако вызывал меньшее число геморрагических осложнений [14].

После закрытия базы данных в августе 2009 г. в ходе рутинных визитов по закрытию центров был выявлен ряд событий, соответствующих конечным точкам эффективности и безопасности (2 эмболии и 9 больших кровотечений). В дальнейшем, по согласованию с FDA, была проведена повторная проверка базы данных на предмет поиска симптомов, которые могут соответствовать конечным точкам исследования. Эти симптомы включали снижение гемоглобина более чем на 2 г/дл и другие маркеры кровотечений; появление новых патологических зубцов Q на ЭКГ; любые сообщения о слабости или других возможных проявлениях инсульта. В результате этого поиска были выявлены 1 инсульт, 1 эмболия, 4 инфаркта миокарда (ИМ), 1 ТЭЛА, 5 транзиторных ишемических атак и 69 больших кровотечений. Отдельно стоит отметить, что, хотя «немой» ИМ (определяемый, как появление нового патологического зубца Q на ЭКГ) входил в определение ИМ согласно протоколу исследования RE-LY, во время его выполнения такие случаи зарегистрированы не были. Тем не менее, анализ рутинно снятых ЭКГ позволил выявить 28 бессимптомных эпизодов появления нового патологического зубца Q в ис-

Таблица 1. Результаты исследования RE-LY с учетом новых данных

Исход	Д110 ¹ (n=6015)	Д150 ² (n=6076)	В ³ (n=6022)	Д110 vs В		Д150 vs В	
	n (%/год)	n (%/год)	n (%/год)	ОР ⁴ (95%ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Инсульт или системная эмболия							
Опубликованные данные	182 (1,53)	134 (1,11)	199 (1,69)	0,91 (0,74-1,11)	0,34	0,66 (0,53-0,82)	<0,001
Обновленные данные	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)	0,90 (0,74-1,10)	0,30	0,65 (0,52-0,81)	<0,001
Большие кровотечения							
Опубликованные данные	322 (2,71)	375 (3,11)	397 (3,36)	0,80 (0,69-0,93)	0,003	0,93 (0,81-1,07)	0,31
Обновленные данные	342 (2,87)	379 (3,32)	421 (3,57)	0,80 (0,70-0,93)	0,003	0,93 (0,81-1,07)	0,32
Инфаркт миокарда							
Опубликованные данные	86 (0,72)	89 (0,74)	63 (0,53)	1,35 (0,98-1,87)	0,07	1,38 (1,00-1,91)	0,048
Обновленные данные	98 (0,82)	97 (0,81)	75 (0,64)	1,29 (0,96-1,75)	0,09	1,27 (0,94-1,71)	0,12

¹ Д110 – дабигатран 110 мг 2 раза в сутки. ² Д150 – дабигатран 150 мг 2 раза в сутки.
³ В – варфарин. ⁴ ОР (95% ДИ) – относительный риск (95% доверительный интервал)

следуемых группах. Все полученные данные были включены в базу данных и в итоговом виде результаты исследования представлены в табл. 1.

Таким образом, эти дополнения не изменили основных результатов исследования, однако частота развития ИМ в группе, получавшей дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сут, перестала достоверно отличаться от таковой в группе пациентов, получавших варфарин [15].

Преимущество дабигатрана в отношении профилактики инсульта не зависело от возраста и от состояния почечной функции. Однако его преимущество в отношении экстракраниальных кровотечений в значительной степени снижалось с увеличением возраста пациентов [16].

При оценке эффективности дабигатрана в зависимости от степени риска развития инсульта были выделены три группы: с 0-1 баллами, с 2 баллами и с 3 и более баллами по шкале CHADS₂. Частота развития инсультов и системных эмболий была в этих группах, соответственно, 1,05%, 1,38% и 2,38%. Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сут по своей эффективности был не хуже варфарина во всех группах риска. В дозе 150 мг 2 раза в сут дабигатран превосходил по эффективности варфарин во всех группах, но наиболее очевидным его преимущество было среди пациентов с высоким риском развития тромбоемболических осложнений [17].

В субанализе Diener H.-C. et al. было проведено сравнение эффективности и безопасности дабигатрана и варфарина среди пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе или без таковых. У пациентов, перенесших инсульт или ТИА, не было выявлено преимуществ дабигатрана в любой дозировке перед варфарином в отношении про-

филактики инсультов и системных эмболий. Однако было отмечено значительное снижение частоты геморрагического инсульта: в группе, получавшей дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сут, – на 73%, а в группе, получавшей его в дозе 110 мг 2 раза в сут, – на 89% по сравнению с варфарином. Помимо этого на фоне приема меньшей дозы дабигатрана было отмечено значимое снижение сосудистой и общей смертности – на 37% и 30%, соответственно. При одинаковой эффективности дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сут значительно реже, чем варфарин или дабигатран в высокой дозировке, вызывал большие кровотечения (2,74%; 4,15% и 4,15% в год, соответственно). Поэтому у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе в качестве антикоагулянтной терапии целесообразно назначать дабигатран дозе 110 мг 2 раза в сут [18,19].

Особенно следует подчеркнуть тот факт, что в исследовании RE-LY часть пациентов, исходно принимавших варфарин, стали получать дабигатран. Даже у этих пациентов, получавших подобранную терапию варфарином, переход на дабигатран давал результаты, сопоставимые с результатами тех, кто не получал варфарин на момент включения в исследование. Основные результаты исследования как в группе пациентов, исходно получавших варфарин, так и в группе без его предшествующего применения, были сопоставимы с популяцией пациентов в целом (табл. 2) [20].

В исследовании RE-LY прилагались значительные усилия по соблюдению адекватного лабораторного контроля МНО у пациентов, получавших варфарин. Тем не менее, доля времени нахождения пациентов в целевом диапазоне МНО, сильно различалась в зависимости от страны, хотя в среднем удалось удержать ее на приемлемом уровне – 64%. В России доля времени на-

Таблица 2. Результаты исследования RE-LY у пациентов, получавших и не получавших варфарин до включения в протокол

Конечная точка	Д110 ¹ , % в год	Д150 ² , % в год	В ³ , % в год	Д110 vs В	р групп ⁴	Д150 vs В	р групп
Инсульт или системная эмболия							
Без варфарина	1,76	1,26	2,08	0,29	0,72	0,003	0,56
С варфарином	1,41	1,03	1,49	0,69		0,01	
Большие кровотечения							
Без варфарина	3,08	3,35	3,43	0,36	0,25	0,88	0,57
С варфарином	2,76	3,29	3,65	0,002		0,25	
Внутричерепные кровоизлияния							
Без варфарина	0,23	0,44	0,73	0,002	0,79	0,07	0,13
С варфарином	0,22	0,26	0,78	<0,001		<0,001	
Жизнеугрожающие кровотечения, инвалидизирующий инсульт и смерть							
Без варфарина	6,17	5,95	6,02	0,76	0,07	0,90	0,04
С варфарином	4,50	4,20	5,37	0,01		0,001	
Инфаркт миокарда							
Без варфарина	0,70	0,85	0,57	0,46	0,77	0,13	0,57
С варфарином	0,75	0,68	0,55	0,14		0,33	
Желудочно-кишечные кровотечения							
Без варфарина	1,53	1,88	1,17	0,19	0,19	0,006	0,50
С варфарином	1,27	1,84	1,32	0,81		0,01	

¹ Д110 — дабигатран 110 мг 2 раза в сутки. ² Д150 — дабигатран 150 мг 2 раза в сутки. ³ В — варфарин.

⁴ р групп — достоверность различий между пациентами, получавшими и не получавшими варфарин до рандомизации

¹ Д110 – дабигатран 110 мг 2 раза в сутки. ² Д150 – дабигатран 150 мг 2 раза в сутки. ³ В – варфарин.

⁴ р групп – достоверность различий между пациентами, получавшими и не получавшими варфарин до рандомизации

хождения пациентов в целевом диапазоне МНО, была существенно ниже средней – 53%, что делает результаты исследования RE-LY особенно актуальными для нашей страны (рис. 1).

Центры были разделены на квантили в зависимости от доли времени нахождения пациентов в целевом диапазоне МНО: менее 57,1%; 57,1-65,5%; 65,5-72,6% и более 72,6%. Как и в исследовании в целом, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сут превосходил варфарин в отношении профилактики инсультов; в дозе 110 мг 2 раза в сут – по частоте развития кровотечений; а в обеих дозировках – по частоте развития внутричерепных кровоизлияний независимо от тщательности контроля МНО.

В то же время, в центрах с худшим контролем МНО (время нахождения в целевом диапазоне МНО < 57,1%) в обеих группах пациентов, получавших дабигатран, достоверно была ниже как суммарная частота сердечно-сосудистых событий, так и общая смертность (табл. 3). Следует подчеркнуть, что именно к этой группе относились большинство российских центров. Из таблицы видно, что имела место тенденция к снижению общей смертности и суммарной частоты сердечно-сосудистых событий в зависимости от тщательности контроля МНО даже в группах пациентов, получавших дабигатран. Вероятно, это является следствием того, что тщательность контроля степени антикоа-

гуляции отражает общую тщательность контроля проводимой терапии и соблюдение протокола исследования [21].

Важным является вопрос безопасности проведения кардиоверсии на фоне терапии дабигатраном. В исследовании RE-LY были выполнены суммарно 1 983 кардиоверсии у 1 270 пациентов. Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) была проведена в 25,5% случаев среди пациентов, получавших дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сут; в 24,1% среди получавших его в дозе 110 мг 2 раза в сут и в 13,3% случаев среди больных, получавших варфарин. Тромбы в ЛП/УЛП были выявлены в 1,8%, 1,2% и 1,1% случаев, соответственно (различия недостоверны). Кардиоверсия была одинаково успешна (90% случаев) во всех группах. Частота развития ишемического инсульта в течение 30 дней после кардиоверсии была одинаково невелика – 0,8%, 0,3% и 0,6%, соответственно, и не различалась в зависимости от проведения ЧПЭхоКГ. Полученные данные свидетельствуют, что дабигатран может быть альтернативой варфарину в качестве средства предупреждения инсультов после кардиоверсии [22].

В конце 2010 г. был опубликован мета-анализ, сравнивающий дабигатран как с плацебо, так и с антитромботическими препаратами [23]. По данным этого непрямого сравнения дабигатран в любой дозировке был достоверно эффективнее плацебо в отно-

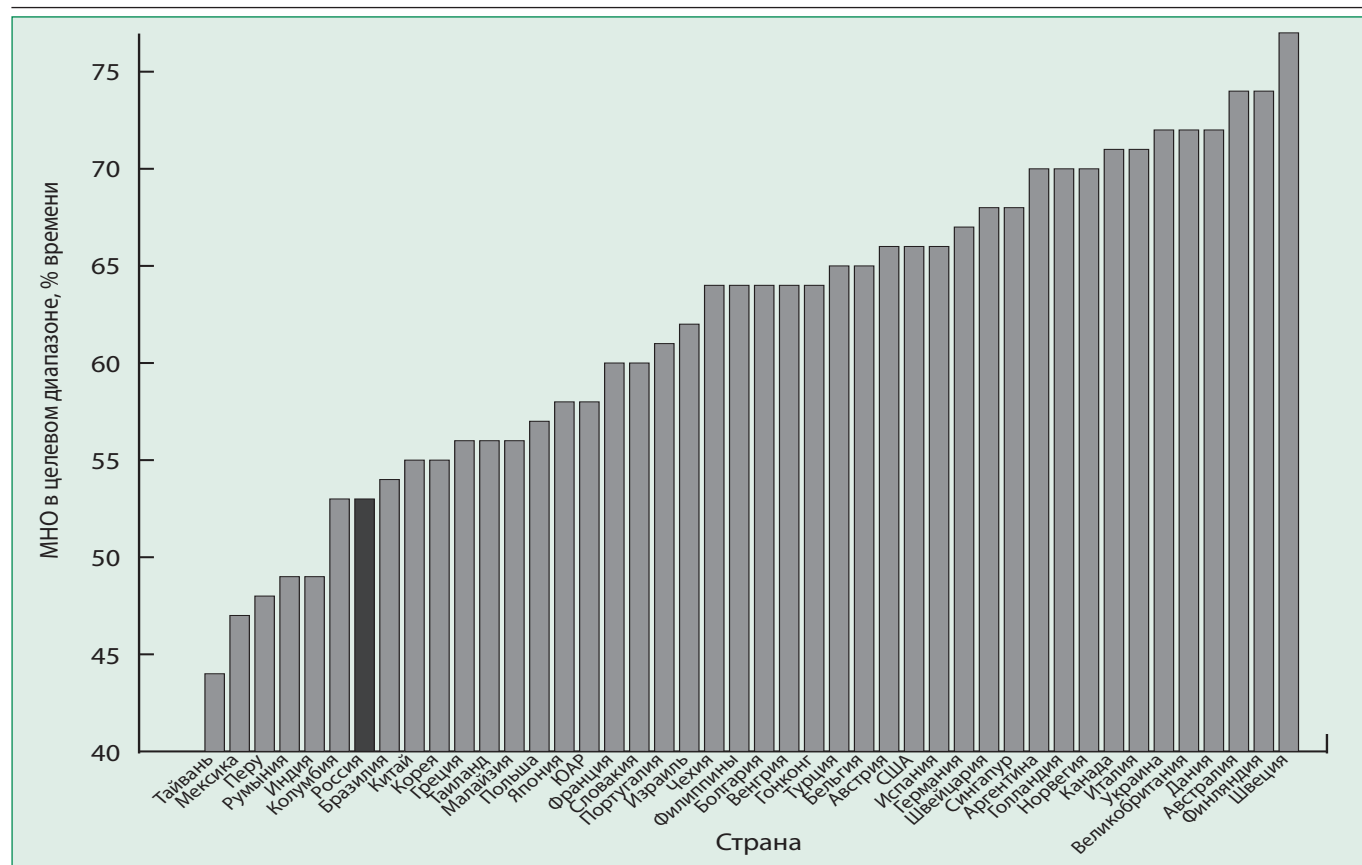


Рисунок 1. Доля времени нахождения пациентов в целевом диапазоне МНО в разных странах в ходе исследования RE-LY [21]

шении снижения риска инсульта и системных эмболий и снижения смертности и не влиял на частоту возникновения ИМ. При этом риск развития кровотечений, как экстра-, так и интракраниальных, достоверно не различался.

При непрямом сравнении с АСК дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сут был ожидаемо эффективнее в от-

ношении предупреждения инсульта при сопоставимом риске развития кровотечений. Интересно отметить, что такая же картина была и при сравнении дабигатрана с комбинацией АСК+клопидогрел, причем в отношении внутричерепных кровоизлияний наблюдалось явное преимущество дабигатрана. При сравнении с АВК результаты были схожи с исследованием RE-LY (табл. 4).

Таблица 3. Результаты исследования RE-LY с учетом новых данных

Исход	Д110 ¹ (n=6015)	Д150 ² (n=6076)	В ³ (n=6022)	Д110 vs В		Д150 vs В	
	n (%/год)	n (%/год)	n (%/год)	ОР ⁴ (95%ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Инсульт или системная эмболия							
Опубликованные данные	182 (1,53)	134 (1,11)	199 (1,69)	0,91 (0,74-1,11)	0,34	0,66 (0,53-0,82)	<0,001
Обновленные данные	183 (1,54)	134 (1,11)	202 (1,71)	0,90 (0,74-1,10)	0,30	0,65 (0,52-0,81)	<0,001
Большие кровотечения							
Опубликованные данные	322 (2,71)	375 (3,11)	397 (3,36)	0,80 (0,69-0,93)	0,003	0,93 (0,81-1,07)	0,31
Обновленные данные	342 (2,87)	379 (3,32)	421 (3,57)	0,80 (0,70-0,93)	0,003	0,93 (0,81-1,07)	0,32
Инфаркт миокарда							
Опубликованные данные	86 (0,72)	89 (0,74)	63 (0,53)	1,35 (0,98-1,87)	0,07	1,38 (1,00-1,91)	0,048
Обновленные данные	98 (0,82)	97 (0,81)	75 (0,64)	1,29 (0,96-1,75)	0,09	1,27 (0,94-1,71)	0,12

¹ Д110 – дабигатран 110 мг 2 раза в сутки. ² Д150 – дабигатран 150 мг 2 раза в сутки.
³ В – варфарин. ⁴ ОР (95% ДИ) – относительный риск (95% доверительный интервал)

Таблица 4. Результаты мета-анализа эффективности и безопасности дабигатрана (26 исследований)

	Плацебо ОР ³ (95% ДИ)	АСК ¹ ОР (95% ДИ)	АСК+клопидогрел ОР (95% ДИ)	АВК ² ОР (95% ДИ)
Все инсульты				
Дабигатран 150 мг 2 р/сут	0,25 (0,12-0,51)	0,37 (0,20-0,69)	0,39 (0,21-0,72)	0,65 (0,45-0,94)
Дабигатран 110 мг 2 р/сут	0,35 (0,17-0,71)	0,52 (0,28-0,96)	0,55 (0,30-1,00)	0,92 (0,66-1,28)
Ишемический инсульт				
Дабигатран 150 мг 2 р/сут	0,23 (0,14-0,38)	0,48 (0,27-0,54)	0,37 (0,23-0,61)	0,77 (0,58-1,03)
Дабигатран 110 мг 2 р/сут	0,33 (0,21-0,54)	0,69 (0,40-1,20)	0,54 (0,33-0,87)	1,12 (0,86-1,45)
Системные эмболии				
Дабигатран 150 мг 2 р/сут	0,17 (0,05-0,50)	0,41 (0,13-1,33)	0,21 (0,07-0,61)	0,73 (0,34-1,59)
Дабигатран 110 мг 2 р/сут	0,19 (0,06-0,57)	0,48 (0,15-1,52)	0,24 (0,08-0,70)	0,86 (0,41-1,79)
Смертность				
Дабигатран 150 мг 2 р/сут	0,64 (0,45-0,91)	0,83 (0,64-1,07)	0,88 (0,66-1,18)	0,89 (0,77-1,03)
Дабигатран 110 мг 2 р/сут	0,66 (0,47-0,93)	0,85 (0,66-1,10)	0,91 (0,68-1,21)	0,92 (0,79-1,06)
Внутричерепные кровоизлияния				
Дабигатран 150 мг 2 р/сут	1,04 (0,28-3,90)	1,00 (0,30-3,32)	0,53 (0,27-1,03)	0,52 (0,32-0,84)
Дабигатран 110 мг 2 р/сут	0,65 (0,16-2,60)	0,62 (0,17-2,23)	0,33 (0,15-0,72)	0,32 (0,18-0,57)
Кровотечения				
Дабигатран 150 мг 2 р/сут	1,80 (0,28-11,38)	0,96 (0,39-2,37)	0,99 (0,60-1,63)	1,09 (0,86-1,37)
Дабигатран 110 мг 2 р/сут	1,58 (0,25-10,02)	0,84 (0,34-2,09)	0,87 (0,52-1,44)	0,96 (0,75-1,22)
Инфаркт миокарда				
Дабигатран 150 мг 2 р/сут	0,82 (0,33-2,05)	0,91 (0,49-1,69)	0,87 (0,44-1,70)	1,28 (0,90-1,83)
Дабигатран 110 мг 2 р/сут	0,84 (0,33-2,09)	0,93 (0,50-1,72)	0,89 (0,45-1,73)	1,31 (0,92-1,86)

¹ ОР (95 ДИ%) – относительный риск (95% доверительный интервал). ² АСК – ацетилсалициловая кислота. ³ АВК – антагонисты витамина К

Помимо дабигатрана в последнее время появились данные о применении в качестве антитромботической терапии при ФП пероральных ингибиторов Ха фактора апиксабана и ривароксабана. Однако апиксабан в исследовании AVERROES доказал свое преимущество по профилактике инсультов у пациентов с ФП в сравнении с АСК, а не с АВК, что позволяет пока говорить о возможности его применения только в качестве замены АСК у тех пациентов, которые по каким-либо причинам не могут применять АВК [24]. Возможно, ситуация изменится после получения данных исследования ARISTOTLE, в котором проводится сравнение этого препарата с варфарином [25].

На конгрессе Американской ассоциации кардиологов (АНА, 2009) были объявлены результаты исследования ROCKET AF, продемонстрировавшие преимущество ривароксабана перед варфарином в отношении профилактики инсульта у пациентов с ФП [24]. Однако при анализе «intention-to-treat» это преимущество получено не было и ривароксабан при таком подходе не имел преимуществ перед варфарином. Кроме того, в этом исследовании среди пациентов, получавших варфарин,

процент времени нахождения МНО в целевом диапазоне был всего 57,8%, что гораздо ниже, чем в исследовании RE-LY (64%). Хотя в группе пациентов, получавших ривароксабан, частота возникновения кровотечений достоверно не отличалась от группы, получавшей варфарин, число кровотечений, требующих гемотрансфузий, и частота падений гематокрита были выше среди больных, принимавших ривароксабан. И, наконец, возникает вопрос о правильности применения препарата с периодом полувыведения 5-13 ч только один раз в сут.

Заключение

В заключение следует отметить, что в последнее время появляется все больше альтернатив варфарину как средству профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП. Помимо описанных, на подходе есть ряд экспериментальных препаратов, воздействующих на различные звенья гемостаза, и, вероятнее всего, в ближайшее время арсенал врачей пополнят новые средства предупреждения инсульта у пациентов с ФП.

Литература

- Hart R.G., Pearce, L.A., Rothbart, R.M. et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. JACC 2000; 35(1): 183-187.
- Hart R.G., Pearce, L.A., Koudstaal, P.J. Transient Ischemic Attacks in Patients With Atrial Fibrillation: Implications for Secondary Prevention: The European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Trial. Stroke 2004; 35(4): 948 - 951.
- Hohnloser S.H., Pajitnev D., Pogue, J. et al. Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anticoagulation or Combined Antiplatelet Therapy: An ACTIVE W Substudy. JACC 2007; 50(22): 2156 - 2161.
- Kannel W.B., Abbott, R.D., Savage D.D., McNamara P.M. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. Am Heart J 1983; 106(2): 389 - 396.
- Nieuwlaet R., Dinh, T., Olsson S.B. et al. Should we abandon the common practice of withholding oral anticoagulation in paroxysmal atrial fibrillation? Eur Heart J 2008; 29(7): 915 - 922.
- 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(12): 857 - 867.
- The ACTIVE Writing Group. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367(9526): 1903 - 1912.
- Giliarov M.Iu., Generozov É.V., Magomadova M.U. et al. Factors influencing on warfarin dose in patients with atrial fibrillation. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya 2008; 5: 65 - 68. Russian (Гиляров М.Ю., Генерозов Э.В., Магомадова М.У. и др. Факторы, влияющие на дозировку варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2008; 5: 65 - 68).
- Giliarov M.Iu., Generozov É.V., Magomadova M.U. et al. Polymorphism of vitamin K epoxide-reductase subunit 1 gene: prevalence and impact on warfarin dosage among Moscow region inhabitants. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya 2009; 3: 36 - 39. Russian (Гиляров М.Ю., Генерозов Э.В., Магомадова М.У. и др. Полиморфизм гена субъединицы 1 витамин К эпоксидредуктазы: распространенность и влияние на дозировку варфарина у жителей Московского региона. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия 2009; 3: 36 - 39).
- The ACTIVE Investigators. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 360(20): 2066 - 2078.
- Cleland J.G.F., Cowburn P.J., Falk R.H. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. Eur Heart J 1996; 17(5): 674 - 681.
- Hylek E.M., Skates S.J., Sheehan M.A., Singer D.E. An Analysis of the Lowest Effective Intensity of Prophylactic Anticoagulation for Patients with Nonrheumatic Atrial Fibrillation. N Engl J Med 1996; 335(8): 540 - 546.
- Gilyarov M.Yu., Sulimov V.A. Antithrombotic therapy at an atrial fibrillation: old problems and new solutions. Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):84-88. Russian (Гиляров М.Ю., Сулимов В.А. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: старые проблемы и новые решения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2010; 6(1): 84-88).
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2009; 361(12): 1139 - 1151.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Newly Identified Events in the RE-LY Trial. N Engl J Med 2010; 363(19): 1875 - 1876.
- Healey J.S., Eikelboom J., Wallentin L. et al. Effect of age and renal function on the risk of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin: an analysis from the RE-LY study. JACC 2010; 55: A4. E37.
- Oldgren J., Alings M., Darius H. et al. Dabigatran versus warfarin in atrial fibrillation patients with low, moderate and high CHADS2 score: a RE-LY subgroup analysis. JACC 2010; 55: A1. E2.
- Diener H.-C., Connolly S.J., Ezekowitz M.D. et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Lancet Neurology 2010; 9(12): 1157 - 1163.
- Lane D.A., Lip G.Y.H. Dabigatran in atrial fibrillation: balancing secondary stroke prevention against bleeding risk. Lancet Neurology 2010; 9(12): 1140 - 1142.
- Ezekowitz M.D., Wallentin L., Connolly S.J. et al. Comparison between the effects of dabigatran versus warfarin in Vitamin K antagonist naive and experienced patients with atrial fibrillation in the RE-LY Trial. Circulation 2010; 122(22): 2246 - 2253.
- Wallentin L., Yusuf S., Ezekowitz M.D. et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. Lancet 2010; 376(9745): 975 - 983.
- Nagarakanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. Circulation 2011; 123(2):131-6.
- Roskel N.S., Lip G.Y.H., Noak H. et al. Treatments for stroke prevention in atrial fibrillation: A network meta-analyses and indirect comparisons versus dabigatran etexilate. Thromb Haemost 2010; 104(6): 1106 - 1115.
- Ahrens I., Lip G.Y., Peter K. What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? Thromb Haemost 2011;105(4). [Epub ahead of print].
- Lopes R.D., Alexander J.H., Al-Khatib S.M. et al.; ARISTOTLE Investigators. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. Am Heart J 2010;159(3):331-9.

Поступила 20.01.2011

Принята в печать 28.01.2011

НОВЫЕ ДЕЗАГРЕГАНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (ЧАСТЬ 1)

А.Б. Сумароков*

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

Новые дезагрегантные препараты (Часть 1)

А.Б. Сумароков*

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

Дезагреганты являются обязательным компонентом современной терапии атеросклероза. Трудности лечения дезагрегантами заключаются в балансировании между необходимым терапевтическим эффектом препарата и риском избыточного действия, приводящего к кровотечениям. Возможность контролировать фармакодинамические эффекты дезагрегантов пока ещё очень ограничена. Фармакология дезагрегантов стремительно развивается. Ряд новейших дезагрегантов находится на подходе к клиническому применению – прасугрел, тикагрелор, элиногрел, ингибиторы тромбоксановых и тромбиновых рецепторов. Клиническая фармакология этих препаратов имеет различия, что требует от врача хорошего знания их особенностей во избежание развития ятрогенных осложнений.

Ключевые слова: дезагреганты, прасугрел, тикагрелор, элиногрел, ингибиторы тромбоксановых рецепторов, ингибиторы тромбиновых рецепторов.

РФК 2011;7(1):82–88

New antiplatelet drugs (Part 1)

A.B. Sumarokov*

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

Antiplatelet agents are a necessary component of modern atherosclerosis therapy. The difficulties of antiplatelet treatment lie in the balance between the necessary therapeutic effect of the drug and the risk of excessive action leading to the bleeding. Possibility to control pharmacodynamics effects of antiplatelet agents is still very limited. Pharmacology of antiplatelet drugs is growing rapidly. Some of new antiplatelet drugs are on their way to clinical application – prasugrel, ticagrelor, elinogrel, inhibitors of thromboxane and thrombin receptors. Clinical pharmacology of these drugs is different. This requires a doctor's good knowledge of their identity to avoid the development of iatrogenic complications.

Key words: disaggregants, prasugrel, ticagrelor, elinogrel, thromboxane receptor inhibitors, thrombin receptor inhibitors.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):82–88

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

Введение

Исследования последних 20 лет определили роль дезагрегантов как обязательного компонента современного лечения пациентов с проявлениями атеросклероза. Этому способствовало внедрение в практику лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) коронарной ангиопластики с имплантацией стента. Результаты исследований по прогнозу таких вмешательств дали колоссальный фактический материал наблюдений по данной проблеме. Также этому способствовали клинико-лабораторные исследования состояния агрегации при различной патологии, прежде всего при ИБС, и опыт применения ингибиторов гликопротеида IIb/IIIa при остром инфаркте миокарда. Кроме того, была обозначена роль ацетилсалициловой кислоты (АСК) при первичной и вторичной профилактике ИБС, установлено значение клопидогрела как оптимального на сегодняшний день средства достижения долговременного дезагрегантного эффекта при моно- и комбинированной (двойной дезагрегантной) терапии [1].

На фоне несомненного успеха применения дезагрегантов остался нерешенным ряд вопросов. К недо-

статкам клопидогрела можно отнести значительные меж-индивидуальные различия показателей агрегации тромбоцитов после приёма стандартной дозы (75 мг) препарата, а также относительно медленную скорость достижения эффекта (несколько дней). Для ускорения эффекта используют нагрузочные дозы.

Субоптимальное ингибирование агрегации тромбоцитов, которое часто описывается как резистентность к клопидогрелу, коррелирует с тромбообразованием. Резистентность к клопидогрелу связывают с недостаточным ингибированием агрегации из-за необходимости в конкретном случае более высокой дозы препарата в силу разных факторов метаболизма, включая пониженную активность ферментов кишечника и печени, полиморфизм цитохромов, плохое выполнение больным предписаний врача (non-compliance) либо вследствие дефектов функционирования рецепторов тромбоцитов. Таким образом, потенциальный механизм варибельного ответа на клопидогрел включает неполноту абсорбции, лекарственные взаимодействия, генетический полиморфизм ферментов цитохромов CYP, рецепторов 2PY12, АДФ-рецепторов, рецепторов IIb/IIIa состояния эритроцитов. Частота резистентности варьирует и может достигать 25%.

Помимо этого, препарат имеет выраженное последействие. Так, для восстановления пула тромбоцитов с функционирующими рецепторами необходим значи-

Сведения об авторе:

Сумароков Александр Борисович — к.м.н., старший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза Института кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК

тельный промежуток времени. Эта особенность удобна для проведения длительной терапии, но может быть причиной кровотечений при оказании экстренной хирургической помощи. Наконец, имеется синдром отмены двойной дезагрегантной терапии, связанный с потенциальным риском неблагоприятного исхода сердечно-сосудистого заболевания. Наряду с проблемой тромбоза при недостаточном эффекте препарата существует проблема избыточного действия препарата, что несет постоянную угрозу кровотечения [2,3].

Всё это объясняет интерес к новым дезагрегантам. Среди последних следует назвать новых представителей тиенопиридинов (prasugrel, элиногрел), циклопентилтриазолопиридины (кангрелор и тикагрелор); ингибиторы тромбоксановых рецепторов (терутробан); ингибиторы тромбиновых рецепторов (SCH530348, E5555 и другие дериваты гимбацина); антагонисты фактора Виллебранда (ARC1779, ALX-0081, AJW200).

Наиболее яркими представителями новой генерации дезагрегантов являются prasugrel (CS-747 производства Ely Lilly и Daichi Sankyo, коммерческое название Effient) и тикагрелор (AZD6140 производства AstraZeneca, коммерческое название Brilinta).

Прасугрел

Прасугрел — представитель третьего поколения тиенопиридинов, который должен помочь справиться с двумя большими недостатками клопидогрела — нечувствительностью к нему некоторых больных (clopidogrel non-responders) и значительными колебаниями выраженности его эффекта (interindividual variability). В основе последних лежит персистирующая активация тромбоцитов, активность других участников гемостаза, которые поддерживают состояние хронического воспаления. Совокупность клинических, клеточных, генетических факторов нечувствительности к дезагрегантам оказывает отрицательное влияние на прогноз жизни больных ИБС [4-6].

Что ждет клинициста, впервые применившего этот препарат? Как новым средством не «набить синяков» себе и своим пациентам?

Прасугрел предназначен для приема внутрь, а лечение также рекомендуют начинать с нагрузочной дозы. Так же, как клопидогрел, prasugrel является необратимым антагонистом аденозиновых рецепторов 2P_Y12 тромбоцитов. Блокада аденозиновых рецепторов позволяет предотвратить начальную активацию тромбоцитов с последующей их агрегацией. Эти процессы являются ключевыми механизмами начальных этапов атеротромбоза.

Прасугрел является пролекарством. Двухэтапная биотрансформация препарата начинается в кишечнике с гидролиза под влиянием эстераз кишечника и превращения в тиолактон (R95913), который затем в

печени трансформируется в активный метаболит (R138727) [7]. Образовавшийся метаболит R138727 после поступления в системный кровоток ковалентно связывается с активным центром рецептора 2P_Y12 на тромбоцитах через дисульфидные мостики (G-белки), осуществляя его блокаду.

Цитохром CYP 3A является основной точкой образования активного метаболита prasugrela. Участие цитохромов CYP 2B6, CYP 2C9, CYP2C19, CYP 2D6 выражено в меньшей степени, однако если основной путь заблокирован, другие цитохромы способны обеспечить присутствие в плазме необходимого уровня активного метаболита prasugrela [8]. По мнению авторов, это говорит против наличия выраженных лекарственных взаимодействий prasugrela с препаратами, имеющими аналогичные точки прохождения метаболизма, что подтверждается данными [9], не обнаружившими влияния аторвастатина на дезагрегантную активность prasugrela. Наиболее частые генетические варианты полиморфизма CYP 2B6, CYP 2C9, CYP2C19, CYP 3A5, CYP1A2 не вызывали изменений фармакокинетических параметров prasugrela [10,11].

При приеме 10 мг prasugrela максимальная концентрация в плазме (68,6 нг/мл) достигается уже через 0,5-2,2 ч [12,13], а равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение трех дней. Активный метаболит prasugrela имеет период полувыведения 3,7 ч, 70% его выделялись с мочой, 25% — с калом [14].

Показано, что prasugrel имеет более быстрый и более мощный ингибирующий эффект, чем стандартные дозы клопидогрела с меньшим числом не отвечающих на терапию больных [10,15-18]. Уже через 15-30 мин после назначения нагрузочной дозы prasugrela 60 мг внутрь можно наблюдать ингибирование агрегации тромбоцитов; максимум действия наблюдается через 2-4 ч, при этом отмечается ингибирование до 70% пула тромбоцитов. Во время поддерживающей терапии в дозе 10 мг в день равновесный пул ингибированных тромбоцитов составляет 50% от всего пула. После отмены препарата возвращение к исходному уровню наступает через 7-10 дней. Ингибирование тромбоцитов носит дозо-зависимый характер: подавить до 65-70% тромбоцитов удастся при применении доз prasugrela свыше 20-30 мг.

Доказательная база prasugrela

Наиболее значимыми рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) препарата prasugrel являются исследования TRITON TIMI-38 [19], JUMBO-TIMI 26 [20], PRINCIPLE TIMI-44 [21].

В многоцентровом двойном слепом РКИ JUMBO-TIMI 26 изучалась переносимость нагрузочной (40-60 мг) и поддерживающей дозы prasugrela (7,5-15 мг) в

сравнении с нагрузочной и поддерживающей дозой клопидогрела (300/75 мг) во время 30-дневного курса у 904 больных ИБС, подготовленных для проведения экстренной или плановой ангиопластики [20]. На приёме прасугрела было отмечено некоторое (недостовольное) снижение частоты первичных конечных точек исследования. Переносимость препарата была признана удовлетворительной. Частота кровотечений, не связанных с проведением операции АКШ, на прасугреле не отличалась от показателей на клопидогреле (1,7% против 1,2%; $p=0,59$) [20]. Частота больших кровотечений на фоне прасугрела достигала 2,4% против 1,8% на фоне клопидогрела ($p=0,03$). Отмечена достоверная разница в частоте жизненно опасных (1,4% против 0,9%, $p=0,01$) и фатальных кровотечений (0,4% против 0,1%; $p=0,002$), чего не отмечено по нефатальным кровотечениям (1,1% против 0,9%; $p>0,01$) [20].

На отдельной когорте больных из данного исследования показана значительная степень ингибирования функций тромбоцитов [22]. В силу ограниченных размеров исследования (4 группы примерно по 200-250 человек) исследование не могло обеспечить статистически значимые результаты в отношении течения заболевания и явилось подготовительным этапом для исследования TRITON-TIMI 38, в котором помимо вопросов переносимости и безопасности ставились развернутые клинические задачи (влияние на частоту осложнений в различных группах больных).

Рандомизированное клиническое исследование TRITON-TIMI 38

В многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ TRITON-TIMI 38 (Therapeutics Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction) было включено 13 608 больных острым коронарным синдромом (ОКС), которым было проведено лечение с применением метода коронарной ангиопластики и имплантации стента. Проводилось сравнение влияния прасугрела и клопидогрела на течение и исходы заболевания, лабораторные показатели состояния клеточного гемостаза. Пациенты включались в исследование после получения результатов коронарной ангиографии, определявшей кандидатов для проведения коронарной ангиопластики. Большинству больных (94%) был имплантирован хотя бы один стент, в том числе в 47% — с лекарственным покрытием. Дезагрегант назначали сразу после проведения ангиопластики в нагрузочных дозах 60 мг прасугрела или 300 мг клопидогрела с поддерживающей дозой, соответственно, 10 и 75 мг. Кроме того, больные получали АСК (75-162 мг/сут). Следует учесть, что в исследовании TRITON-TIMI 38 наблюдались пациенты с острым инфарктом миокарда, которым проводилась

тромболитическая терапия, применялись другие средства, влияющие на состояние гемостаза. Через 1 год после окончания исследования больные продолжали получать антиагреганты и находились под наблюдением.

Для оценки дезагрегантного эффекта прасугрела в исследовании TRITON-TIMI 38 Michelson и соавт. [23] применяли методы VASP фосфорилирования, флуцитометрию и световую трансмиссионную агрегатометрию. В качестве индуктора использовали АДФ 5,0 и 20,0 мкг/мл. Данное исследование было проведено среди 125 больных на пробах крови, отобранных в 13 центрах, выполнявших исследование. В двух подгруппах больных сравнивали влияние на агрегационную активность тромбоцитов до приема нагрузочной дозы дезагреганта, через 1-2 ч после и через 30 дней. Несмотря на некоторое преобладание в группе больных с сахарным диабетом, леченных прасугрелом (38%), по сравнению с клопидогрелом (26%) исходные показатели реактивности по данным VASP фосфорилирования у обеих групп больных не различались. Через 1-2 ч после приема нагрузочной дозы дезагреганта тромбоцитарный индекс реактивности VASP был достоверно ниже на прасугреле у достоверно большего числа больных ($p<0,001$), чем после приема нагрузочной дозы клопидогрела. Через 30 дней эффект прасугрела преобладал ещё в большей степени, индекс реактивности был достоверно ниже ($p<0,001$). Обращает внимание, что слабый ответ на тиенопиридины через 1-2 ч после приема (снижение агрегации менее чем на 10%) чаще встречался на клопидогреле.

При анализе данных по всей группе больных частота комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистой причины, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) на фоне приема прасугрела была ниже почти на 2% (9,3 против 11,2%, $p=0,002$; снижение риска — на 18%). У больных, получавших терапию прасугрелом, суммарная частота конечных точек составила 9,9% против 12,1% на фоне клопидогрела ($p<0,0001$). Наиболее четко эффект прослеживался в отношении случаев нефатального инфаркта миокарда, риск которого снизился на 24,3% на фоне прасугрела. При этом различий по сердечно-сосудистой смертности не было (соответственно, 2% и 2,2%; $p=0,31$) [24].

Основным достижением исследования TRITON-TIMI 38 является уменьшение случаев нефатального инфаркта миокарда (7,3% против 9,5%; отношение рисков 0,76; $p<0,001$) и снижение частоты тромбоза стента (1,1% против 2,4%; отношение рисков 0,48; $p<0,001$). Риск тромбоза стента снижался в первые три дня на 51%, а в последующий период — на 55% [24]. Риск тромбоза стента на фоне терапии прасугрелом не зависел от типа стента (покрытый или нет). Кроме того, прасугрел показал свою эффективность у больных

диабетом, у которых эффективность клопидогрела снижена.

Наиболее частые генетические варианты полиморфизма CYP 2B6, CYP 2C9, CYP2C19, CYP 3A5, CYP1A2 не ассоциировались с неблагоприятными исходами болезни в исследовании TRITON-TIMI 38 [25]. У больных, получавших клопидогрел, среди носителей измененного цитохрома наблюдалось снижение на 32,4% показателя площадь под кривой ($p=0,00006$), снижение на 9% ($p=0,00054$) и на увеличение в 1,53 раза риска различных ишемических событий. В то же время, на фоне прасугрела аналогичные показатели снизились незначительно: площадь под кривой уменьшилась на 6,1% ($p=0,061$, $p<0,0001$ против клопидогрела), снижение ингибирования тромбоцитов на 1,3% ($p=0,63$) и, самое главное, уменьшение (недостовверное) риска различных ишемических событий. Твердого влияния генотипа на фармакокинетические, фармакодинамические и клинические показатели прасугрела не было обнаружено, но носители пониженной функции цитохрома CYP 2B6 и CYP1A2 имели незначительную тенденцию учащения сердечно-сосудистых осложнений, а в случае CYP 2B6 — меньше кровотечений.

Безопасность прасугрела (TRITON-TIMI 38)

Более активное вмешательство в систему гемостаза с целью предотвращения тромбоза не может не отразиться на частоте кровотечений.

В исследовании TRITON-TIMI 38 среди больных, получавших прасугрел, у 146 (2,4%) был отмечен эпизод большого кровотечения (TIMI), не связанного с проведением байпаса; на клопидогреле частота кровотечений составила 1,8% (111 больных). Частота жизненно опасных кровотечений на прасугреле была выше 1,4% против 0,9% в группе клопидогрела. Фатальные кровотечения значительно чаще отмечены на прасугреле (0,4%), чем на клопидогреле (0,1%). Внутрикраниальные кровотечения отмечались с одинаковой частотой. При анализе в расчет не принимаются кровотечения, связанные с операцией экстренного аорто-коронарного шунтирования (АКШ). Частота малых и больших кровотечений во время АКШ на фоне прасугрела была почти втрое выше, чем на клопидогреле (14,1% против 4,5%, соответственно). Не было отмечено различий в частоте кровотечений среди больных с имплантированным стентом и среди тех, у кого ограничились только пластикой артерий [26]. Кровоточивость после приёма прасугрела чаще являлась причиной отказа от его приема (2,5% против 1,4% на клопидогреле).

В трех подгруппах больных — у перенесших инсульт или преходящую ишемическую атаку, среди больных старше 75 лет, больных весом менее 60 кг — отмечалась

повышенная частота кровотечений [26]. Эти характеристики больных следует считать факторами риска кровотечений при лечении дезагрегантами. Больные, перенесшие инсульт, имеют риск интракраниального кровотечения. У больных старше 75 лет, с малой массой тела (менее 75 кг) имеется повышенный риск развития кровотечения, и у таких больных не выявляется преимуществ терапии прасугрелом перед клопидогрелом. Пожилой возраст и малая масса тела отнесены к противопоказаниям к терапии прасугрелом.

Необходимо отметить, что так называемые малые кровотечения, при которых потеря гемоглобина составляет менее 3 г/л, также могут представлять проблему для больных. Длительный приём дезагрегантов может сопровождаться диapedезными кишечными кровотечениями и привести со временем к развитию железодефицитных состояний. Сведения об исследовании уровня сывороточного железа при длительных испытаниях дезагрегантов не были найдены.

Итоговый анализ результатов исследования TRITON-TIMI 38 показывает, что за три спасенные жизни, предотвращенные смерти от сердечно-сосудистого заболевания было заплачено двумя фатальными кровотечениями [22].

Не исключено, что при широком использовании прасугрела вне стационара частота кровотечений будет ещё выше из-за возможной неосведомлённости больных. В настоящее время вновь обсуждается вопрос о продолжении исследования безопасной дозы препарата в рамках нового многоцентрового исследования с применением более низких доз прасугрела.

Настороженность вызывают результаты исследования в связи с выявленным увеличением числа онкологических заболеваний. Частота впервые выявленных опухолей в ходе годовичного наблюдения в группе прасугрела оказалась на 30% выше по сравнению с группой, получавшей клопидогрел. Было зафиксировано увеличение впервые выявленных онкозаболеваний (прямая кишка, легкие, рак груди). 5 наблюдений было установлено в группе прасугрела против 2 в контроле (1,6% против 1,2%; относительный риск 1,29; доверительный интервал 0,96-1,72). Новые случаи заболевания чаще отмечались среди женщин. Является ли это увеличение значимым и действительно ли оно отражает рост онкопатологии, изучается в настоящее время. Возможными механизмами, объясняющими этот факт, могут быть прямое канцерогенное действие на клетки, не прямое модулирование роста опухоли, повышение метастазирования из-за нестабильности агрегатов тромбоцитов и опухолевых клеток, снижения фагоцитарной активности тромбоцитов. Выявленные опухоли характеризуются повышенной склонностью к метастазированию. Возможно, этот факт обусловлен подавлением тромбоцитов, что снижает их способность

фиксировать опухолевые клетки. В итоге ослабевает контроль локальной солидной опухоли и облегчается ее метастазирование [27]. Прямое канцерогенное действие препарата менее вероятно, поскольку токсикологические исследования не обнаружили признаков его канцерогенности. Высказано предположение, что рост опухолей может быть связан с повышением уровня эритроэтинов, являющихся ростовыми факторами [28].

Клопидогрел, как показали данные исследований CAPRIE и CHARISMA, не приводил к увеличению частоты онкозаболеваний [29,30].

Другие исследования

В исследовании PRINCIPLE TIMI 44 [29] было проведено сравнение ингибирующего агрегацию тромбоцитов эффекта двух дезагрегантов — клопидогрела и прасугрела — у больных хронической ИБС, которые подверглись плановой ангиопластике ($n=201$). Агрегацию оценивали по данным световой трансмиссионной агрегатометрии с АДФ индуктором 5,0 и 20,0 мкг/мл и методом Verify Now. Индексу активности тромбоцитов через 6 ч после приёма нагрузочной дозы прасугрела 60 мг был вдвое выше, чем после 600 мг клопидогрела ($74,8 \pm 13,0\%$ против $31,8 \pm 21,1\%$; $\Delta 43,2\%$; CI 38,0-48,4; $p < 0,0001$). Поддерживающие дозы составили для прасугрела 10 мг/сут, а клопидогрел назначался по 150 мг/сут. На поддерживающей дозе на 14-й день после вмешательства производился перекрест в приёме лекарств. При режиме поддерживающих доз индекс активности тромбоцитов после приёма прасугрела был равен $61,3 \pm 17,8\%$ против $46,1 \pm 21,3\%$; $\Delta 14,9\%$; CI 10,6-19,3; $p < 0,0001$. У 18,6% (19/102) на прасугреле и у 14,1% (14/99) отмечены какие-либо признаки кровоточивости. Авторы пришли к выводу, что прасугрел показал себя как более мощный, быстрый и более предсказуемый препарат (более низкая частота резистентности в отличие от клопидогрела).

В исследовании ACAPULCO [28] было выполнено сравнение лабораторного эффекта прасугрела в дозе 10 мг и клопидогрела в дозе 150 мг после нагрузочной дозы 900 мг среди больных с острым коронарным синдромом (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST). В исследование включали больных через 16-28 ч после приёма нагрузочной дозы дезагреганта. Изучаемые препараты назначались на 10-14 дней. Агрегацию тромбоцитов оценивали методом световой трансмиссионной агрегатометрии с индуктором 5,0 и 20,0 мкг/мл АДФ, а также методом измерения процента ингибирования на приборе VerifyNow и методом оценки VASP фосфорилирования. На фоне приёма прасугрела была отмечена более высокая степень агрегации тромбоцитов, о чём свидетельствовало снижение значения максимальной

агрегации тромбоцитов в ответ на дозу индуктора 20,0 мкг/мл АДФ и % ингибирования. Частота недостаточного подавления агрегации на фоне прасугрела (лабораторная резистентность к дезагреганту) составляла менее 6%, в то время как на фоне клопидогрела такая частота была выше по разным критериям в 2-10 раз как после нагрузочной дозы, так и на фоне поддерживающей дозировки дезагреганта.

Синдром отмены дезагрегантов

Синдром отмены дезагрегантов, описанный в отношении резкого прерывания терапии клопидогрелом, может вызвать обострение течения ИБС вплоть до развития инфаркта миокарда [25], тромбоза стента [31-33], внезапной смерти больного [34]. Логично ожидать обсуждения данной проблемы и в отношении прасугрела. В литературе имеется клиническое описание случая перерыва приема препарата во время проведения клинических испытаний прасугрела, выявленного по лабораторным данным [35]. Самостоятельная отмена дезагрантов больным легко определяется по данным лабораторной оценки состояния первичного гемостаза. Авторы наблюдали больного, участника исследования JUMBO, у которого по лабораторным показателям было заподозрено прекращение приёма препарата, что подтвердилось при дальнейшем расспросе: пациент отменил приём прасугрела из-за кровоточивости при бритье. Агрегационные тесты выявили двукратную рикошетную активацию тромбоцитов при исследовании АДФ- и коллаген-индуцируемой активации тромбоцитов, PECAM-1, gp-1b , GPIIb/IIIa активности, P-селектина, PAR-1 тромбинового рецептора, экспрессии тромбопластина. Авторы подчеркивают настоятельную необходимость разъяснительной работы с пациентами, принуждения к выполнению правильного лечения, которое может улучшить исходы терапии в клинических испытаниях и спасти жизни пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию. Синдром отмены дезагрегантов особенно актуален для экстренной хирургии, где отмена дезагрегантов, по видимому, ответственна за часть летальных случаев у больных, ожидающих оперативную помощь, или в послеоперационном периоде.

В то же время, существует точка зрения, основанная на клинико-лабораторных данных, отрицающая рикошетный феномен при прерывании дезагрегантной терапии клопидогрелом [36].

Применение прасугрела при отдельных состояниях

Исследования новых дезагрегантов при остром инфаркте миокарда привлекают особое внимание. В условиях острой патологии такие ожидаемые качества препарата, как быстрота достижения эффекта и мень-

шая частота резистентности к дезагреганту, особенно ценны. Однако возрастает и опасность кровотечений. Действие прасугрела у больных острым инфарктом миокарда изучалось в исследованиях TRITON TIMI-38 [19,24,26], PRINCIPLE TIMI-44 [26], ACAPULCO [28]. Применение прасугрела позволило достоверно снизить частоту повторного инфаркта миокарда, тромбоза стента, экстренных АКШ операций в бассейне артерии, вызвавшей инфаркт как в начальные три дня болезни, так и в последующем периоде. С целью уменьшения частоты кровотечений у ряда больных из группы риска (пожилые, с малой массой тела, и т.д.) проводилось снижение поддерживающей дозы.

В исследование TRITON-TIMI 38 включались больные ОКС, прошедшие реваскуляризацию, что накладывает определенный отпечаток на течение заболевания, как положительное в виде улучшения прогноза, так и приводящее в ряде случаев к специфическим для данного вида лечения осложнениям. Для оценки влияния терапии прасугрелом на течение и прогноз острого инфаркта миокарда в настоящее время развернуто многоцентровое исследование TRYLOGY-ASC (Targeted platelet Inhibition to clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes), в которое будут включены 10 300 больных нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда, получающих терапию аспирином, прасугрелом или клопидогрелом [37].

Сахарный диабет

Сахарный диабет является мощным фактором риска развития ИБС, при котором серьезно затронуты механизмы клеточного гемостаза. Исследования эффективности клопидогрела при СД показали её снижение [38,39]. В основе недостаточного эффекта клопидогрела лежит целый ряд причин: нарушения биоусвояемости дезагреганта (снижение абсорбции, снижение метаболизма на уровне ферментов печени вследствие полиморфизма генов, кодирующих цитохромы), ускорение выведения препарата, уменьшение продолжительности жизни тромбоцита (ускоренное обновление пула тромбоцитов), снижение чувствительности рецепторов тромбоцитов в результате полиморфизма рецепторов, исходная гиперреактивность (высокая агрегация) тромбоцитов. Поэтому очевиден интерес к результатам применения прасугрела при ИБС и сопутствующем сахарном диабете.

В исследовании TRITON TIMI-38 среди 13 608 больных у 3146 (23%) имелся сахарный диабет, из них 776 (6%) получали инсулин [40].

Тромботические события в виде комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный инфаркт миокарда, инсульт) среди больных диабетом наблюдались чаще (14,6%), чем среди лиц без диабета (9,9%, $p<0,001$). При инсулин-зави-

симом сахарном диабете частота осложненного течения заболевания была выше, чем у больных инфарктом, не получавших инсулин. Снижение частоты конечных точек в группе прасугрела в сравнении с клопидогрелом среди больных СД было наиболее выраженным и составило 4,8% (17% против 12,2%, $p<0,001$). Среди больных без СД соответствующие показатели составили, соответственно, 10,6% и 9,2% ($p=0,02$). Лечение прасугрелом позволило существенно приблизить показатели частоты неблагоприятных исходов заболевания среди больных инфарктом и сахарным диабетом к частоте аналогичных показателей среди больных инфарктом миокарда без диабета. Выраженность эффекта дезагрегантной терапии прасугрелом у больных, получающих инсулин, была выше. Прасугрел способствовал относительному снижению частоты конечных точек исследования у таких больных с 37% до 26% у больных, не получающих инсулин. Частота геморрагий не зависела от типа сахарного диабета [40].

Терапия прасугрелом позволила снизить риск развития инфаркта миокарда на 18% среди больных без сахарного диабета, а у больных, имеющих сахарный диабет, — на 40% (8,2% против 13,2%; $p<0,001$). Для предотвращения 1 конечной точки исследования необходимо было пролечить 13 больных сахарным диабетом на инсулине и 26 больных, не получающих инсулин. Следует также учитывать, что дозировки клопидогрела (600/150) в исследовании TRITON TIMI-38 были выше, чем в более ранних исследованиях. В целом, у больных сахарным диабетом прасугрел превосходил клопидогрел по влиянию на исходы заболевания, что находило обоснование в результатах лабораторной оценки терапии [40].

Заключение

Исследования прасугрела показали, что он вызывает более быстрое снижение повышенной агрегации тромбоцитов, при этом процент больных со сниженной реакцией на дезагрегант оказался меньше, чем в случае клопидогрела. Степень ингибирования тромбоцитов после приема прасугрела была более выражена, что сопровождалось ростом кровотечений, особенно среди пожилых и больных с малой массой тела. От данного препарата можно ожидать более выраженного влияния на снижение частоты проявлений ишемии в различных сосудистых бассейнах. В то же время, необходима большая настороженность в отношении возможных кровотечений, возникающих на фоне избыточного подавления дезагрегантом функции тромбоцитов. Применение прасугрела, вероятно, особенно показано у коронарных больных, страдающих сахарным диабетом, при проведении ангиопластики, а также у больных, имеющих генетические варианты, которые изменяют

картину метаболизма клопидогрела. Ближайшие годы покажут, насколько способен прасугрел потеснить лидера дезагрегантов последних лет клопидогрел и на-

сколько серьёзной окажется конкуренция этому препарату со стороны его преследователей — тикагрелора и других.

Литература

- Wang Shah., Bhatt D.L., Topol E.J. Aspirin and clopidogrel resistance: an emerging clinical entity. *Eur Heart J* 2006;27:647-654.
- Spertus J.A., Kettelkamp R., Decker C. et al. Prevalence, Predictors, and Outcomes of Premature Discontinuation of Thienopyridine Therapy After Drug-Eluting Stent Placement. Results From the Premier Registry. *Circulation* 2006;113(24):2803-2809.
- Moukharbel G.V., Signorovitch J.E., Pfeffer M.A. et al. Gastrointestinal bleeding in high risk survivors of myocardial infarction: the VALIANT Trial. *Eur Heart J* 2009;30:2226-2232.
- Collet J.P., Hulot J.S., Pena A. et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients, treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*, 2009, V 373, 309-317.
- Simon T, Verstuyft C, Mary-Crause M, Quteinch L, Drouet E, Meneveau N, Steg PG, Ferriers J, Danchin N, Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009;360:363-375.
- Mega J.L., Close S.L., Wiwiot S.D. et al. Cytochrome P-450 polymorphism and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009;360:354-362.
- Sugidachi A., Asai F., Yoneda K. et al. Antiplatelet action of R-99224, an active metabolite of a novel thienopyridine-type Gi-linked P2T antagonist, CS-747. *British J of Pharmacology* 2001; 132: 47-54.
- Brandt J.T., Close S.L., Iturria S.J. et al. Common polymorphism of CYP 2C19 and CYP2C29 affect the pharmacokinetics of and pharmacodynamic response to clopidogrel but not to prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;5(12):2429-2436.
- Matsushima N., Jakubowski J.A., Asai F. et al. Platelet inhibitory activity and pharmacokinetic of prasugrel (CS-747) a novel thienopyridine P2Y12 inhibitor: a multiple-dose study in healthy subjects. *Platelets* 2006, 17(4): 218-226.
- 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 to clopidogrel in aspirin treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 1166-1173.
- Weerakkody G.J., Jakubowski J.A., Brandt J.T. et al. Greater inhibition of platelet aggregation and reduced response variability with prasugrel versus clopidogrel: an integrated analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2007;12(3):205-12.
- Payne C.D., Grace Y., Small D.S. et al. Increased Active Metabolite Formation Explains the Greater Platelet Inhibition With Prasugrel Compared to High Dose Clopidogrel. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;50(5):555-562.
- Niitsuy., Jakubowski J.A., Sigudashi A. et al. Pharmacology of CS747 (prasugrel, LY640315), a novel, potent antiplatelet agent within vivo P2Y12 receptor antagonist activity. *Semin Thromb Haemostasis* 2005;31:184-194.
- Wiwiot S.D., Braunvald E., McCabe C.H. et al, for the TRITON –TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2007;359(20):2001-2015.
- Wiwiot S.D., Antman E.M., Winters K.J. et al, for JUMBO-TIMI 26 Investigators Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005;111(1):3366-3373.
- Wiwiot 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.
- Jakubowski J.A., Mastushima N., Asai F. et al. A multiple dose study of prasugrel (CS-747), a novel thienopyridine P2Y12 inhibitor, compared with clopidogrel in healthy humans. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(4):421-430.
- 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(1):21-31.
- Antman E.M., Wiwiot S.D., Murphy S. et al. Early and Late Benefits of Prasugrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A TRITON –TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) Analysis. *JACC* 2008;51(21):2028-2033.
- Pride Y.B., Wiwiot S.D., Buros J.L. et al, TIMI Study Group. Effect of prasugrel versus clopidogrel on outcomes among patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention without stent implantation: a Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel (TRITON) – Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 38 substudy. *Am Heart J* 2009;158(3):21-26.
- Serebruany V.L. Platelet inhibition with prasugrel and cancer risk: potential causes and implications. *Am J Med* 2009;122(5):407-8.
- Bhatt D. Prasugrel in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2009;361(10):940-942.
- Weerakkody G., Jakubowski J.A., Brandt J.T. et al. Comparison of speed of onset of platelet inhibition after loading doses of clopidogrel versus prasugrel in healthy volunteers and correlation with responder status. *Am J Cardiol* 2007;100(2):331-336.
- Serebruany V.L., Midei M.G., Meilman H. et al. Platelet inhibition with prasugrel (CS-747) compared with clopidogrel in patients undergoing coronary stenting: the subset from the JUMBO study. *Postgrad Med J* 2006;82(3):404-410.
- Michelson A.D., Frelinger A.L., Braunwald E. et al, for the TRITON- TIMI 38 Investigators. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. Clopidogrel in the TRITON- TIMI 38 trial. *Eur Heart J* 2009;30:1753- 1763.
- Wiwiot 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(25):2923-2932.
- Rehme J.L., Eckstein J.A., Farid N.A. et al. Interactions of two major metabolites of prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent with cytochrome P450. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 600-607.
- Montalescot G., Sideris G., Cohen R. et al. Prasugrel compared with high dose clopidogrel in acute coronary syndrom. The randomized, double blind ACAPULCO study. *Thromb Haemostas* 2010;103(1):210-223.
- Harker L.A., Boissel J.P., Pilgrim A.J., Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf* 1999;21(4):325-35.
- Ruland S. Safety of clopidogrel and aspirin for stroke prevention: implications of the CHARISMA trial. *Drug Saf* 2008;31(6):449-58.
- Ho M.P., Peterson E.D., Wang L. et al. Incidence of Death and Acute Myocardial Infarction Associated With Stopping Clopidogrel After Acute Coronary Syndrome. *JAMA* 2008; 299(5):532-539.
- McFadden E.P., Stabile E., Regar E. et al. Late thrombosis in Drug-Eluting Coronary Stents discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-1521.
- Schulz S., Schuster T., Mehili J. et al. Stent thrombosis after drug-eluting stent implantation: incidence, timing, and relation to discontinuation of clopidogrel therapy over a 4-year period. *Eur Heart J* 2009;30(32):2714-2721.
- Grines C.L., Bonow R.O., Casey D.E. Jr. et al. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents: A Science Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813-818.
- Serebruany V.L., Midei M.G., Melman H. et al. Rebound platelet activation after termination of prasugrel and aspirin therapy due to confirmed non-compliance in patient enrolled in the JUMBO Trial. *Intern J Clin Practice* 2008;60(7):863-866.
- Sibbing D., Stegger J., Braun S. et al. A Double-Blind, Randomized Study on Prevention and Existence of a Rebound Phenomenon of Platelets After Cessation of Clopidogrel Treatment. *JACC* 2010;55(6):558-565.
- Angiolillo D.J., Bernardo E., Sabate M. et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *JACC* 2007;50(19):1541-1547.
- Erlinge D., Varenhorst C., Braun O.O. et al. Patients With Poor Responsiveness to thienopyridine treatment or With Diabetes Have Lower Levels of Circulating Active Metabolite, but Their Platelets Respond Normally to Active Metabolite Added Ex Vivo. *JACC* 2008;52(24): 1968-1977.
- Chin C.T., Roe M.T., Fox K.A. et al. Study design and rationale of a comparison of prasugrel and clopidogrel in medically managed patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the Targeted platelet Inhibition to Clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Am Heart J* 2010;160(1):16-22.e1.
- Wiwiot S.D., Braunwald E., Angiolillo D.J. et al, for the TRITON-TIMI38 Investigators. Greater Clinical Benefit of More Intensive Oral Antiplatelet Therapy With Prasugrel in Patients With Diabetes Mellitus in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel – Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-1636.

Поступила 25.09.2010
Принята в печать 09.11.2010

О РОЛИ СОВРЕМЕННОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ АТЕРОТРОМБОЗА: МЕСТО КЛОПИДОГРЕЛА И ЕГО ДЖЕНЕРИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

О.В. Гайсёнок*

Объединенная больница с поликлиникой Управления Делами Президента Российской Федерации.
119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

О роли современной антитромбоцитарной терапии в профилактике атеротромбоза: место клопидогрела и его дженерических препаратов

О.В. Гайсёнок*

Объединенная больница с поликлиникой Управления Делами Президента Российской Федерации. 119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

Обсуждаются актуальные вопросы профилактики атеротромбоза и оптимизации лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями при использовании антитромбоцитарной терапии. Отражена роль клопидогрела как современного антиагрегантного препарата, особенно в аспекте проблемы резистентности к аспирину. Представлена хронология появления дженерических препаратов клопидогрела и перспективы их использования.

Ключевые слова: атеротромбоз, антитромбоцитарная терапия, клопидогрел, дженерические препараты.

РФК 2011;7(1):89-93

The role of modern antiplatelet therapy in prevention of atherothrombosis: the importance of clopidogrel and its generic drugs

O.V. Gaisenok*

Joint Hospital and Polyclinic, Department of Affairs of the President of Russian Federation. Michurinskiy prosp. 6, Moscow 119285, Russia

Current issues of atherothrombosis prevention and treatment optimization with antiplatelet therapy in patients with cardiovascular diseases are discussed. Role of clopidogrel in contemporary antiplatelet therapy is focused on, especially in the aspect of the problem of aspirin resistance. Chronology of the clopidogrel generics appearance and prospects of their use is presented.

Key words: atherothrombosis, antiplatelet therapy, clopidogrel, generics.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(1):89-93

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ovg.07@bk.ru

Введение

Лидирующее место сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в общей структуре смертности во всем мире заставляет уделять огромное внимание внедрению профилактических мер и оптимизации медицинской помощи пациентам с ССЗ. По обобщенным данным ряда статистических исследований в России, смертность от ССЗ составляет более 1,2 млн человек ежегодно [1].

Как известно, в прогрессировании и обострении ишемической болезни сердца (ИБС) большую роль играет не только развитие атеросклеротического процесса в сосудистой стенке, но и нарушение реологических свойств крови, проявляющихся гипервязкостью, а также изменение функции эндотелия. В рамках синдрома гипервязкости повышается вероятность развития тромбообразования. Примерно у одной трети больных, умерших внезапно от коронарной патологии, не находят разрывов в атеросклеротических бляшках, а обнаруживают лишь поверхностные эрозии в плотных фиброзных бляшках, стенозирующих просвет коронарных артерий [2]. В этих случаях роль системных тромбогенных факторов, а также гиперкоагуляции и собственно гиперагрегации тромбоцитов представляется особенно важ-

ной. Конечный этап агрегации тромбоцитов и собственно формирования тромба одинаков при всех возможных путях стимуляции тромбоцитов (как при циклооксигеназном пути вследствие активизации тромбоксана A_2 — мощного индуктора агрегации тромбоцитов, так и при АДФ-индуцированном пути). Агрегация тромбоцитов завершается путем формирования мостиков между адгезивными белками (фибриноген, фактор фон Виллебранда) и активированными рецепторами IIb/IIIa тромбоцитов [3].

Профилактика атеротромбоза

Основными направлениями в профилактике развития атеротромбоза являются агрессивная гиполипидемическая терапия (ведущее место в которой отводится статинам) и адекватная антиагрегантная терапия (одним из основных представителей которой после ацетилсалициловой кислоты является клопидогрел).

Антиагреганты могут быть классифицированы в соответствии с их механизмом действия, как представлено в табл. 1.

Возможности применения клопидогрела

С целью профилактики атеротромбоза и его осложнений стали особенно широко применять антиагреганты, влияющие на образование тромбоксана A_2 (аспирин) и блокирующие АДФ-рецепторы тромбоцитов (тиенопиридины). В последние годы большое внимание при

Сведения об авторе:

Гайсёнок Олег Владимирович — врач-кардиолог

Объединенной больницы с поликлиникой Управления Делами Президента РФ

Таблица 1. Классификация антиагрегантов по механизму действия

Антиагрегант	Механизм действия
1. Ацетилсалициловая кислота (аспирин)	Блокирует циклооксигеназу, предотвращая образование тромбоксана A_2
2. Дипиридамол	Блокирует фосфодиэстеразу, увеличивает концентрацию циклических нуклеотидов и влияет на концентрацию АДФ, тромбина, арахидоновой кислоты
3. Тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел)	Необратимо ингибируют АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, блокируя аденозиновые рецепторы тромбоцитов
4. Антагонисты рецепторов $GP IIb/IIIa$	Предотвращают образование межтромбоцитарных фибриногеновых мостиков

исследовании проблем атеротромбоза уделяется вопросу резистентности больных к антиагрегантам, в частности к аспирину (неспособность аспирина угнетать синтез тромбоксана A_2 и подавлять агрегацию тромбоцитов). По данным разных авторов, частота выявления резистентности к аспирину у пациентов может колебаться в широких пределах от 2 до 60% [4–9].

Одним из простых и надежных тестов контроля за этим состоянием, на который в будущем можно возлагать большие надежды, является исследование агрегации-деагрегации тромбоцитов. Однако в настоящее время этот тест не рекомендован для широкого применения в популяции, согласно существующим стандартам и рекомендациям, в связи с тем, что данные методики не имеют общей стандартизации. Но если вспомнить о прогрессе, установившемся в контроле за терапией антикоагулянтами после стандартизации одного из основных показателей (протромбина) и появления его международного нормализационного отношения (МНО), то на дальнейший прогресс за контролем в терапии антиагрегантами тоже можно возлагать большие надежды.

Таким образом, основной альтернативой в случае непереносимости или резистентности к аспирину является клопидогрел.

Клопидогрел (INN – Clopidogrel, код АТХ – B01AC04) – современный антиагрегант, который селективно и необратимо блокирует связывание АДФ с рецепторами тромбоцитов, подавляет их активацию, уменьшает количество функционирующих АДФ-рецепторов (без их повреждения), препятствует сорбции фибриногена и ингибирует агрегацию тромбоцитов. Ингибирование агрегации регистрируется спустя 2 ч при приеме начальной дозы 300 мг. Максимальный эффект (60% подавления агрегации) наблюдается через 4–7 дней постоянного приема в дозе 75 мг/сут. Антиагрегантный эффект сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7–10 дней). Поэтому при наличии атеросклеротического поражения сосуда он препятствует развитию атеротромбоза независимо от характера сосудистого процесса (при цереброваскулярных, кардиоваскулярных или периферических поражениях сосудов).

В международном исследовании CAPRIE, проведенном в 384 клинических центрах 16 стран, сравнивали влияние терапии аспирином в дозе 325 мг/сутки и клопидогрелом 75 мг/сут на прогноз у 19 185 больных, недавно перенесших ишемический инсульт или инфаркт миокарда (ИМ), а также у пациентов с синдромом перемежающейся хромоты. Результаты исследования CAPRIE показали, что лечение 1000 больных клопидогрелом в течение 1 года позволяет предотвратить 24 сердечно-сосудистых осложнения, а терапия аспирином – 19. При лечении клопидогрелом в сравнении с аспирином относительный суммарный риск ишемического инсульта, ИМ и сосудистой смерти снижается на 8,7% [10].

В 2006 г. в США Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA), основываясь на результатах исследований COMMIT и CLARITY (50 тыс пациентов), одобрило использование клопидогрела (совместно с аспирином) в лечении пациентов с острым ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ, которым не планируется выполнение ангиопластики. Таким образом, комбинация аспирина и клопидогрела в острой ситуации (острый коронарный синдром, острый ИМ, выполнение баллонной ангиопластики с последующим стентированием коронарных артерий) может обеспечить более высокую эффективность в предупреждении серьезных кардиоваскулярных событий, чем монотерапия аспирином. В отсутствие острых клинических ситуаций наиболее обоснованным представляется использование комбинации клопидогрела и аспирина в тех случаях, когда имеется выраженное атеросклеротическое поражение сонных и других мозговых артерий у пациентов, перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт, при сочетанном поражении артерий, а также при возникновении повторных сердечно-сосудистых событий на фоне приема аспирина [11].

Применение дженериков клопидогрела

Однако стоит заметить, что в России процент пациентов, страдающих ССЗ и строго приверженных рекомендованной медикаментозной терапии, крайне низок.

По данным Государственного Научно-Исследовательского Центра Профилактической Медицины, не более 18% женщин и 6% мужчин с АГ лечатся эффективно [12]. Если обсуждать вопрос приверженности лечению современными дорогостоящими препаратами, которым, в частности, является оригинальный препарат клопидогрела, то, безусловно, в отечественной популяции вряд ли этот процент будет выше.

Бремя международного и национального экономического кризиса подтверждает важность правильной оценки медико-экономических аспектов в реальной врачебной практике в направлении ССЗ. Эти заболевания — основная причина смертности, инвалидизации и причин нетрудоспособности населения, в связи с чем общество и государство несут колоссальные потери, в т.ч. финансовые. Как же минимизировать затраты при сохранении максимальной точности диагностики и эффективности лечения и в связи с этим оптимизировать затраты на них?

Ежегодно во всем мире на службы здравоохранения расходуется 4,1 триллиона долларов США [13], из которых 750 миллиардов тратится на глобальном рынке фармацевтических препаратов [14]. Однако 10-25% расходов на государственные закупки (включая закупки фармацевтических средств) теряется из-за коррупции [15]. Прежде чем попасть к потребителю лекарства несколько раз переходят из одних рук в другие. Из-за многочисленных звеньев в лекарственной цепи возникает множество возможностей для неэтичной практики.

Учитывая, что все оригинальные препараты стоят дорого, в большинстве развитых стран мира с целью уменьшения затрат государства и населения на лекарственное обеспечение большое внимание уделяют применению дженериков. Однако требования к экспертизе

дженериков должны оставаться на высоком уровне, чтобы в погоне за снижением стоимости лекарственного препарата не страдало его качество. В то же время, немало фармацевтических фирм добились высокого качества производства дженериков.

Несмотря на это, многие врачи назначают пациентам оригинальные препараты. Почему? В том числе из-за боязни встретиться с некачественным и недостаточно эффективным препаратом (см. табл. 2-3).

В условиях реальной клинической практики вопрос идентичности действия и взаимозаменяемости дженерических препаратов по сравнению с оригинальными встает достаточно остро как у врачей, так и у пациентов, поскольку неодинаковая эффективность и безопасность разных версий одного и того же препарата подтверждается в ряде случаев проведенными клиническими исследованиями.

У оригинального препарата клопидогрела (Плавикс, Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb, Франция) как у востребованного представителя своего класса появился ряд дженериков. К настоящему моменту количество препаратов клопидогрела, зарегистрированных в РФ, достигло уже 10 (табл. 4).

Проблема эквивалентности дженерических лекарственных средств стоит достаточно остро ввиду большого количества доступных препаратов и явного переизбытка зарегистрированных наименований. Все дженерики должны иметь доказанную биоэквивалентность, поскольку теоретически только биоэквивалентные лекарственные препараты могут обладать сходными клинической эффективностью и профилем безопасности. Однако до настоящего времени остается немало нерешенных вопросов, связанных с этой проблемой.

Несомненно, совместные усилия врачей, ученых, па-

Таблица 2. Рейтинг зарубежных производителей лекарственных средств по объему забракованной продукции за период с 01.01.2009 по 30.06.2009 [16]

№ п/п	Наименование производителя	Страна	Кол-во серий забракованных ЛС	Кол-во ТН забракованных ЛС
1.	«Здоровье», фармацевтическая компания ООО	Украина	12	2
2.	Новартис Фарма АГ, произведено Р.П.Шерер ГмБХ и Ко.КГ, упаковано ЗАО «Скопинский фармацевтический завод»	Германия	7	1
3.	Сагмел Инк	США	5	4
4.	Варшавский фармацевтический завод Польфа АО	Польша	5	1
5.	Шрея Лайф Сайенсиз Pvt.Лтд	Индия	4	3
6.	Сишуи Ксирканг Фармасьютикал Ко.Лтд	Китай	4	2
7.	Лаборатория Роза-Фитофарма	Франция	4	1
8.	Белмедпрепараты РУП	Республика Беларусь	2	2
9.	Борисовский завод медпрепаратов РУП	Республика Беларусь	2	2
10.	Ипка Лабораториз Лимитед	Индия	2	2
11.	Фармак ОАО	Украина	2	2

ЛС — лекарственное средство; ТН — торговое наименование

Таблица 3. Рейтинг отечественных производителей лекарственных средств по объему забракованной продукции за период с 01.01.2009 по 30.06.2009 [16]

№ п/п	Наименование производителя	Кол-во серий забракованных ЛС	Кол-во ТН забракованных ЛС
1.	Сотекс ФармФирма ЗАО	100	3
2.	Флора Кавказа ОАО	10	4
3.	Новосибхимфарм ОАО	9	4
4.	Государственный завод медицинских препаратов ГУП, дочернее предприятие ГУП «ГосНИИОХТ»	9	1
5.	Йодные технологии и маркетинг ООО	9	1
6.	Вифитех ЗАО	6	5
7.	Дальхимфарм ОАО	5	5
8.	Татхимфармпрепараты ОАО	5	5
9.	Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко ФГУП	4	4
10.	Ростовская фармфабрика ЗАО	4	4
11.	Ярославская фармфабрика ЗАО	4	1

ЛС — лекарственное средство; ТН — торговое наименование

Таблица 4. Хронология появления дженериков клопидогрела

Дата регистрации	Торговое название	Производитель
05.08.2005	Зилт	КРКА-РУС ООО (Россия)
14.03.2008	Агрегаль	Оболенское фармацевтическое предприятие ЗАО (Россия)
02.09.2008	Лопирел	Actavis Group Hf (Исландия)
02.09.2008	Листаб 75	Replekpharm AD (Румыния)
30.10.2008	Трокен	Laboratorios Bago S.A. (Аргентина)
16.02.2009	Эгитромб	Эгис Фармацевтический завод ОАО (Венгрия)
19.06.2009	Клопидогрел	Канонфарма продакшн ЗАО (Россия)
17.07.2009	Плагрил	Dr.Reddy's Laboratories Ltd (Индия)
07.09.2009	Детромб	Vizag Pharmaceuticals (P) Ltd. (Индия)

циентов, регуляторных органов должны быть направлены на создание таких требований к регистрации, внедрению и мониторингу дженерических лекарственных средств, которые будут обеспечивать уверенность в качестве, безопасности и терапевтической эквивалентности дженериков.

Заключение

Залогом успешной терапии является приверженность пациента фармакотерапии. Для большинства населения мира, включая Россию, большую роль в приверженности назначенному лечению играет цена лекарственного средства. Однако доступная цена должна сочетаться с высоким качеством препарата. Для фармацевтического рынка России и стран СНГ, где около 80% всех лекарств — воспроизведенные ле-

карственные средства, проблема качества весьма насущна. При этом крайне важно, чтобы дженерическое лекарственное средство было произведено по стандартам GMP (Good Manufacturing Practice), а эффективность и безопасность его были подтверждены в клинических исследованиях, в т.ч. по биоэквивалентности оригинального и дженерического препаратов. Немаловажным фактором является регистрация данного препарата в США и странах Евросоюза, где контролируемые организации и регуляторы рынка строго следят за этим (что можно проверить на сайтах FDA и EMEA). Доступная цена и высокое качество — основные достоинства дженерических препаратов, которые позволят оптимизировать профилактику сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература

- Oshchepkova E.V. Five-year results of implementation of the federal target program Prevention and Treatment of Arterial Hypertension in Russian Federation (2002-2006). *Ter Arkh.* 2007;79(9):25-30. Russian (Ощепкова Е.В. Пятилетние итоги реализации федеральной целевой программы "Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации" (2002–2006 гг.). *Тер архив* 2007; 9: 25–30).
- Burke A.P., Farb A., Tang A.L. et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid score. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden cardiac death. *Circulation* 1996; 93(7): 1354-1363.
- Mamontova N.V., Kirichuk V.F. Blood rheology and their abnormalities in patients with coronary heart disease (literature review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2007; 3(1): 16-24. Russian (Мамонтова Н.В., Киричук В.Ф. Реологические свойства крови и их нарушения у больных ишемической болезнью сердца (обзор литературы). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2007; 3(1): 16-24).
- Mueller M.R., Salat A., Stangl P. et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997; 78(3): 1003–7.
- Eikelboom J.W., Hirsh J., Weitz J.I. et al. Aspirin resistance and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk of cardiovascular outcomes. *Circulation* 2002; 105(14): 1650–5.
- Bhatt D.L., Topol E.J. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nature Reviews* 2003; 2(1): 15–28.
- Gum P.A., Kottke-Marchant K., Welsh P.A. et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(6): 961–5.
- Ushkalova E.A. Aspirin resistance: mechanisms of development, methods of detection and clinical significance. *Farmateka* 2006; 13: 35–41. Russian (Ушкалова Е.А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение. *Фарматека* 2006; 13: 35–41).
- Ainetdinova D.H., Udovichenko A.E., Sulimov V.A. Antiplatelet therapy resistance in patients with acute coronary syndrome with ST-segment elevation. *Rational Pharmacother Card* 2008;2:23-29. Russian (Айнетдинова Д.Х., Удовиченко А.Е., Сулимов В.А. Резистентность к антиромбоцитарным препаратам у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *РФК* 2008;2:23-29).
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348 (9038): 1329 - 39.
- Baryshnikova G.A. Role of Clopidogrel in the treatment and prevention of cardiovascular diseases. *Consilium Medicum* 2009; 11(10): 130-137. Russian (Барышникова Г.А. Роль клопидогрела в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum* 2009; 11(10): 130-137).
- Shalnova S.A., Deev A.D., Vikhrova O.V. et al. The prevalence of hypertension in Russia: the awareness, treatment, control. *Profilaktika zabozevaniy i ukreplenie zdorovya* 2001; 2: 3-7. Russian (Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирова О.В. и др. Распространенность АГ в России: информированность, лечение, контроль. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья* 2001; 2: 3-7).
- Spending on health: a global overview. *WHO Fact Sheet* 2007; 319. Available on <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs319.pdf>
- IMS Health lowers 2009 global pharmaceutical market forecast to 2.5–3.5 percent growth. *IMS Press Releases*. Available on <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth/menuitem.a46c6d4df3db4b3d88f611019418c22a/?vgnextoid=1e61fa8adbec0210VgnVCM100000ed152ca2RCRD.htm>
- Kenneth K, editor. *Handbook for curbing corruption in public procurement*. Berlin: Transparency International; 2006.
- Report of the Regional Centre for Monitoring Drug Safety in the Northwestern Federal District and the city of St. Petersburg. Rating domestic and foreign leaders among the pharmaceutical manufacturers in terms of poor-quality products according to the Federal Service for Supervision of Health and Social Development in the first half of 2009. Available on: http://labclinpharm.ru/rating_mp.html. Russian (Отчет Регионального Центра мониторинга безопасности лекарственных средств в Северо-Западном федеральном округе РФ и городе Санкт-Петербурге. Рейтинг отечественных и зарубежных лидеров среди фармацевтических производителей по объемам недоброкачественной продукции по данным Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития за первое полугодие 2009 года. Доступно на: http://labclinpharm.ru/rating_mp.html).

Поступила 06.08.2010

Принята в печать 23.11.2010

СРОК НАЧАЛА ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ БЕТА-БЛОКАТОРАМИ И ЭФФЕКТ НА ИСХОД ОПЕРАЦИИ НА СОСУДАХ

W.-J. Flu¹, J.-P. van Kuijk¹, M. Chonchol², T.A. Winkel³, H.J.M. Verhagen³, J.J. Bax⁴, D. Poldermans^{3*}

¹ Отделение анестезии, Медицинский центр Эразмус, Роттердам, Нидерланды. Department of Anesthesia, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

² Отдел заболеваний почек и гипертонии, Университет Колорадо, Денверский медицинский центр, Аврора, штат Колорадо. Division of Renal Diseases and Hypertension, University of Colorado Denver Health Sciences Centre, Aurora, Colorado

³ Отделение сосудистой хирургии, Медицинский Центр Эразмуса, Роттердам, Нидерланды. Department of Vascular Surgery, Erasmus Medical Center, Gravendijkwal 230, 3015 CE, Rotterdam, the Netherlands

⁴ Отделение кардиологии, Медицинский центр Лейденского университета, Лейден, Нидерланды. Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

Перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения American College of Cardiology и под контролем экспертов ВНОК. Статья W.-J. Flu, J.-P. van Kuijk, M. Chonchol, T.A. Winkel, H.J.M. Verhagen, J.J. Bax, D. Poldermans Timing of Pre-Operative Beta-Blocker Treatment in Vascular Surgery Patients: Influence on Post-Operative Outcome впервые опубликована в J. Am. Coll. Cardiol. 2010;56:1922-1929. © 2010 by the American College of Cardiology Foundation

Срок начала предоперационной терапии бета-блокаторами и эффект на исход операции на сосудах

W.-J. Flu¹, J.-P. van Kuijk¹, M. Chonchol², T.A. Winkel³, H.J.M. Verhagen³, J.J. Bax⁴, D. Poldermans^{3*}

¹ Отделение анестезии, Медицинский центр Эразмус, Роттердам, Нидерланды. Department of Anesthesia, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

² Отдел заболеваний почек и гипертонии, Университет Колорадо, Денверский медицинский центр, Аврора, штат Колорадо. Division of Renal Diseases and Hypertension, University of Colorado Denver Health Sciences Centre, Aurora, Colorado

³ Отделение сосудистой хирургии, Медицинский Центр Эразмуса, Роттердам, Нидерланды. Department of Vascular Surgery, Erasmus Medical Center, Gravendijkwal 230, 3015 CE, Rotterdam, the Netherlands

⁴ Отделение кардиологии, Медицинский центр Лейденского университета, Лейден, Нидерланды. Department of Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands

Введение. В соответствии с мнением экспертов, рекомендуется начинать терапию β-блокаторами в сроки от нескольких дней до нескольких недель до операции.

Цель. Оценить влияние срока начала терапии β-блокаторами перед операцией на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧ-СРБ) 1) в предоперационном периоде и 2) на послеоперационный исход.

Материал и методы. У 940 больных, которым проведены операции на сосудах, учитывалось время начала терапии β-блокаторами (0-1 нед, от >1 до 4 нед и >4 нед перед операцией) и определялись ЧСС и уровень вЧ-СРБ перед операцией. До и после операции проводилось рутинное измерение уровня Т-тропонина и регистрировались электрокардиограммы. Конечными точками исследования были сердечные события в течение 30 дней (объединенная частота инфаркта миокарда и летальности от сердечных причин) и отдаленная летальность. Взаимосвязь между сроком начала лечения β-блокаторами и исходом оценивалась с помощью многофакторного регрессионного анализа с учетом факторов сердечного риска.

Результаты. Лечение β-блокатором за 0-1 нед до операции начинали у 158 (17%) больных, от 1 до 4 нед — у 393 (42%) больных и от 4 нед — у 389 (41%) больных. Медиана ЧСС в день операции у больных этих подгрупп составляла, соответственно, 74 (±17), 70 (±16) и 66 (±15) уд/мин (p<0,001 при сравнении групп больных с продолжительностью лечения более и менее 1 нед до операции). Уровень вЧ-СРБ, соответственно, был 4,9 (±7,5), 4,1 (±6,0) и 4,5 (±6,3) мг/л (p=0,782). Лечение, начатое за >1 до 4 нед и >4 нед до операции ассоциировалось с меньшей частотой сердечных событий в течение 30 дней после операции [отношение шансов (ОШ) 0,46; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,27-0,76; ОШ 0,48; 95% ДИ 0,29-0,79] и более низкой летальностью при отдаленном наблюдении [относительный риск (ОР) 0,52, 95% ДИ 0,21-0,67 и ОР 0,50, 95% ДИ 0,25-0,71], чем лечение, начатое в срок <1 нед перед операцией.

Заключение. Результаты исследования указывают, что лечение β-блокаторами, начатое в срок >1 нед перед операцией, связано с более низкой предоперационной ЧСС и улучшением исходов по сравнению с лечением, начатым в срок <1 нед перед операцией. Однако снижение медианы концентрации вЧ-СРБ у больных, получавших лечение β-блокатором >1 нед, в сравнении с больными, у которых лечение было начато в срок от 0 до 1 нед до операции, не наблюдалось.

Ключевые слова: лечение β-блокаторами, прогноз, сосудистая хирургия.

РФК 2011;7(1):94-102

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): d.poldermans@erasmusmc.nl

Перевод: Чипигина Н.С.

Бета-блокаторы — признанные препараты для лечения артериальной гипертензии [1], сердечной недостаточности [2] и ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. В клинической практике, не связанной с хирургическим лечением, β -блокаторы широко применяются для профилактики и лечения ИБС и сердечной недостаточности, которые являются важными причинами сердечно-сосудистых осложнений при хирургических вмешательствах. В течение ряда лет проводились observational и рандомизированные контролируемые исследования для оценки влияния лечения β -блокаторами в периоперационном периоде при некардиологических операциях [4–15]. В большинстве таких исследований отмечался кардиопротективный эффект β -блокаторов.

Предполагаемые механизмы кардиопротективного эффекта β -блокаторов включают контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижение систолического артериального давления и силы сокращения желудочков, а также антиаритмическое действие. Для отдаленных результатов имеют значение снижение β -блокаторами механической нагрузки на атеросклеротические бляшки в коронарных артериях и профилактика разрыва бляшек [16]. У больных, получающих β -блокаторы, наблюдается тенденция к более низкому уровню C-реактивного белка (СРБ) в плазме. Предполагается, что противовоспалительные свойства β -блокаторов стабилизируют бляшки в коронарных артериях [17–19]. Известно также, что, ингибируя симпатическую нервную систему и активацию гормонов (натрийуретических пептидов А и В и норадреналина), β -блокаторы уменьшают ремоделирование сердца у больных с нарушением функции левого желудочка, часто встречающейся в популяции больных, подвергающихся операциям на сердце и сосудах [20–22]. Однако с лечением β -блокаторами могут быть связаны и такие побочные эффекты, как брадикардия, артериальная гипотензия и инсульт. Факторы, которые могут влиять на эффективность терапии β -блокаторами и частоту побочных эффектов, включают различия в протоколе лечения, например, применение разных типов β -блокаторов, различных их доз и различные сроки начала лечения перед операцией. Вместе с тем, до настоящего времени влияние продолжительности лечения β -блокаторами перед операцией на сердечно-сосудистые исходы в когорте больных, подвергающихся операциям на сосудах, не оценивалось. В настоящем исследовании оценивали влияние времени начала лечения β -блокаторами на предоперационную частоту ритма сердца, предоперационный уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧ-СРБ) и послеоперационные исходы у больных, перенесших операции на сосудах.

Методы

Популяция больных, включенных в исследование.

В исследование были включены 940 пациентов, которые перед открытой или эндоскопической операцией на сосудах (артериях нижних конечностей, сонной артерии) или пластикой брюшного отдела аорты получали β -блокаторы. Открытая пластика аневризмы аорты или реваскуляризация нижней конечности сопряжены с высоким сердечным риском, а операции на сонной артерии и эндоваскулярные хирургические вмешательства — с умеренным сердечным риском [23]. В исследование не включались больные, которым проводились неотложные операции; больные, которых лечили β -блокаторами в предшествующих рандомизированных контролируемых исследованиях, и больные с ЧСС <50 уд/мин в предоперационном периоде. Исследование было проведено в Медицинском центре Эразмуса в Роттердаме (Нидерланды) в период с 2002 по 2008 гг. Исследование проводилось с информированного согласия больных и было одобрено этическим комитетом больницы.

Исходная характеристика больных. У всех больных перед операцией были получены подробные анамнестические данные. Клинические данные включали возраст, пол, наличие ИБС (перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), реваскуляризация коронарных артерий или патологические зубцы Q на ЭКГ до операции), сердечной недостаточности (симптомы в соответствии с функциональной классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) или госпитализация в связи с декомпенсированной сердечной недостаточностью в прошлом) и цереброваскулярной болезни (перенесенный ишемический или геморрагический инсульт). Кроме того, регистрировались нарушение функции почек (креатинин сыворотки >2,0 мг%), сахарный диабет (глюкоза крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л или потребность в приеме антидиабетических препаратов), артериальная гипертензия (артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт.ст. у больных без сахарного диабета и $\geq 130/80$ мм рт.ст. у больных сахарным диабетом или потребность в приеме антигипертензивных препаратов), гиперхолестеринемия (холестерин липопротеинов низкой плотности >3,5 ммоль/л или потребность в приеме гиполипидемических препаратов), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [в соответствии с классификацией GOLD (Global Initiative on Obstructive Lung Diseases)], а также курение. За 1 день до операции нефелометрически определяли уровень вЧ-СРБ в периферической крови [анализатор Beckman-Immagine (Beckman-Coulter, Fullerton, California)].

Лекарственная терапия. Регистрировалось исходное применение больными β -блокаторов, статинов, аспирина, клопидогрела, пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — ингибиторов ангиотензин-превращающего

фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов ренина, антагонистов альдостерона) и диуретиков. У тех больных, которые ранее принимали β -блокаторы, лечение ими продолжали; больным, которые ранее не принимали β -блокаторы, они назначались перед операцией. В соответствии со сроком начала предоперационного лечения β -блокаторами были выделены подгруппы больных, получавших эти средства от 0 до 1 нед, от 1 до 4 нед и более 4 нед перед операцией. Все больные повторно обращались в клинику через 1 нед; при этом визите в случае необходимости проводилась коррекция дозы β -блокатора с учетом переносимости для поддержания ЧСС от 60 до 70 уд/мин [24]. Это требование протокола не соблюдалось у больных, которым β -блокаторы назначали в срок <1 нед перед операцией.

Изучаемые исходы. Главными конечными точками исследования были сердечно-сосудистые события, возникшие в течение 30 дней после операции, и летальность в отдаленном периоде. Сердечно-сосудистые события включали повреждение миокарда (ишемию или ИМ), инсульт и летальные исходы в период до 30 дней после операции. У всех больных многократно регистрировали ЭКГ и определяли уровни Т-тропонина перед операцией, а также в 1, 3 и 7 дни после нее и перед выпиской. Ишемию миокарда диагностировали у больных с исходно нормальным уровнем Т-тропонина в предоперационном периоде при повышении его уровня ($>0,03$ нг/мл) после операции. Повышение уровня Т-тропонина в сочетании с изменениями на ЭКГ (новые изменения ST-T и патологический зубец Q) у больных со стенокардией или без нее расценивали как ИМ [25]. Больных, у которых уровень Т-тропонина был повышенным до операции, в исследование не включали. Отдаленную летальность оценивали по данным муниципального регистра гражданского состояния. Средняя продолжительность наблюдения составила $2,2 \pm 1,8$ года. Вторичными конечными точками исследования были ЧСС (уд/мин) в предоперационном периоде и уровень вч-СРБ (мг/л). Кровь на исследование вч-СРБ обычно брали за 1 день до операции. Оптимальная специфичность и чувствительность вч-СРБ для предсказания послеоперационного исхода была рассчитана с использованием метода ROC-анализа (receiver-operating characteristic curve analysis) с пороговым уровнем вч-СРБ $\geq 6,5$ мг/л.

Статистический анализ. Бинарные данные представлены абсолютными числами или процентами; для сравнения категориальных данных использовали тест хи-квадрат. Количественные переменные (возраст) представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$); сравнение проводилось с применением дисперсионного анализа. ЧСС и уровень вч-СРБ представлены в виде медианы $\pm$ интерквартильный размах; сравнение проводилось с применением U теста Манна-Уитни. Связь между лечением β -блокаторами и пе-

риоперационным повреждением миокарда оценивали с помощью логистического регрессионного анализа. Кроме того, связь между лечением β -блокаторами и результатами отдаленного наблюдения оценивали с помощью регрессионного анализа Кокса. Многофакторный анализ был стандартизован с учетом демографических показателей (возраст и пол), сердечно-сосудистых факторов риска (ИБС, цереброваскулярная болезнь, сердечная недостаточность, нарушение функции почек, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ХОБЛ и курение), типа операции и применявшихся лекарственных препаратов (статины, аспирин, ингибиторы РААС). Приводятся нескорректированные и скорректированные значения отношения шансов (ОШ) и рисков с 95% доверительными интервалами (ДИ). Для всех тестов достоверным считалось двустороннее значение $p < 0,05$. Все анализы проводились с использованием статистического программного обеспечения «SPSS version 15.0» (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

Результаты

Основные характеристики больных. Лечение β -блокаторами до операции получали все 940 больных, у которых проводили пластику сонных артерий по поводу стеноза ($n=215$) и брюшного отдела аорты по поводу аневризмы ($n=405$), а также реваскуляризацию артерий нижних конечностей ($n=153$). Из них 661 (70%) больной получал бисопролол, 186 (20%) — метопролола сульцинат, 49 (5%) — атенолол и 44 (5%) — другие β -блокаторы. Клинические характеристики больных, стратифицированных в группы в соответствии со сроком начала лечения β -блокаторами перед операцией, представлены в табл. 1. Большинство пациентов (77%) составляли мужчины, средний возраст был 67 ± 10 лет. У больных, которые получали лечение β -блокаторами >1 нед до операции, по сравнению с теми, кто получал такое лечение <1 нед до операции, чаще имелись ИБС, нарушения функции почек и артериальная гипертензия в анамнезе и они чаще принимали ингибиторы РААС и диуретики.

Предоперационная ЧСС, предоперационный уровень вч-СРБ и послеоперационный исход. Как показано в табл. 1, у больных, получавших β -блокаторы в течение >1 нед перед операцией, в день операции была ниже медиана ЧСС в покое по сравнению с больными, которые получали лечение β -блокаторами <1 нед ($p < 0,001$). Медианы предоперационного уровня вч-СРБ в этих группах больных достоверно не различались ($p=0,782$). Среди больных, не принимавших статины ($n=237$), медианы предоперационного уровня вч-СРБ также не имели значимых различий в аналогичных подгруппах ($p=0,786$). Однако медиана концентрации вч-СРБ была значительно ниже у больных, получавших лечение статинами >1 нед перед операцией (4,0 мг/л) по сравнению с больными, не получавшими статины (5,7 мг/л; $p=0,043$).

Таблица 1. Основные характеристики больных

Основные характеристики	Срок от начала терапии β-блокаторами до операции			p*
	0-1 нед (n=158)	>1-4 нед (n=393)	>4 нед (n=389)	
Демографические показатели				
Возраст, годы (±SD)	68(11)	67(10)	67(10)	0,929
Медиана ЧСС в день операции, уд/мин (±IQR)	74(17)	70(16)	66(15)	<0,001
Мужчины, n (%)	117(74)	310(79)	279(76)	0,437
Анамнез				
ИБС, n (%)	56(35)	142(36)	208(54)	<0,01
Сердечная недостаточность, n (%)	12(8)	36(9)	50(13)	0,090
Цереброваскулярная болезнь, n (%)	69(44)	118(30)	137(35)	0,009
Нарушение функции почек, n (%)	28(18)	55(14)	87(22)	0,010
Сахарный диабет, n (%)	48(30)	100(26)	126(33)	0,100
Артериальная гипертензия, n (%)	101(64)	236(60)	290(75)	<0,01
Гиперхолестеринемия, n (%)	79(50)	165(42)	198(51)	0,032
Курение (в период исследования), n (%)	75(58)	167(43)	157(40)	0,313
ХОБЛ, n (%)	42(27)	136(35)	134(34)	0,154
Хирургическое вмешательство				
Открытое, n (%)	91(58)	260(66)	247(63)	0,170
Реваскуляризация артерий нижних конечностей, n (%)	29(18)	92(23)	110(28)	0,153
Пластика аневризмы аорты, n (%)	29(18)	110(28)	95(24)	0,163
Пластика сонной артерии, n (%)	33(22)	58(15)	42(11)	0,973
Эндоваскулярное, n (%)	67(42)	133(34)	142(37)	0,170
Реваскуляризация артерий нижних конечностей, n (%)	16(10)	30(8)	43(11)	0,244
Пластика аневризмы аорты, n (%)	27(17)	83(21)	61(16)	0,091
Пластика сонной артерии, n (%)	24(15)	20(5)	38(10)	0,107
Эхокардиография				
Фракция выброса левого желудочка <40%, n (%)	26(17)	71(18)	84(22)	0,321
Лабораторные показатели (±IQR)				
Медиана вч-СРБ (мг/л) за 1 день до операции	4,9(7,5)	4,1(6,0)	4,5(6,3)	0,782
Лекарственная терапия				
Статины, n (%)	118(75)	289(74)	296(76)	0,271
Аспирин, n (%)	95(60)	228(58)	239(61)	0,187
Клопидогрел, n (%)	9(6)	21(5)	30(8)	0,371
Пероральные антикоагулянты, n (%)	25(16)	57(15)	71(18)	0,360
Ингибиторы РААС, n (%)	57(36)	138(35)	197(18)	<0,01
Диуретики, n (%)	40(25)	85(22)	116(30)	0,030
*значение p: при сравнении объединенной группы больных, лечившихся β-блокаторами >1 нед (от >1 до 4 нед и >4 нед) перед операцией, с группой больных, лечившихся β-блокаторами от 0 до 1 нед перед операцией; SD=стандартное отклонение; IQR=интерквартильный размах; РААС=ренин-ангиотензин-альдостероновая система; вч-СРБ=СРБ высокой чувствительности				

Влияние предоперационной ЧСС и уровня вч-СРБ на послеоперационные исходы показано на рис. 1. Частота событий в периоперационном периоде была выше у больных с концентрацией вч-СРБ>6,5 мг/л (26 событий у 139 больных, 19%) или ЧСС>70 уд/мин (45 событий у 243 больных, 19%), чем у больных, у которых была зарегистрирована нормальная ЧСС (от 60 до 70 уд/мин) при концентрации вч-СРБ≤6,5 мг/л (61 событие у 438 больных, 14%). Самая высокая частота событий в периоперационном периоде была отмечена среди больных с высокой ЧСС (>70 уд/мин) и концентрацией вч-СРБ>6,5 мг/л (30 событий у 120 больных, 25%; p<0,001). Кроме того, как концентрация вч-СРБ>6,5 мг/л (22 случая смерти у 139 больных, 16%), так и учащение ритма сердца >70 уд/мин (41 случай смерти среди 243 больных, 17%) были связаны с более высокой отда-

ленной летальностью (см. рис. 1), чем у больных с нормальной ЧСС (от 60 до 70 уд/мин) в сочетании с концентрацией вч-СРБ≤6,5 мг/л (52 летальных исхода у 438 больных, 12%). У больных с ЧСС>70 уд/мин в сочетании с уровнем вч-СРБ>6,5 мг/л наблюдалась самая высокая летальность в отдаленном периоде (27 летальных исходов среди 120 больных, 23%; p<0,001).

Начало лечения β-блокаторами и послеоперационный исход. В первые 30 дней после операции повышение уровня Т-тропонина было отмечено у 150 (16%) больных; у 114 (76%) из них наблюдалась ишемия миокарда и у 36 (24%) имел место ИМ. Как видно из табл. 2, конечная точка исследования — сердечно-сосудистые события (включая повреждение миокарда, инсульт и 30-дневную летальность) — в первые 30 дней зарегистрирована у 162 больных. В целом 30-дневные сер-

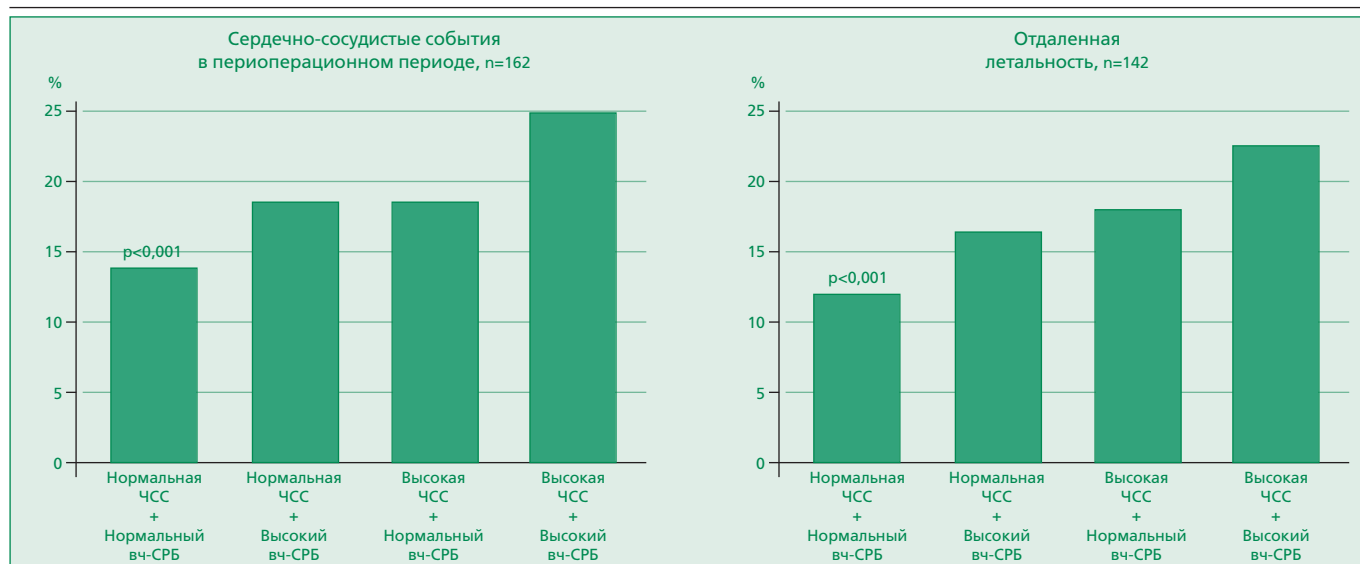


Рис. 1. Влияние предоперационной ЧСС и уровня вЧ-СРБ на послеоперационный исход
ЧСС=частота сердечных сокращений; вЧ-СРБ=СРБ высокой чувствительности

дечно-сосудистые события наблюдались у 27% (42 из 158) больных, получавших лечение β -блокаторами <1 нед перед операцией, и у 15% (120 из 782) больных, которые начали принимать β -блокаторы ранее 4 нед перед операцией или в срок от >1 до 4 нед перед операцией (табл. 3). Многофакторный анализ показал, что лечение β -блокаторами, начатое ранее 4 нед или в срок от >1 до 4 нед перед операцией было связано со снижением частоты 30-дневных сердечно-сосудистых событий: ОШ 0,46 (95% ДИ: 0,27-0,48) и 0,48 (95% ДИ: 0,29-0,79) по сравнению с лечением β -блокаторами, начатым в срок <1 нед перед операцией (табл. 3). Результаты ана-

лиза в подгруппах больных, которые перенесли операции с высоким и умеренным сердечным риском представлены в табл. 3.

В ходе долгосрочного наблюдения умерли 142 (15%) больных. Кумулятивная послеоперационная выживаемость, стратифицированная в соответствии со сроком начала лечения β -блокаторами, представлена на рис. 2 (log-rank $p<0,01$). У 47 из 142 (33%) больных, умерших за время отдаленного наблюдения, наблюдалось повреждение миокарда в периоперационном периоде. В целом, из 158 больных, получавших лечение β -блокаторами <1 нед перед операцией, умерли 30 (19%), тогда как среди 782 больных, получавших терапию β -блокаторами >1 нед перед операцией, умерли 112 (15%) (табл. 4). У 72 из 142 (51%) умерших пациентов наблюдалось повреждение миокарда в период 30-дневного наблюдения. Многофакторный анализ показал, что лечение β -блокаторами, начатое в срок >4 нед и >1 нед до 4 нед перед операцией, было связано со снижением отдаленной летальности: ОШ 0,52 (95% ДИ: 0,21-0,67) и 0,50 (95% ДИ: 0,25-0,71) по сравнению с таковой у больных, у которых лечение β -блокаторами было начато в срок <1 нед перед операцией (см. табл. 4). Результаты анализа в подгруппах больных, перенесших операции с высоким и умеренным сердечным риском, представлены в табл. 4.

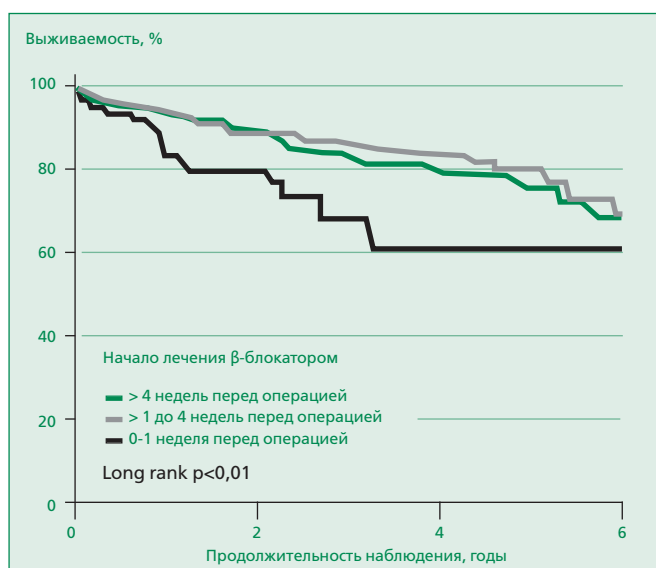


Рис. 2. Кумулятивная отдаленная летальность в соответствии со стратификацией больных по срокам начала лечения β -блокаторами перед операцией
Значение log-rank p : при сравнении групп больных, лечившихся от более 1 до 4 нед и более 4 нед, с больными, лечившимися от 0 до 1 нед перед операцией

Обсуждение

Полученные данные указывают, что лечение β -блокаторами, начатое ранее, чем за 1 нед до операции, ассоциировано с более низкой ЧСС в предоперационном периоде, чем при начале лечения β -блокаторами менее чем за 1 нед до операции. Стоит отметить, что соответствующего снижения уровней вЧ-СРБ не наблюдалось. Результаты исследования показали, что лечение β -бло-

Таблица 2. Сроки начала лечения β-блокаторами перед операцией и послеоперационные исходы

Послеоперационные исходы	Сроки начала лечения β-блокаторами перед операцией			p*
	0-1 нед (n=158)	>1-4 нед (n=393)	>4 нед (n=389)	
30-дневные исходы				
Повышение Т-тропонина	40(25)	54(14)	56(14)	0,032
Летальность	6(4)	8(2)	11(3)	0,495
Инсульт	3(19)	2(0,5)	2(0,5)	0,021
Сердечно-сосудистые события	42(27)	58(15)	62(16)	<0,001
Отдаленный исход				
Летальность	30(19)	55(14)	57(15)	0,039
Представлены значения n (%); * p: при сравнении объединенной группы больных, лечившихся β-блокаторами >1 недели (от >1 до 4 нед и >4 нед) перед операцией, с группой больных, лечившихся β-блокаторами от 0 до 1 нед перед операцией				

Таблица 3. Связь продолжительности приема β-блокаторов перед операцией и частоты 30-дневных сердечно-сосудистых событий у больных, перенесших операцию на сосудах

30-дневные сердечно-сосудистые события	n	%	Одновариантный анализ		Многовариантный анализ	
			ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
Все события	162/940					
<i>Сроки начала лечения β-блокаторами перед операцией</i>						
0-1 нед до операции	42/158	(27)	1,00		1,00	
>1-4 нед до операции	58/393	(15)	0,48	0,30-0,78	0,46	0,27-0,76
>4 нед до операции	62/389	(16)	0,54	0,40-0,88	0,48	0,29-0,79
Хирургические вмешательства высокого риска	125/469					
<i>Сроки начала лечения β-блокаторами перед операцией</i>						
0-1 нед до операции	25/58	(43)	1,00		1,00	
>1-4 нед до операции	44/204	(22)	0,35	0,18-0,66	0,38	0,19-0,79
>4 нед до операции	56/207	(27)	0,66	0,36-0,97	0,58	0,29-0,91
Хирургические вмешательства умеренного риска	37/471					
<i>Сроки начала лечения β-блокаторами перед операцией</i>						
0-1 нед до операции	17/100	(17)	1,00		1,00	
>1-4 нед до операции	14/189	(7)	0,49	0,23-0,97	0,51	0,13-0,79
>4 нед до операции	6/182	(3)	0,10	0,03-0,34	0,12	0,02-0,25

Многофакторные анализы стандартизованы с учетом возраста, пола, наличия ИБС, цереброваскулярной болезни, сердечной недостаточности, нарушения функции почек, сахарного диабета, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, ХОБЛ, курения и применяемых лекарственных препаратов
ДИ=доверительный интервал, ОШ=отношение шансов

каторами, начатое ранее 1 нед перед операцией, ассоциировано с улучшением послеоперационных исходов по сравнению с лечением β-блокаторами, начатым менее чем за 1 нед перед операцией, что может быть обусловлено лучшим контролем ЧСС.

Хирургические вмешательства сопровождаются тахикардией и усилением сократимости миокарда, что приводит к повышению потребности миокарда в кислороде [26]. Поддержание баланса между потребностью миокарда в кислороде и доставкой кислорода является ключом к профилактике послеоперационных сердечных событий.

Рандомизированные контролируемые исследования показали, что β-блокаторы снижают частоту неблагоприятных сердечных событий у больных, которым проводятся несердечно-сосудистые операции с умеренным риском и операции на сосудах с высоким риском

[10,27]. Предполагаемые механизмы внутриоперационных кардиопротективных эффектов β-блокаторов включают: 1) контроль ЧСС с последующим удлинением времени диастолического заполнения коронарных артерий; 2) антиаритмические свойства, снижающие риск тахикардии [17]. Кроме того, известно, что β-блокаторы снижают систолическое артериальное давление и силу сокращения желудочков [17,19].

Отдаленное влияние β-блокаторов включает снижение механического давления на атеросклеротические бляшки в коронарных артериях, предотвращающее их разрыв [16]. Кроме того, противовоспалительные свойства β-блокаторов способствуют стабилизации атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [17,19]. В популяции больных, у которых проводятся операции на сосудах, часто встречается дисфункция левого желудочка [20]. Известно, что терапия β-блокаторами, ин-

Таблица 4. Связь продолжительности приема β-блокаторов перед операцией и отдаленной летальности у больных, перенесших операцию на сосудах

Летальность при отдаленном наблюдении	n	%	Одновариантный анализ		Многовариантный анализ	
			ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
Все события:	142/940					
<i>Сроки начала лечения β-блокаторами перед операцией</i>						
0-1 нед до операции	30/158	(19)	1,00		1,00	
>1-4 нед до операции	55/393	(14)	0,57	0,32-0,91	0,52	0,21-0,67
>4 нед до операции	57/389	(15)	0,62	0,35-0,94	0,50	0,25-0,71
Хирургические вмешательства высокого риска	93/469					
<i>Сроки начала лечения β-блокаторами перед операцией:</i>						
0-1 нед до операции	17/58	(29)	1,00		1,00	
>1-4 нед до операции	38/204	(19)	0,31	0,17-0,57	0,37	0,20-0,69
>4 нед до операции	43/207	(20)	0,47	0,27-0,83	0,46	0,26-0,83
Хирургические вмешательства умеренного риска	49/471					
<i>Сроки начала лечения β-блокаторами перед операцией</i>						
0-1 нед до операции	13/100	(13)	1,00		1,00	
>1-4 нед до операции	17/189	(9)	0,59	0,27-0,91	0,46	0,21-0,94
>4 нед до операции	13/182	(7)	0,37	0,16-0,88	0,37	0,15-0,91

Многофакторные анализы стандартизованы с учетом возраста, пола, ИБС, цереброваскулярной болезни, сердечной недостаточности, нарушения функции почек, сахарного диабета, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, ХОБЛ, курения и применяемых лекарственных препаратов.

ДИ=доверительный интервал, ОШ=отношение шансов

гибируя активацию симпатической нервной системы и гормонов (натрийуретического пептида А и В и норадреналина), уменьшает нежелательное ремоделирование сердца у больных с нарушенной функцией желудочков [21,22].

В течение ряда лет было проведено множество рандомизированных контролируемых исследований, оценивавших эффективность применения β-блокаторов в периоперационном периоде. Полученные данные о пользе такого лечения противоречивы [4-15]. В 1996 г. Mangano и др. [9] предположили, что жесткий контроль ЧСС атенололом в периоперационном периоде ограничивает развитие периоперационной ишемии при операциях высокого риска. Raby и др. [11], кроме того, показали благоприятный эффект контроля ЧСС β-блокатором короткого действия эсмололом сразу же после операции на сосудах. Наше исследование продемонстрировало, что лечение β-блокаторами, начатое ранее 1 нед до операции на сосудах, ассоциируется с более низкой средней ЧСС и улучшением послеоперационных исходов.

В 2002 г. Jenkins и др. [18] исследовали связь между лечением β-блокаторами и уровнем СРБ плазмы у больных с клиническими проявлениями ИБС. Было выявлено, что у больных, которые лечились β-блокаторами, наблюдаются более низкие концентрации СРБ, чем у больных, не получавших β-блокаторы, без каких либо различий в зависимости от типов или дозировки β-блокаторов. В нашем исследовании все больные получали β-блокаторы. Полученные данные свидетельствуют о том, что более длительная терапия β-блокаторами не

связана с дополнительным снижением уровней СРБ. У больных, которые не получали статинов, при предоперационном лечении β-блокаторами более 1 нед не наблюдалось дополнительного снижения уровня вч-СРБ. Однако у больных, получавших статины более 1 нед перед операцией, средний предоперационный уровень вч-СРБ был ниже, чем у тех, кто не получал статины, что согласуется с результатами предшествующих исследований [28-30]. Исследование NAPLES-II (Novel Approaches for Preventing or Limiting Events) показало, что даже однократная высокая нагрузочная доза аторвастатина (80 мг) снижает частоту ИМ у больных после elective коронарного вмешательства [29].

В исследовании POISE (Perioperative Ischemic Evaluation) 2008 г. больные были рандомизированы в группы применения метопролола сукцината в высокой дозе в день операции (без титрования дозы в соответствии с ЧСС) и группу плацебо [5]. Хотя у больных, принимавших метопролола сукцинат в высокой дозе, было отмечено снижение частоты несмертельного ИМ на 30%, этот положительный эффект сопровождался увеличением общей смертности на 33% и двукратным увеличением риска инсульта по сравнению с соответствующими показателями в группе плацебо. Метопролол метаболизируется с участием цитохрома CYP 2D6 и может взаимодействовать с другими лекарственными препаратами, назначаемыми во время операции и также метаболизирующимися с участием цитохрома CYP 2D6. Это подчеркивает важность дозировки β-блокатора [13]. Poldermans и др. [10] в исследовании DECREASE-I (Dutch Echocardiographic Car-

diac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography) изучили влияние бисопролола в низкой дозе на исход сосудистых операций. Лечение бисопрололом начинали в среднем за 37 дней до хирургического вмешательства с тщательным титрованием дозы в соответствии с частотой ритма для предотвращения побочных эффектов. В отличие от исследования POISE, частота инсультов в исследовании DECREASE-I при применении бисопролола была сопоставимой с их частотой при приеме плацебо, тогда как частота смерти от сердечных причин и не смертельного ИМ снижалась с 34% в группе стандартного лечения до 3,4% в группе лечения бисопрололом. Интересно, что во всех исследованиях, в которых не было найдено различий послеоперационных исходов между группами применения β -блокаторов и плацебо, лечение β -блокаторами начиналось менее чем за 1 нед до операции [4,7,14,15]. Это может объяснять несовпадение опубликованных к настоящему времени результатов оценки эффекта лечения β -блокаторами в периоперационном периоде. В нашем исследовании частота инсульта у больных, которые начали принимать β -блокаторы в срок от 0 до 1 нед до операции ($n=158$), была выше, чем у тех, кто начал принимать β -блокаторы более чем за 1 нед перед операцией. В этой группе 3 больных (1,9%) перенесли инсульт (чаще, чем в исследовании POISE); однако это различие основано на малых выборках. Кроме того, среди больных, которые получали лечение β -блокаторами более 1 нед перед операцией ($n=782$), только у 4 произошел инсульт, что меньше аналогичного значения в группе больных, получавших метопролола сукцинат в исследовании POISE, и сопоставимо с частотой инсультов в группе плацебо, по данным исследования POISE. Этот результат подчеркивает важность подбора дозы β -блокатора ранее чем за 1 нед до операции.

В большинстве рекомендаций Европейского общества кардиологов, в которых рассматривается ведение больных в периоперационном периоде, предлагается начинать лечение β -блокаторами в срок между 30 днями и не менее чем за 1 нед перед операцией [24]. Эти рекомендации основаны на мнении экспертов и имеют уровень доказательности C. Кроме того, обновленные рекомендации Американского общества кардиологов/Американской ассоциации сердца ("American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Focused Update on Perioperative β -Blockade for Noncardiac Surgery") по применению β -блокаторов при несердечных операциях [32] предлагают при наличии показаний и возможности назначать β -блокаторы за несколько дней или недель до плановой операции. Результаты настоящего исследования подчеркивают важность начала терапии β -блокаторами ранее 1 нед до сосудистой операции. Одна из причин отсутствия в наших наблюдениях улучшения выживаемости больных, у которых лечение β -бло-

каторами было начато ранее 4 нед до операции, по сравнению с больными, у которых лечение β -блокаторами было начато позднее, может быть большая распространенность ИБС и дисфункции почек у больных первой группы.

При анализе проблемы возникает ряд вопросов, и прежде всего — одинакова ли целесообразность назначения несколько более высокой дозы β -блокатора для адекватного контроля ЧСС при рутинном начале лечения ранее 1 нед до операции в целях улучшения послеоперационного исхода? Как известно из исследования POISE, лечение β -блокаторами в высокой дозе и без возрастающего ее титрования сопровождается увеличением частоты побочных эффектов (брадикардии, артериальной гипотензии и инсульта). В настоящем исследовании частота инсульта была выше у больных, которые получали β -блокаторы менее 1 нед до операции, по сравнению с больными, которые принимали β -блокаторы перед операцией более 1 нед. У больных, которым лечение β -блокаторами назначено незадолго до операции, может быть выше риск побочных эффектов, поскольку начатое лечение довольно агрессивно и в этот короткий период времени невозможно адекватно контролировать ответ на него, что ведет к риску передозировки [33]. Кроме того, создается впечатление, что пациенты, принимающие β -блокаторы, хуже переносят связанную с хирургическим вмешательством анемию, чем больные, не получавшие β -блокаторы [34]. Не исключено, что высокие дозы β -блокаторов могут препятствовать развитию механизмов компенсации анемии (например, учащению ритма сердца); поэтому подбор оптимальной дозы β -блокатора у больных с анемией нуждается в дальнейшем уточнении. Второй вопрос касается тактики лечения больных, не принимавших β -блокаторы при экстренной необходимости сосудистой операции (т.е. следует ли отложить проведение операции до достижения адекватного контроля ЧСС?). В нашем исследовании начало терапии β -блокаторами ранее 1 нед до операции не было связано со снижением концентрации вч-СРБ, что может свидетельствовать о том, что противовоспалительные эффекты лечения достигаются за несколько дней. Кроме того, начало терапии β -блокаторами в день операции также способно снижать ЧСС в предоперационном периоде [9]. Как показано Raby и др. [11], лечение β -блокатором ультракороткого действия эсмололом может безопасно проводиться в течение периоперационного периода. Короткая продолжительность действия эсмолола может ограничивать частоту неблагоприятных сердечных событий у больных, перенесших сосудистые операции; однако этот вывод требует уточнения в дальнейших исследованиях.

Ограничения исследования

Во-первых, популяция участников нашего исследо-

вания состояла из пациентов, которые были переведены в территориальный специализированный центр, и поэтому может неполно характеризовать всю популяцию больных, которым назначена плановая сосудистая операция. Во-вторых, хотя исследование включало более 900 больных, оно имело наблюдательный и ретроспективный характер. В-третьих, хотя исследование было нацелено на оценку наиболее тяжелого исхода — отдаленной летальности, в отдаленном периоде не оценивались не смертельные сердечно-сосудистые события. В-четвертых, распределение больных по срокам начала лечения бета-блокаторами было нерандомизированным. Наконец, при анализе могли быть учтены не все факторы, способные повлиять на исходы.

Заключение

Получены свидетельства того, что лечение бета-блокаторами, начатое ранее 1 нед до операции, ассоциируется со снижением ЧСС в предоперационном периоде и улучшением послеоперационных исходов по сравнению с результатами лечения бета-блокаторами, начатого менее чем за 1 нед до сосудистой операции. У больных, получавших лечение бета-блокаторами более нед, не наблюдалось снижения медианы уровней вч-СРБ по сравнению с больными, которым лечение бета-блокаторами было назначено в срок от 0 до 1 нед перед операцией. Поэтому можно предположить, что улучшение послеоперационных исходов у больных, получавших лечение бета-блокаторами более 1 нед перед операцией на сосудах, обусловлено адекватным контролем ЧСС.

Литература

- Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;18:308–47.
- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933–89.
- 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;27:1341–81.
- Brady A.R., Gibbs J.S., Greenhalgh R.M., Powell J.T., Sydes M.R. Perioperative beta-blockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg* 2005;41:602–9.
- Devereaux P.J., Yang H., Yusuf S. et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839–47.
- Feringa H.H., Bax J.J., Boersma E. et al. High-dose beta-blockers and tight heart rate control reduce myocardial ischemia and troponin T release in vascular surgery patients. *Circulation* 2006;114 Suppl: 1344–9.
- Juul A.B., Wetterslev J., Glud C. et al. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ* 2006;332:1482.
- Lindenauer P.K., Pekow P., Wang K., Mamidi D.K., Gutierrez B., Benjamin E.M. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;353:349–61.
- Mangano D.T., Layug E.L., Wallace A., Tateo I. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1996;335:1713–20.
- Poldermans D., Boersma E., Bax J.J. et al. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1789–94.
- Raby K.E., Brull S.J., Timimi F. et al. The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg* 1999;88:477–82.
- Redelmeier D., Scales D., Kopp A. Beta blockers for elective surgery in elderly patients: population based, retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331:932.
- Wallace A., Layug B., Tateo I. et al. McSPI Research Group. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *Anesthesiology* 1998;88:7–17.
- Yang H., Raymer K., Butler R., Parlow J., Roberts R. The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006;152:983–90.
- Zaug M., Bestmann L., Wacker J. et al. Adrenergic receptor genotype but not perioperative bisoprolol therapy may determine cardiovascular outcome in at-risk patients undergoing surgery with spinal block: the Swiss Beta Blocker in Spinal Anesthesia (BBSA) study: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial with 1-year follow-up. *Anesthesiology* 2007;107:33–44.
- Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341–62.
- Cruickshank J.M. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol* 2007;120:10–27.
- Jenkins N.P., Keevil B.G., Hutchinson I.V., Brooks N.H. Beta-blockers are associated with lower C-reactive protein concentrations in patients with coronary artery disease. *Am J Med* 2002;112:269–74.
- Yeager M.P., Fillinger M.P., Hettelman B.D., Hartman G.S. Perioperative beta-blockade and late cardiac outcomes: a complementary hypothesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:237–41.
- Flu W.J., van Kuijk J.P., Galal W. et al. Prevalence and pharmacological treatment of left ventricular dysfunction in patients undergoing vascular surgery. *Eur J Heart Fail* 2010;12:288–93.
- de Groote P., Delour P., Lamblin N. et al. Effects of bisoprolol in patients with stable congestive heart failure. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2004;53:167–70.
- Kukin M.L. Beta-blockers in chronic heart failure: considerations for selecting an agent. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1199–206.
- Boersma E., Kertiel M.D., Schouten O. et al. Perioperative cardiovascular mortality in noncardiac surgery: validation of the Lee cardiac risk index. *Am J Med* 2005;118:1134–41.
- Poldermans D., Bax J.J., Boersma E. et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009;30:2769–812.
- Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2525–38.
- Priebe H.J. Perioperative myocardial infarction—etiology and prevention. *Br J Anaesth* 2005;95:3–19.
- Dunkelgrun M., Boersma E., Schouten O. et al. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 2009;249:921–6.
- Albert M.A., Danielson E., Rifai N., Ridker P.M. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64–70.
- Briguori C., Visconti G., Focaccio A. et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2157–63.
- Ridker P.M., Rifai N., Pfeffer M.A., Sacks F., Braunwald E. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:230–5.
- Brodde O.E., Kroemer H.K. Drug-drug interactions of betaadrenoceptor blockers. *Arzneimittelforschung* 2003;53:814–22.
- Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A. et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:e13–118.
- Poldermans D., Schouten O., van Lier F. et al. Perioperative strokes and beta-blockade. *Anesthesiology* 2009;111:940–5.
- Beattie W.S., Wijesundera D.N., Karkouti K. et al. Acute surgical anemia influences the cardioprotective effects of beta-blockade: a single-center, propensity-matched cohort study. *Anesthesiology* 2010;112:25–33.

Поступила 06.08.2010

Принята в печать 23.11.2010

ПРИМЕНЕНИЕ n-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ 90% (ОМАКОР) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Заключение совещания экспертов 4 декабря 2010 года

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности в Российской Федерации, что определяет важность разработки и внедрения в клиническую практику эффективных средств их первичной и вторичной профилактики. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что увеличение потребления n-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) с пищей вызывает снижение сердечно-сосудистого риска. Так, еще в середине прошлого века была отмечена чрезвычайно низкая заболеваемость ИБС у гренландских эскимосов, основу пищевого рациона которых составляли рыба и морепродукты [1]. В дальнейшем была установлена более низкая частота развития фатального инфаркта миокарда в регионах со схожими пищевыми традициями (Япония, Китай, страны средиземноморского региона) по сравнению со странами Центральной Европы и США. Защитным фактором, с которым связывали низкую смертность от ИБС, оказалось высокое содержание в крови местных жителей n-3 ПНЖК [2,3]. В экспериментальных исследованиях показано, что n-3 ПНЖК обладают антиаритмическими свойствами, улучшают эндотелиальную функцию, снижают агрегацию тромбоцитов, концентрацию триглицеридов в крови, оказывают противовоспалительное действие, влияют на синтез эйкозаноидов, повышают стабильность атеросклеротической бляшки [4].

Экспериментальные и эпидемиологические данные послужили основанием для изучения защитных эффектов n-3 ПНЖК в клинических исследованиях, однако результаты их оказались неоднозначными. Частично это могло отражать неоднородность исследований, включая выбор источников n-3 ПНЖК, их состав и дозы, особенности сопутствующей диеты, длительность лечения и т.п. В декабре 2010 г. в Москве состоялось совещание экспертов под председательством профессора В.А. Сулимова (Москва), на котором были обобщены результаты клинических исследований n-3 ПНЖК. Основное внимание было уделено Омакору — стандартизированному рецептурному препарату, содержащему 90% эйкозопентаеновой и докозагексаеновой кислот. На совещании были рассмотрены следующие вопросы: 1) n-3 ПНЖК 90% у больных хронической сердечной недостаточностью; 2) n-3 ПНЖК 90% у

больных с желудочковыми аритмиями и высоким риском внезапной сердечной смерти; 3) n-3 ПНЖК 90% у больных с фибрилляцией предсердий; 4) n-3 ПНЖК 90% у больных с сердечно-сосудистыми факторами риска (первичная профилактика); 5) Омакор и другие источники n-3 ПНЖК.

n-3 ПНЖК 90% у больных хронической сердечной недостаточностью

Важность проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) определяется постоянным увеличением числа пациентов, неблагоприятным течением заболевания и высокой смертностью. В развитых странах мира распространенность ХСН в общей популяции составляет 1,5-2,0%. По данным Фремингемского исследования, в 1948-1988 гг. ведущими причинами ХСН были ишемическая болезнь сердца (54%), ИБС в сочетании с артериальной гипертензией (31%) и артериальная гипертензия без ИБС или ревматических пороков сердца (24%).

Современная фармакотерапия ХСН включает в себя хорошо изученные группы лекарственных средств, в том числе ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторы, диуретики, сердечные гликозиды, антагонисты рецепторов альдостерона, вазодилаторы, негликозидные инотропные средства, дезагреганты и антикоагулянты, а также антиаритмические средства. Однако в клинической практике многие пациенты с ХСН получают неадекватное лечение. Например, по данным исследования ЭПОХА-ХСН [5], в Российской Федерации β-адреноблокаторы назначали лишь 14% больных ХСН, диуретики — 14%, ингибиторы АПФ — 37,2%, сердечные гликозиды — 7%, блокаторы альдостероновых рецепторов — 0,8%. В исследовании ЭПОХА-О-ХСН, в котором изучалось качество амбулаторной помощи больным ХСН, ингибиторы АПФ получали 75% пациентов, β-адреноблокаторы — 57,8%, диуретики — 41,5%, сердечные гликозиды — 5,8% [6]. Эти данные были получены в начале 2000-х гг., поэтому теоретически ситуация за последние годы могла улучшиться. Однако, по данным исследования SHIFT, завершившегося в 2010 г., только 26% пациентов с ХСН получали β-адреноблокаторы в целевой дозе [7]. При

этом 1/2 целевой дозы препаратов этой группы достигли только около половины пациентов.

Попытки применения новых лекарственных средств для лечения больных ХСН за последнее время не увенчались большим успехом. В частности, исследования CORONA и GISSI-HF не подтвердили эффективность статинов, на которые возлагались большие надежды. Следует отметить, что статины были неэффективными даже у пациентов с ХСН ишемического генеза, у которых риск смерти от сердечной недостаточности превосходил риск развития других сердечно-сосудистых исходов.

В то же время, обнадеживающие результаты были получены при применении n-3 ПНЖК 90% на фоне стандартной терапии у пациентов с систолической ХСН любой этиологии. В исследовании GISSI-HF более чем у 7000 пациентов с ХСН лечение n-3 ПНЖК 90% привело к снижению общей смертности на 9% по сравнению с плацебо (а в выборке пациентов, принимавших исследуемые препараты в соответствии с протоколом, — на 14%) и уменьшению частоты госпитализаций вследствие желудочковых нарушений ритма [8]. Снижение абсолютного риска смерти по любой причине составило 1,8%, а число больных, которых необходимо пролечить n-3 ПНЖК 90% для предупреждения одного случая смерти (NNT), — 56. Абсолютный риск смерти или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам снизился на 2,3% (NNT — 44). При изучении эффекта n-3 ПНЖК 90% на сократительную функцию миокарда у больных дилатационной кардиомиопатией было показано благоприятное влияние препарата на ремоделирование левого желудочка [9]. Предварительные расчеты показали, что включение Омакора в схему терапии пациентов с ХСН оправданно и с фармакоэкономической точки зрения.

Таким образом, n-3 ПНЖК 90% дополнили арсенал препаратов, способных улучшить прогноз пациентов с ХСН.

Результаты исследования GISSI-HF свидетельствуют о целесообразности применения Омакора в сочетании со стандартными средствами у пациентов с ХСН, что отражено в российских рекомендациях по диагностике и лечению этого состояния, где n-3 ПНЖК 90% отнесены к основным средствам для лечения ХСН.

n-3 ПНЖК 90% у пациентов с желудочковыми аритмиями и высоким риском внезапной сердечной смерти

В 2006 г. были опубликованы рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов по лечению желудочковых аритмий и профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС) [10]. Можно только удивляться тому, насколько немногочисленны группы лекарственных средств и конкретные препараты с доказанной эффективностью, которые были рекомендо-

ваны экспертами для первичной и вторичной профилактики ВСС. Эффективность β -адреноблокаторов не вызывает сомнений, поэтому при отсутствии абсолютных противопоказаний их следует назначать всем пациентам с высоким риском ВСС. У пациентов с ИБС эффективными средствами профилактики ВСС считают статины (I класс рекомендаций). По мнению авторов рекомендаций, из прямых антиаритмических препаратов III класса для лечения желудочковых аритмий у пациентов со структурными изменениями сердца следует применять только амиодарон (в том числе в сочетании с β -адреноблокаторами) и соталол. Хотя оба препарата обладают доказанной антиаритмической эффективностью у пациентов с желудочковыми аритмиями, тем не менее, возможность снижения риска ВСС при лечении амиодароном до сих пор подвергается сомнению, а соталол и вовсе не увеличивает продолжительность жизни больных.

Этот короткий список лекарственных средств для длительного лечения желудочковых аритмий и профилактики ВСС замыкают n-3 ПНЖК (класс рекомендаций II, причем с весьма высоким уровнем доказательств — Б). Основой для включения нового класса препаратов в рекомендации американских и европейских экспертов послужили результаты крупномасштабного итальянского исследования GISSI Prevenzione [11]. В этом плацебо-контролируемом исследовании, которое проводилось в течение 3,5 лет в 172 центрах, участвовали более 11 000 пациентов, перенесших инфаркт миокарда не более чем за 3 месяца до рандомизации. Применение n-3 ПНЖК по сравнению с плацебо привело к статистически значимому снижению общей смертности на 20%, сердечно-сосудистой смертности — на 30%, внезапной смертности — на 45%.

После публикации этих данных в 2002 г. были завершены еще, по крайней мере, 3 небольших исследования, в которых изучалась эффективность n-3 ПНЖК в профилактике ВСС у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами [12–14]. В одном исследовании n-3 ПНЖК по эффективности достоверно превосходили плацебо, во втором достоверно уступали плацебо, в то время как третье исследование подтвердило эффективность изучавшегося препарата (во всех исследованиях применялся не Омакор).

И, наконец, в плацебо-контролируемом исследовании GISSI-HF лечение n-3 ПНЖК у пациентов с ХСН помимо снижения сердечно-сосудистой и общей смертности привело к снижению частоты госпитализаций, связанных с развитием желудочковой тахикардии, на 28% [8].

Таким образом, результаты клинических исследований позволяют рекомендовать n-3 ПНЖК 90% в качестве дополнительных средств пациентам с ИБС и желудочковыми нарушениями ритма для снижения риска ВСС.

n-3 ПНЖК 90% у больных с фибрилляцией предсердий

Патогенез фибрилляции предсердий (ФП), по-видимому, зависит от ряда факторов. ФП изменяет электрофизиологические и структурные свойства предсердий (ремоделирование), что способствует сохранению и рецидивированию аритмии за счет вовлечения основных механизмов аритмогенеза. Ремоделирование предсердий повышает предрасположенность к возникновению эктопических импульсов или очагов циркуляции возбуждения (re-entry). Имеются данные о том, что *n-3* ПНЖК влияют на патологическое ремоделирование предсердий при ФП. Благоприятные эффекты *n-3* ПНЖК у пациентов с ФП могут отражать (1) профилактику электрофизиологического и структурного ремоделирования в результате прямого действия на основные электрофизиологические показатели (рефрактерность и проведение, снижение триггерной активности), уменьшения воспаления и оксидативного стресса; (2) улучшение гемодинамики.

В нескольких работах выявлено значительное снижение риска развития ФП в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование и получавших *n-3* ПНЖК до операции [15,16]. Имеются сведения об улучшении результатов электрической и медикаментозной кардиоверсии, уменьшении частоты рецидивов ФП, а также снижении частоты смерти и госпитализаций по причине ФП при добавлении *n-3* ПНЖК к стандартной антиаритмической терапии. Существуют исследования, показавшие положительный эффект *n-3* ПНЖК после радиочастотной аблации. В то же время, в некоторых исследованиях польза *n-3* ПНЖК не была доказана, особенно у пациентов без структурных изменений сердца.

Применение *n-3* ПНЖК 90% представляется многообещающим, особенно в комбинации с мембрано-стабилизирующими противоаритмическими препаратами и блокаторами ренин-ангиотензиновой системы. В будущих исследованиях необходимо выделить группы больных с ФП, у которых польза *n-3* ПНЖК максимальна, а также определить оптимальные дозировки. В настоящее время проводятся рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования OPERA ($n=1600$) и FORWARD ($n=1500$), которые помогут уточнить роль *n-3* ПНЖК 90% в профилактике ФП.

n-3 ПНЖК 90% у больных с факторами риска

В японском исследовании JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) изучалась эффективность эйкозопентаеновой кислоты в дозе 1,8 г/сут в первичной профилактике сердечно-сосудистых исходов у 18 645 пациентов с гиперлипидемией (ИБС страдали 3 664 из них) [17]. Для лечения гиперлипидемии применяли симvastатин 5 мг или правастатин 10 мг. Длительность на-

блюдения составила в среднем 4,6 лет. Комбинированная первичная конечная точка включала в себя ВСС, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию ангиопластику/стентирование или коронарное шунтирование. При применении эйкозопентаеновой кислоты частота этих исходов снизилась на 19% ($p=0,011$) по сравнению с контрольной группой. Представляет интерес тот факт, что положительные результаты были получены в популяции пациентов с высоким исходным уровнем *n-3* ПНЖК.

Опираясь на обнадеживающие результаты исследования JELIS, в последние годы активно изучается роль *n-3* ПНЖК 90% в первичной профилактике сердечно-сосудистых исходов, в частности у больных сахарным диабетом без доказанной коронарной болезни сердца (ASCEND; $n=10\,000$), у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском без инфаркта миокарда в анамнезе (GISSI R&P; $n=12\,000$) и у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе или начальной стадией сахарного диабета (ORIGIN; $n=12\,580$) [4]. Результаты данных исследований помогут уточнить показания к применению *n-3* ПНЖК.

Омакор и другие источники n-3 ПНЖК 90%

n-3 ПНЖК в большом количестве содержатся в жире морских рыб. В эпидемиологических исследованиях установлено, что регулярное употребление рыбы и морепродуктов ассоциируется со снижением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и других исходов. Хотя польза средиземноморской диеты, которая в частности предполагает увеличение количества рыбы в рационе, в сердечно-сосудистой профилактике, особенно первичной, не вызывает сомнения, тем не менее, одной диеты для проявления положительных свойств *n-3* ПНЖК явно недостаточно. Во-первых, диета не позволяет четко дозировать поступление *n-3* ПНЖК в организм человека и поддерживать их постоянный уровень в крови. Во-вторых, ее эффективность может зависеть от условий приготовления пищи. Например, в популяционном исследовании CHS не была подтверждена польза употребления жареной рыбы, в то время как риск развития ФП и нефатального инфаркта миокарда значительно снизился при регулярном употреблении вареных рыбных продуктов [18]. И, наконец, в-третьих, в исследованиях GISSI-Prevenzione и GISSI-HF был установлен дополнительный эффект *n-3* ПНЖК 90% у пациентов, соблюдавших средиземноморскую диету.

В состав других возможных источников *n-3* ПНЖК входят различные жирные кислоты, часть из которых негативно влияет на сердце и может даже вызывать аритмии. Кроме того, подобные продукты содержат различные примеси (продукты окисления, ртуть и др.), ухудшающие переносимость лечения и вызывающие другие нежела-

тельные изменения (усиление оксидантного стресса и т.п.). Безрецептурные источники n-3 ПНЖК либо не изучались в клинических исследованиях у пациентов с заболеваниями сердца и сосудов, либо результаты подобных исследований не подтверждали их эффективность (например, исследование Alpha Omega) [19]. Таким образом, биологически активные добавки или безрецептурные источники n-3 ПНЖК не могут гарантировать ни эффективность, ни безопасность лечения.

Омакор — это стандартизированный рецептурный препарат, который производится в современных условиях в соответствии со строгими спецификациями, не предусматривающими наличие каких-либо примесей. Безопасность Омакора хорошо изучена, а эффективность доказана в клинических исследованиях.

Заклучение

Эффективность n-3 ПНЖК 90% (Омакор) наиболее убедительно доказана у больных сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда в анамнезе. У пациентов с желудочковыми и наджелудочковыми нарушениями ритма Омакор в первую очередь следует применять в качестве дополнения к антиаритмической терапии при наличии ИБС и/или ХСН. Продолжаются исследования Омакора у пациентов с фибрилляцией предсердий (FORWARD, OPERA), которые помогут уточнить роль препарата у данных больных. Крайне важное значение имеет оценка роли Омакора в первичной профилактике сердечно-сосудистых исходов. Показания к его применению в клинической практике будут уточнены в крупных исследованиях (в целом более 40 000 пациентов), которые проводятся в настоящее время.

Литература

1. Sinclair H.M. The diet of Canadian Indians and Eskimos. *Proc Nutr Soc* 1953; 12:69–82.
2. Lee J.H., O'Keefe J.H., Lavie C.J. et al. Omega-3 fatty acids for cardioprotection. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(3):324–332.
3. Harris W. Omega-3 fatty acids: the «Japanese» factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(6):425–427.
4. Tsaregorodtsev D.A., Gavva E.M., Sulimov V.A. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Diseases of Cardiovascular System. *Kardiologiya* 2010; 50(9):56–62. Russian (Царегородцев Д.А., Гавва Е.М., Сулимов В.А. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология* 2010; 50: 56–62).
5. Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu. et al. Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation: data from EPOCH-CHF. *Serdechnaya Nedostatochnost* 2006; 7 (3): 112–115. Russian (Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и соавт. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная Недостаточность* 2006; 7 (3): 112–115).
6. Ageev F.T., Danielyan M.O., Mareev V.Yu. et al. Patients with chronic heart failure in Russia's outpatient practice: the contingent features, diagnosis and treatment: study EPOCH-O-CHF. *Serdechnaya Nedostatochnost* 2004; 5 (1): 4–7. Russian (Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и соавт. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения: исследование ЭПОХА-О-ХСН. *Сердечная Недостаточность* 2004; 5 (1): 4–7).
7. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744): 875–885.
8. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9645): 1223–1230.
9. Gheorghiadu M. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Failure Society of America 2010 Scientific Meeting*; September 15, 2010; San Diego, CA. Late-breaking clinical trials II.
10. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2006; 27(17): 2099–2140.

Доказательная база Омакора, по-видимому, не может быть перенесена на другие источники n-3 ПНЖК.

Участники совещания экспертов:

1. Председатель: В.А. Сулимов — профессор, д.м.н., руководитель Секции нарушений ритма сердца Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета, директор клиники факультетской терапии и интервенционной кардиологии им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
2. Р. Коппато — профессор, президент Европейского Кардиологического Аритмологического Общества (European Cardiac Arrhythmia Society; ECAS), руководитель центра клинической аритмологии и электрофизиологии клиники Сан-Донатто Миланезе (Милан, Италия)
3. Ю. Халкок — профессор, руководитель кардиоваскулярной исследовательской группы, Университет кардиологии (Кардифф, Великобритания)
4. А.В. Ардашев — профессор, д.м.н., заведующий кафедрой кардиологии ФПО ФМБА, зав. отд. хир. кардиологии ГБН:83 ФМБА РФ
5. С.А. Бойцов — профессор, д.м.н., первый зам. генерального директора РКНПК
6. Ю.М. Лопатин — профессор, д.м.н., заведующий кафедрой кардиологии ФУВ ВолМА, зав. отд. кардиологии ВолКД
7. С.В. Моисеев — профессор кафедры терапии и профзаболеваний Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова
8. Б.А. Татарский — профессор, д.м.н., зав. отделом нарушений ритма сердца ФГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова
9. С.Н. Терещенко — профессор, д.м.н., руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, председатель секции неотложной кардиологии ВНОК, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи МГМСУ
10. Ю.В. Шубик — профессор, д.м.н., руководитель Северо-Западного центра диагностики и лечения аритмий, первый зам. председателя секции ВНОК по нарушениям ритма

11. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354(9177): 447–455.
12. Raitt M., Connor W., Morris C. et al. Fish oil supplementation and risk of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable defibrillators: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293(23): 2884–2891.
13. Leaf A., Albert C., Josephson M. et al., for the Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation* 2005; 112(18): 2762–2768.
14. Brower I., Zock P., Camm A. et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA* 2006; 295(22): 2613–2619.
15. 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(10): 1723–1728.
16. Panov A.V., Tatarskiy B.A., Gordeev M.L., Nilk R.Ya. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of atrial fibrillation after surgical myocardial revascularization. *Rational Pharmacother Cardiol* 2008; 3: 26–30. Russian (Панов А.В., Татарский Б.А., Гордеев М.Л., Нильк Р.Я. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2008; 3: 26–30).
17. Yokoyama M., Origasa H., Matsuzaki M. et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369(9567): 1090–1098.
18. Mozaffarian D., Lemaitre R., Kuller L. et al. Cardiac benefits of fish consumption may depend on the type of fish meal consumed: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003; 107(10): 1372–1377.
19. Kromhout D., Giltay E., Geleijnse J., for the Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363(21): 2015–2202.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

ВСЕРОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (ВНОК), НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ПО ИЗУЧЕНИЮ АТЕРОСКЛЕРОЗА (НОА), РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОСОМАТИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ (РОСОКР) ПО ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Несмотря на наметившиеся в последние годы положительные тенденции, сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности населения в Российской Федерации.

До 85% всех сердечно-сосудистых смертей приходится на различные формы ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания, в то время как существующие подходы в первичной и вторичной профилактике позволяют значительно снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Результаты рандомизированных клинических исследований с ингибиторами ГМГ-Ко-А редуктазы (статины) и данные мета-анализов показали, что снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) плазмы крови на 30-40% от исходного значения снижает риск развития сердечно-сосудистых событий более чем на 1/3. Существующие сегодня в арсенале врачей статины (ловастатин, правастатин, симvastатин, флуvastатин, аторvastатин и розувастатин) хорошо изучены на различных популяциях пациентов. Доказательная база каждого из применяющихся препаратов показала его эффективность, хорошую переносимость и безопасность у разных пациентов. Вместе с тем, целевых значений ХС ЛНП, в соответствии с российскими и международными рекомендациями, пациенты с ИБС достигают только в 10-30% случаев (L-TAP-II, DYSIS 2009). Это связано с низким процентом назначения статинов у больных высокого сердечно-сосудистого риска и ИБС, плохой приверженностью терапии, «курсовым» лечением статинами 1 и 2 генерации в начальных дозах (МСС-2006; Российские исследования ПОРА-2008 и ПЕРСПЕКТИВА-2010). Кроме того, практикующие врачи предпочитают не титровать однажды назначенную дозу статина.

В этой связи представляется актуальным оптимизация терапии статинами, что позволит врачам в повседневной клинической практике уже на старте назначать

оптимальную, более эффективную дозу статина и добиться целевых значений ХС ЛНП у большинства пациентов. В конечном итоге рациональное назначение оптимальных стартовых доз статинов будет способствовать снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и повышению продолжительности жизни.

Одним из самых популярных и наиболее часто назначаемых в мире статинов, имеющих большую доказательную базу, является аторvastатин. Аторvastатин может быть назначен в любой стартовой дозе от 10 до 80 мг/сут в зависимости от степени риска и уровня ХС ЛНП. Высокая клиническая эффективность оригинального аторvastатина (Липримар®) по снижению неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов представлена в более чем 400 клинических исследованиях с участием более 80 000 пациентов с различными нозологиями: острый коронарный синдром (MIRACLE — Schwartz G., 2001; PROVE-IT — Cannon C.P., 2004), ИБС (ALLIANCE — Kore M.J., 2004; AVERT — Pitt B., 1999; GREACE — Athyros V.G., 2004; IDEAL — Pedersen T.R., 2005; TNT — LaRosa D.C., 2005), мозговой инсульт и транзиторная ишемическая атака (SPARCL — Amarenco P., 2006; CARDS — Hitman G.A., 2007; TNT Waters A., 2006), сахарный диабет (CARDS — 2004; 4D — Wanner C., 2005), хронические заболевания почек (4D — Wanner C., 2005; TNT — Shepherd J., 2008; CARDS — Hitman G.A., 2006; ALLIANCE — Koren M.J., 2009), артериальная гипертензия с факторами риска (ASCOT-LLA — Sever P. S., 2003). Установлено, что аторvastатин может быть с успехом применен у самого разного контингента пациентов: в пожилом возрасте (SAGE — Deedwania P., 2007; CARDS — Neil H.A., 2006; TNT — Wenger N.K., 2006; ALLIANCE — Koren M.J.; 2000), женщин (BELLES — Raggi P., 2005; BONES — Bone H.G., 2007), детей 10-17 лет (Pediatric study — McCrindle B.W., 2003), пациентов с наследственной гиперлипидемией (ASAP — Smilde T.J., 2001), пациентов с периферическим атеросклерозом

(TREADMILL — Mohler E.R., 2003), пациентов с ИБС после оперативного вмешательства (ARMYDA-ACS — Patti G., 2007; ARMYDA-3 — Patti G., 2006; RECAPTURE — Sciascio G., 2009). Следует подчеркнуть, что все перечисленные клинические исследования были проведены с использованием оригинального аторвастатина (Липримар®), а выявленное в ходе данных исследований снижение сердечно-сосудистых осложнений и смертности при терапии Липримаром® можно объяснить не только его выраженным гиполипидемическим действием, но и разнообразными плейотропными эффектами. Убедительные данные по безопасности и переносимости Липримара® во всем диапазоне доз (10-80 мг/сут) получены в клинических исследованиях и обобщены в двух мета-анализах (C. Newman, 2003, 2006).

Для наиболее эффективного применения статинов в клинической практике необходим конкретный алгоритм действия. Существующая доказательная база и опыт многолетнего клинического применения аторвастатина позволяют дифференцированно рекомендовать различным группам пациентов определенные стартовые дозы аторвастатина:

1) Пациентам высокого и очень высокого риска:

1а) с осложненными формами ИБС: острым коронарным синдром, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ); ишемическим мозговым инсультом, транзиторной ишемической атакой; семейной гиперхолестеринемией с клиническими проявлениями атеросклероза; после реконструктивных операций на сердце и сосудах^{1,2} — рассмотреть возможность назначения аторвастатина в дозе 80 мг/сут на максимально длительный срок.

Стратегия снижения уровня ХС ЛНП — «чем ниже, тем лучше» до целевого значения <2,0 ммоль/л (прием аторвастатина неопределенно долго).

Цель терапии — предотвращение сердечно-сосудистых осложнений, снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, увеличение продолжительности жизни у данной когорты пациентов.

¹ при подготовке к операциям реваскуляризации миокарда — рассмотреть возможность назначения аторвастатина до вмешательства (ангиопластики) — в дозе 80 мг за 12 ч и в дозе 40 мг за 2 ч с целью улучшения исходов и снижения риска пери- и постоперационных осложнений (данные ARMYDA-ACS);

² при подготовке к операциям, в т.ч. вне сердечно-сосудистой системы, пациентов высокого риска — рассмотреть возможность назначения аторвастатина в дозе от 20 до 80 мг/сут периоперационно (не менее чем за мес до вмешательства) с целью снижения заболеваемости и смертности в пери- и постоперационном периоде (ESC Guidelines, 2009).

1б) с неосложненными стабильными формами ИБС, а также её эквивалентами (аневризма аорты, атеросклероз периферических артерий, каротидный атеросклероз) — рассмотреть возможность назначения аторвастатина в дозе 40 мг/сут на максимально длительный срок, что позволяет до 50% снизить уровень ХС ЛНП и риск развития сердечно-сосудистых осложнений. При хорошей переносимости и недостижении целевых значений ХС ЛНП (>2,0 ммоль/л) доза аторвастатина может быть увеличена до 80 мг/сут с целью дополнительного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений.

Стратегия снижения уровня ХС ЛНП — до целевого уровня <2,0 ммоль/л (прием аторвастатина неопределенно долго).

Цель терапии — предотвращение сердечно-сосудистых осложнений, снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, увеличение продолжительности жизни у данной когорты пациентов.

2) Пациентам без ИБС, но с высоким сердечно-сосудистым риском (SCORE>5%); с одним, но выраженным фактором риска; с ИБС и низким уровнем ХС ЛНП (<2,0 ммоль/л) — рассмотреть возможность назначения аторвастатина в стартовой дозе 20 мг/сут на максимально длительный срок лечения.

Стратегия снижения уровня ХС ЛНП — до целевого значения <2,5 ммоль/л (прием аторвастатина неопределенно долго).

Цель терапии — первичная профилактика (предотвращение) развития сердечно-сосудистых осложнений.

3) Для лиц с артериальной гипертонией без ИБС и умеренным сердечно-сосудистым риском (SCORE 1-4%) — рассмотреть возможность назначения аторвастатина в стартовой дозе 10 мг/сут (последующая титрация дозы согласно уровню ХС ЛНП).

Стратегия снижения ХС ЛНП — до целевого уровня <3,0 ммоль/л (прием аторвастатина не менее пяти лет).

Цель терапии — первичная профилактика (предотвращение) развития сердечно-сосудистых осложнений.

4) Пациентам с гиперхолестеринемией (тип IIa), комбинированной гиперлипидемией (тип IIb), дисбеталипопротеинемией (тип III), семейной эндогенной гипертриглицеридемией (тип IV) — рассмотреть возможность назначения аторвастатина в дозе 10-80 мг/сут в виде монотерапии или комбинациях с другими гиполипидемическими препаратами, исходя из уровня ХС ЛНП и величины

сердечно-сосудистого риска. Возможность назначения комбинированной гиполипидемической терапии (статин+фибрат или статин+никотиновая кислота) следует рассмотреть при исходном уровне триглицеридов $\geq 5,6$ ммоль/л.

Стратегия снижения уровня ХС ЛНП — согласно величине сердечно-сосудистого риска по системе SCORE.

Цель терапии — коррекция уровня ХС ЛНП, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Состав Совета Экспертов:

1. Оганов Р.Г. — председатель
2. Кухарчук В.В. — председатель
3. Аронов Д.М.
4. Ахмеджанов Н.М.
5. Бойцов С.А.
6. Бубнова М.Г.
7. Ежов М.В.
8. Марцевич С.Ю.
9. Сергиенко И.В.
10. Сусеков А.В.

Москва, 9 ноября 2010 года

СООБЩЕНИЕ ОБ УТОЧНЕНИЯХ И ОПЕЧАТКАХ

в тексте перевода Рекомендаций по диагностике и лечению фибрилляции предсердий Европейского общества кардиологов (ЕОК), опубликованных в РФК 2011; 7, Приложение к №1-2

1. Уточнения

В связи с тем, что ЕОК внесло уточнения в оригинал таблицы 15, сообщаем о новой редакции ее перевода (стр.37).

Прежняя редакция табл. 15

Новая редакция табл. 15

Таблица 15. Средства для контроля частоты сердечных сокращений

Внутривенно	Поддерживающая пероральная доза
Бета-блокаторы	
Метопролол CR/XL 2,5-5 мг	100-200 мг один раз в день (ER)
Бисопролол НП	2,5-10 мг один раз в день
Атенолол НП	25-100 мг один раз в день
Эсмолол 10 мг	НП
Пропранолол 1 мг	10-40 мг три раза в день
Карведилол НП	3-25 мг два раза в день
Недигидропиридиновые антагонисты кальция	
Верапамил 5 мг	40 мг два раза в день/360 мг один раз в день (МВ)
Дилтиазем НП	60 мг три раза в день/360 мг один раз в день (МВ)
Сердечные гликозиды	
Дигоксин 0,5-1 мг	0,125–0,5 мг один раз в день
Дигитоксин 0,4-0,6 мг	0,05-0,1 мг один раз в день
Другие	
Амиодарон 5 мг/кг в течение 1 ч, поддерживающая доза 50 мг/ч	100-200 мг один раз в день
Дронедарон ^а НП	400 мг два раза в день
^а Только у пациентов с непостоянной формой ФП НП – не применимо МВ – лекарственная форма медленного высвобождения	

Таблица 15. Средства для контроля частоты сердечных сокращений

Внутривенно	Поддерживающая пероральная доза
Бета-блокаторы	
Метопролол CR/XL 2,5-5 мг болюсно в течение 2 мин; до 3 доз	100-200 мг один раз в день (МВ)
Бисопролол НП	2,5-10 мг один раз в день
Атенолол НП	25-100 мг один раз в день
Эсмолол 50-200 мкг/кг/мин	НП
Пропранолол 0,15 мг/кг в течение 1 мин	10-40 мг три раза в день
Карведилол НП	3-25 мг два раза в день
Недигидропиридиновые антагонисты кальция	
Верапамил 0,0375-0,15 мг/кг в течение 2 мин	40 мг два раза в день/360 мг один раз в день (МВ)
Дилтиазем НП	60 мг три раза в день/360 мг один раз в день (МВ)
Сердечные гликозиды	
Дигоксин 0,5-1 мг	0,125–0,5 мг один раз в день
Дигитоксин 0,4-0,6 мг	0,05-0,1 мг один раз в день
Другие	
Амиодарон 5 мг/кг в течение 1 ч, поддерживающая доза 50 мг/ч	100-200 мг один раз в день
Дронедарон ^а НП	400 мг два раза в день
^а Только у пациентов с непостоянной формой ФП НП – не применимо МВ – лекарственная форма медленного высвобождения	

2. Опечатки в тексте перевода

1. Стр. 9, Рис. 1, 4 строка сверху. Напечатано: «Антигипертензивные средства». Следует читать: «Антиаритмические средства»

2. Стр. 39, Табл. 16, 3 колонка слева, 5 и 7 строки сверху. Напечатано: «...клиренсе креатинина <50 мг/мл» и «...клиренсе креатинина <30 мг/мл». Следует читать: «...клиренсе креатинина <50 мл/мин» «...клиренсе креатинина <30 мл/мин».

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОДГОТОВКЕ ПУБЛИКАЦИЙ

ПЕРЕСМОТРЕННОЕ ЗАЯВЛЕНИЕ CONSORT О СТАНДАРТАХ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИСПЫТАНИЙ: РАЗЪЯСНЕНИЯ И УТОЧНЕНИЯ

Д.Г. Альтман, К.Ф. Шульц, Д. Мохер, М. Эггер, Ф. Давидовф, Д. Элбурн,
П.К. Гёче, Т. Ланг от группы CONSORT

(Douglas G. Altman, Kenneth F. Schulz, David Moher, Matthias Egger, Frank Davidoff, Diana Elbourne,
Peter C. G. Tzsche, Thomas Lang for the CONSORT Group)

Перевод Н. Чипигиной

(Окончание, начало и продолжение в РФК 2010; №4-6)

Обсуждение

Пункт 20. Интерпретация полученных результатов с учетом выдвинутой гипотезы исследования, источников потенциальных систематических ошибок или погрешностей или проблем, ассоциированных с множественностью анализов или исходов

Разъяснение

Существует мнение, что в отчетах о научных исследованиях раздел "Обсуждение" переполнен риторикой, с помощью которой авторы пытаются оправдать свои выводы [175], и содержит мало обоснованных аргументов «за» и «против» полученных данных и самого исследования. Редакции некоторых журналов пытаются решить эту проблему, поощряя более структурированное обсуждение результатов в отчетах об РКИ [176, 177]. Например, журнал «Annals of Internal Medicine» [176] рекомендует авторам следующую структуру раздела «Обсуждение»: 1) краткое резюме основных результатов, 2) перечень и объяснение возможных механизмов действия вмешательства, 3) сравнение результатов данного и других опубликованных исследований (по возможности включая систематический обзор, объединяющий результаты данного и всех предыдущих соответствующих исследований), 4) описание ограничений настоящего исследования (и методов, использованных в целях минимизации и компенсации этих ограничений) и 5) краткую итоговую характеристику исследования с точки зрения его практической и научной ценности. Авторам рекомендуется придерживаться этих разумных предложений, при необходимости используя в разделе «Обсуждение» дополнительные подзаголовки.

*Определение терминов, помеченных звездочкой, дано в «Словаре терминов» в конце статьи

Хотя в отчетах оригинальных клинических исследований обсуждение ограничений испытания встречается редко [178], эта информация имеет особое значение. Например, недавно группа хирургов сообщила, что при выполнении технически сложной лапароскопической холецистэктомии при лечении острого холецистита частота развития осложнений (первичного исхода) была ниже, чем при традиционной открытой холецистэктомии [179]. В этом сообщении авторы даже не обсуждали вероятность систематической ошибки, хотя все эндоскопические процедуры выполняли квалифицированные врачи-исследователи, а открытую холецистэктомию в 80% случаев выполняли стажеры. Выявленные преимущества лапароскопической холецистэктомии могут целиком зависеть от опыта хирурга, что повышает вероятность наличия систематической ошибки. Для читателей было бы лучше, если бы результаты исследования оценивались в свете этого методологического недостатка.

Возможно, именно при обсуждении недостатков исследования следует представить данные о любых погрешностях* результатов. Погрешности могут быть связаны с рядом аспектов исследования, например, оценкой первичного исхода (см. пункт 6) или диагностикой (см. пункт 3а). Например, в исследовании у детей могла быть использована шкала, обоснованность которой была подтверждена при проверке только у взрослых, или один из исследователей, оценивающих клинические исходы, мог не пройти необходимую подготовку. Такие моменты могут привести к неточным результатам и должны быть обсуждены авторами.

Всегда нужно иметь в виду различие между статистической значимостью и клиническим значением. Авторам особенно следует избегать распространенной ошибочной интерпретации статистически незначимых различий как доказательства эквивалентности сравниваемых вмешательств. Независимо от значения p только диапазон доверительного интервала (см. пункт 17)

позволяет определить наличие клинически значимого эффекта лечения [94].

Авторы должны проявлять особую осторожность при трактовке результатов испытаний с множественными сравнениями*. Такие множественные сравнения неизбежны при использовании нескольких вмешательств или критериев оценки, разных периодов времени оценки, анализа в подгруппах и других факторов. В таких условиях некоторые статистически значимые различия, скорее всего, имеют только случайную причину.

Пункт 21. Обобщаемость (внешняя валидность, применимость) результатов испытания

Пример

«Это испытание было достаточно крупным и продолжительным, но популяции пациентов с ОА (остеоартритом) и РА (ревматоидным артритом) намного шире, а реальная продолжительность лечения значительно больше, чем 6 мес. Кроме того, у многих пациентов с ОА и РА имеются сопутствующие заболевания (например, активные заболевания желудочно-кишечного тракта), которые в данном исследовании относились к критериям исключения. Таким образом, результаты этого исследования не отражают частоту возникновения редких побочных эффектов и не могут быть экстраполированы на всех больных этими заболеваниями, встречающихся в общей клинической практике» [180].

Разъяснение

Внешняя валидность, называемая также обобщаемостью или применимостью, — это степень, с которой результаты исследования могут быть применимы в других обстоятельствах [181]. Необходимым условием для внешней валидности результатов является их внутренняя валидность (достоверность): когда результаты несовершенного испытания недостоверны, вопрос о его внешней валидности просто неуместен. Не существует внешней валидности как таковой: этот термин обретает смысл только в связи с конкретными условиями, которые не изучались в ходе конкретного испытания. Например, применимы ли результаты данного РКИ к данному больному или к группам больных определенного возраста, пола, с определенной стадией заболевания или с сопутствующими заболеваниями? Применимы ли результаты данного РКИ при использовании других препаратов того же фармакологического класса (группы), других дозировок, схем и путей введения, а также сопутствующей терапии? Можно ли ожидать одинаковых результатов при использовании вмешательства в системах первичной, квалифицированной и специализированной медицинской помощи? Как влияет вмешательство на другие клинические исходы, которые не оценивались в данном испытании, и как по-

влияло бы на результаты изменение продолжительности лечения и наблюдения?

Внешняя валидность — предмет субъективной оценки, которая зависит от характеристик участников, клинической базы, применявшихся схем лечения и оцениваемых клинических исходов [182]. Поэтому очень важно, чтобы в отчете была представлена полная информация о критериях включения участников, клинической базе исследования и ее местонахождении (см. пункт 3), вмешательствах и схемах их применения (см. пункт 4), определении клинических исходов (см. пункт 6), начале и конце периодов включения и наблюдения (см. пункт 14). Важно также сообщать о доле больных в контрольной группе, у которых развился тот или иной клинический исход (что позволяет оценить степень риска его возникновения в контрольной группе).

Несколько соображений имеют значение, когда результаты испытания нужно применить к конкретному больному [183-185]. Эффективность лечения может быть разной у отдельных больных, участников одного РКИ или нескольких исследований, включенных в систематический обзор, однако такие различия, как правило, имеют, скорее, количественный, чем качественный характер. За редким исключением [185] лечение, которое оказалось полезным для узкого круга пациентов, имеет гораздо более широкую применимость на практике. При оценке соотношения пользы и риска определенного вмешательства у отдельного больного или группы больных с характеристиками, отличающимися от характеристик участников РКИ, полезно ориентироваться на рассчитанные авторами отчета показатели, учитывающие исходный риск и размер эффекта, как, например, число больных, которых необходимо лечить в течение определенного времени для получения еще одного благоприятного исхода, или число больных, которые должны получить лечение, чтобы развился еще один неблагоприятный исход [185-187]. Наконец, убедившись, что в конкретном случае вмешательство приемлемо по соображениям эффективности и безопасности, врач обязан учесть мнение и предпочтения больного. Логика рассуждений врача при оценке применимости результатов РКИ в других условиях оказания медицинской помощи и при использовании других вмешательств должна быть аналогичной.

Пункт 22. Общая интерпретация результатов в связи с имеющимися современными доказательствами

Пример

«Результаты исследований, опубликованных до 1990 г, указывали на то, что профилактическая иммунотерапия также снижает частоту внутрибольничных инфекций у младенцев с очень низкой массой тела при рождении. Однако эти исследования включали малое число больных, проводились в различных популя-

циях больных, имели различную структуру, в них применялись разные препараты и дозы препаратов. В данном крупном многоцентровом РКИ повторное внутривенное введение иммуноглобулина не сопровождалось статистически значимым снижением частоты внутрибольничных инфекций у недоношенных детей с массой тела при рождении от 501 до 1500 г» [188].

Разъяснение

Результаты РКИ важны независимо от того, какое вмешательство оказалось лучше, каков размер эффекта или насколько точны результаты. Читателям интересно знать, как эти результаты соотносятся с результатами других ранее опубликованных рандомизированных контролируемых испытаний. В идеале это может быть достигнуто путем включения формального систематического обзора (мета-анализа) в раздел «Результаты» или «Обсуждение» [82, 189, 190]. Но такое обобщение доступно только при наличии опубликованных результатов предыдущих РКИ (например, в базе данных Cochrane Controlled Trials Register [191]) и часто практически невыполнимо.

Включение систематического обзора в разделе «Обсуждение» позволяет читателю интерпретировать результаты испытания в свете всей совокупности доказательств, имеющихся на данный момент в литературе. Эта информация может помочь читателям оценить, насколько данные, полученные в ходе этого РКИ, схожи с результатами других исследований на эту тему, а также дать ценную информацию о степени сходства между участниками разных исследований. Последние данные свидетельствуют о том, что в настоящее время такая информация в отчетах о РКИ должным образом не рассматривается [192]. Для статистического объединения результатов данного РКИ и предшествующих исследований можно использовать методы Байеса [193].

Мы рекомендуем авторам обсуждать результаты РКИ, по крайней мере, в рамках уже имеющихся доказательств. Это обсуждение должно быть систематическим и не должно ограничиваться цитированием работ, подтверждающих результаты представляемого РКИ [194]. Рекомендуется включить в этот раздел систематический обзор или указать на недостаток информации, если полноценное обсуждение невозможно.

Заключение

Оценка эффективности медицинских вмешательств может быть ошибочной, если исследователями не будет сведена к минимуму вероятность возникновения систематических ошибок при сравнении. Рандомизированное распределение в группы исследования остается единственным методом, который исключает систематические ошибки, связанные с отбором и влиянием других факторов. Действительно, во многих методологических обзорах [195–197], хотя и не во всех

[198, 199], отмечены закономерные различия при сравнении рандомизированных и нерандомизированных исследований.

Однако систематические ошибки ставят под угрозу даже РКИ, если такие исследования проводятся неправильно [200]. Результаты недавних анализов свидетельствуют о наличии в некоторых РКИ систематических ошибок, которые приводят к ошибочным результатам. В четырех независимых исследованиях было показано, что в РКИ с неправильно организованным или недостаточным сокрытием порядка распределения участников в группы размер эффекта был завышен в среднем на 30–40% по сравнению с теми исследованиями, где этот процесс был правильным [2, 4, 5, 201]. В целом, плохо выполненные РКИ преувеличивают эффект лечения и характеризуются значимыми систематическими ошибками.

Только в высококачественных исследованиях с правильно выбранной структурой вероятность возникновения систематических ошибок сведена к минимуму. Разработка и внедрение РКИ требуют от исследователей методологического и клинического опыта, тщательности при выполнении [22, 106] и постоянной готовности к непредвиденным трудностям, не замеченным ранее проблемам и методологическим недостаткам. При написании отчета об РКИ также следует стремиться свести к минимуму возможность систематических ошибок. Читатели не должны теряться в догадках относительно применявшихся методов исследования, пытаясь разграничить исследования с достоверными и сомнительными результатами. Этика проведения клинических испытаний опирается на принципы добросовестной практики научных исследований, а результаты любых научных исследований следует представлять в соответствии с принципами добросовестной практики научных публикаций [202].

Эта пояснительная статья написана, чтобы облегчить авторам использование принципов CONSORT при написании отчетов об РКИ и объяснить в целом важность правильного представления их результатов. Заявление CONSORT может помочь исследователям при разработке новых испытаний и служить ориентиром рецензентам и редакторам при оценке рукописей. Материалы CONSORT находятся в непрерывном развитии, подвергаются динамичному процессу непрерывной оценки, уточнению и, при необходимости, изменению. Таким образом, изложенные в этой статье принципы CONSORT и контрольный перечень вопросов, которые рекомендуется рассмотреть при представлении отчета о РКИ [56–58], открыты для изменений по мере накопления новых данных и критических замечаний.

Использование первой версии заявления CONSORT, несмотря на ее несовершенство, по-видимому, привело к некоторому улучшению качества отчетов об

РКИ в тех журналах, которые признали принципы CONSORT [54, 56-58]. Другие группы используют принципы CONSORT для улучшения качества отчетов исследований с другой структурой, например, испытаний диагностических тестов (Lijmer J., личное общение), мета-анализов РКИ [203] и мета-анализов обсервационных исследований [204]. Есть надежда, что этот дух сотрудничества будет сохранен и впредь.

На веб-сайте группы CONSORT (<http://www.consort-statement.org>) представлены обучающие материалы и база данных, в которой хранятся другие материалы, необходимые при составлении отчета об РКИ. Сайт включает множество примеров из реальных испытаний, в том числе все примеры, приведенные в этой статье. База данных будет пополняться новыми образцами правильного и неправильного представления результатов РКИ; дополнительные предложения можно направлять координатору CONSORT (Leah Lepage; llepage@uottawa.ca). Будут приложены все усилия к тому, чтобы сделать эти примеры легкодоступными и распространить их для повышения квалификации клинических исследователей сейчас и в будущем.

Принципы CONSORT будут периодически переоцениваться до тех пор, пока не появятся прямые доказательства важности каждого пункта из перечня вопросов и схемы проведения РКИ. Члены группы CONSORT продолжают поиск в литературе статей, посвященных различным аспектам улучшения качества отчетов об РКИ, и призывают авторов этих статей сообщать о них координатору группы. Вся эта информация будет размещена на сайте группы и будет регулярно обновляться.

Усилия группы CONSORT не прошли незамеченными. Редакционные коллективы многих журналов, включая Lancet, British Medical Journal, Journal of the American Medical Association и Annals of Internal Medicine, различные объединения редакторов биомедицинских периодических изданий, в том числе Международный комитет редакторов медицинских журналов (Ванкуверская группа) и Совет редакторов научных журналов, официально поддержали CONSORT. Другие издания, также обеспокоенные качеством отчетов о клинических испытаниях, могут присоединиться к их числу и сообщить о своей поддержке принципов CONSORT, зарегистрировавшись на сайте группы. В конечном счете, эти совместные усилия должны помочь людям, нуждающимся в любых видах медицинской помощи.

Словарь терминов

Скорректированный (стандартизованный) анализ (Adjusted analysis): обычно применяется для устранения (коррекции) исходной неоднородности важных характеристик участников между группами; иногда используется для коррекции значения *P* с учетом множественных измерений. См.

Множественные сравнения.

Неблагоприятный эффект (Adverse event): нежелательный эффект, выявленный у участников РКИ; этот термин используется независимо от того, связан ли эффект с изучаемым вмешательством. См. также Побочный эффект.

Сокрытие распределения (порядка отнесения) участников РКИ в группы вмешательства (Allocation concealment): метод предотвращения систематической ошибки, связанной с отбором участников, за счет сохранения в тайне последовательности распределения участников в группы вмешательства от лиц, осуществляющих включение участников в РКИ, непосредственно до момента их отнесения к той или иной группе. Сокрытие распределения предотвращает влияние исследователей (неосознанное или сознательное) на распределение участников в группы вмешательства.

Соотношение распределения (порядка отнесения, рандомизации) (Allocation ratio): соотношение предполагаемого количества участников в каждой из групп сравнения. В РКИ с двумя группами это соотношение, как правило, равно 1:1, но иногда используется неравное распределение (например, в соотношении 1:2).

Последовательность (порядок) распределения (рандомизации) (Allocation sequence): перечень вмешательств, составленный с использованием методов генерации случайной последовательности, применяемый для отнесения последовательно включаемых участников к той или иной группе вмешательства. Также называется "список распределения", "список рандомизации" или "случайный список".

Систематическая ошибка, связанная с выявлением и подтверждением определенного клинического исхода (Ascertainment bias): систематическое искажение результатов РКИ при оценке клинических исходов исследователем или самим участником, знающим о применяемом вмешательстве.

Отнесение (распределение) (Assignment): См. Рандомизация (случайный порядок отнесения участников испытания к той или иной группе) (Random assignment).

Исходные характеристики (Baseline characteristics): демографические, клинические и другие особенности, отмечаемые у каждого участника в начале исследования, т.е. до применения вмешательства. См. также Прогностический признак (прогностически значимая переменная).

Систематическая ошибка (систематическое отклонение) (Bias): систематическое искажение оценки "истинного" эффекта вмешательства, связанное с неправильным выбором структуры РКИ, его проведением или анализом данных.

Слепой метод (маскирование вмешательства) (Blinding, masking): практика сохранения в тайне назначенного вмешательства от участников, медицинского персонала и лиц, осуществляющих сбор данных или оценку клинических исходов, а иногда и от лиц, проводящих анализ результатов. Слепой метод предназначен для предотвращения систематических ошибок, связанных с воздействием персонала, участвующего в проведении исследования. Чаще всего применяется двойной слепой метод (doubleblinding) — маскирование вмешательства от участников, медицинского персонала и лиц, осуществляющих сбор данных или оценку клинических исходов. Термин «маскирование»

может быть использован вместо «ослепление».

Блоковая рандомизация (Block randomization): см. Рандомизация внутри блоков (Permuted block design).

Блок (Blocking): см. Рандомизация внутри блоков (Permuted block design).

Группы сравнения (Comparison groups): группы, в которых сравнивается эффективность различных вмешательств при рандомизированном исследовании; применяются также термины «группы исследования», «группы лечения/вмешательства» или отдельно «основная группа» и «контрольная группа».

Соккрытие (Concealment): см. Соккрытие распределения (порядка отнесения) участников РКИ в группы вмешательства (Allocation concealment).

Доверительный интервал (Confidence interval): мера точности оценки показателя. Интервал представляет собой диапазон значений, в пределах которого «истинная» величина этого показателя находится с определенной степенью вероятности (обычно 95%). Доверительный интервал измеряется в тех же единицах, что и показатель. Чем шире диапазон доверительного интервала, тем меньше точность оценки, и наоборот.

Влияние сопутствующих факторов (Confounding): искаженная оценка эффекта вмешательства в тех случаях, когда группы сравнения различаются не только по применяемым вмешательствам, но и по другим факторам (например, исходным характеристикам участников, прогностическим факторам или сопутствующей терапии). Чтобы сопутствующий фактор мог повлиять на изучаемый исход, он должен иметь прогностическое значение для этого исхода и должен быть неравномерно распределен в группах сравнения. См. также Скорректированный (стандартизованный) анализ (Adjusted analysis).

Детерминистский метод формирования групп (Deterministic method of allocation): метод отнесения участников к той или иной группе в заранее определенном порядке, не содержащем элемент случайности (например, поочередно в зависимости от дня недели, номера больницы или даты рождения больного). Так как о порядке отнесения известно заранее, это позволяет заинтересованным лицам вмешиваться в процесс формирования групп, способствуя систематической ошибке, связанной с отбором участников. См. также Систематическая ошибка, связанная с отбором участников, и Соккрытие порядка отнесения участников к той или иной группе (Selection bias; Allocation concealment).

Размер эффекта (Effect size): см. Эффект вмешательства (Treatment effect).

Критерии включения (Eligibility criteria): клинико-демографические характеристики, которые должны определяться у участников исследования.

Клинический исход (конечная точка исследования) (End point): см. Критерий оценки (Outcome measure).

Включение (Enrollment): акт допуска к участию в исследовании, осуществляемый только после обследования потенциальных кандидатов для оценки соответствия целям РКИ перед проведением рандомизации.

Внешняя валидность (обобщаемость, применимость) (External validity): степень применимости результатов данного РКИ при других обстоятельствах.

Наблюдение (Follow-up): периодические контакты исследователей с участниками в ходе рандомизированного исследования для выполнения назначенных вмешательств, их изменения, регистрации эффекта вмешательств и сбора данных. См. также Наблюдение не до конца исследования (преждевременное прерывание наблюдения) (Loss to follow-up).

Генерация последовательности распределения (отнесения участников к той или иной группе) (Generation of allocation sequence): процедура выработки случайной последовательности отнесения участников к той или иной группе с помощью таблицы случайных чисел или компьютерной программы генерации случайных чисел. Применяется при простой, блоковой или стратифицированной рандомизации.

Гипотеза (Hypothesis): предположение о том, что сравниваемые вмешательства по-разному влияют на клинический исход. Нулевая гипотеза об отсутствии этого различия требует проверки с помощью специальных статистических тестов, в ходе которых рассчитывают значение p .

Погрешность (Imprecision): количественное выражение неопределенности при оценке таких показателей, как размер эффекта; как правило, представляется в виде 95% доверительного интервала. Кроме того, в более общем плане означает все источники неопределенности, например ошибки измерения.

Анализ, проводимый из допущения, что все больные получили назначенное вмешательство (анализ в соответствии с назначенным вмешательством) (Intention-to-treat analysis): стратегия анализа данных, подразумевающая, что данные обо всех участниках анализируются в соответствии с тем, к какой группе вмешательства они были отнесены первоначально (вне зависимости от того, применялось ли в действительности это вмешательство). Такой анализ предотвращает систематическую ошибку, связанную с выбыванием или исключением участников при несоблюдении предписанных назначений и возможным из-за этого нарушением исходной однородности групп сравнения достигнутой в результате рандомизации.

Взаимодействие (Interaction): ситуация, в которой сила воздействия одной независимой переменной на исход изменяется под влиянием второй независимой переменной. В ходе РКИ проведение теста на взаимодействие позволяет выявить различие в размере эффекта между подгруппами. См. также Анализ в подгруппах (Subgroup analysis).

Промежуточный анализ (Interim analysis): сравнительный анализ групп вмешательства в любое время до формального завершения испытания; как правило, до окончания периода включения. Такой анализ часто используется вместе с правилами прекращения исследования, чтобы испытание могло быть остановлено, если его участники подвергаются неоправданному риску. Сроки и периодичность промежуточного анализа должны быть указаны в протоколе РКИ.

Внутренняя валидность (достоверность, обоснованность) (Internal validity): степень свободы исследования от систематических ошибок, обеспеченная выбором структуры и правильностью проведения РКИ.

Вмешательство (Intervention): лечение или другой метод изучаемого медицинского воздействия. Эффекты вмеша-

тельств количественно выражают с помощью критериев оценки исходов.

Наблюдение не до конца исследования (преждевременное прерывание наблюдения) (Loss to follow-up): потеря контакта с некоторыми из участников с невозможностью полного сбора всех запланированных данных. Преждевременное прерывание наблюдения является распространенной причиной отсутствия данных, особенно при долгосрочных исследованиях. См. также Наблюдение (Follow-up).

Минимизация (Minimization): метод формирования групп сравнения, который преследует те же цели, что и стратификация, и обеспечивает однородность групп вмешательства по конкретным прогностическим факторам. Рандомизированно относят к той или иной группе лишь первого больного, а всех последующих распределяют таким образом, чтобы свести к минимуму имеющуюся в этот момент неоднородность по конкретным прогностическим факторам. Минимизация является приемлемой альтернативой рандомизации (табл. 3).

Множественные сравнения (Multiple comparisons): многочисленные статистические анализы одних и тех же данных. Множественные статистические сравнения повышают вероятность возникновения ошибки первого типа: то есть выявляемое различие приписывается действию вмешательства, хотя оно имеет случайный характер.

Множественность результатов (Multiplicity): проведение в ходе РКИ большого числа сравнений, часто в связи с использованием множества критериев оценки исходов, многократной оценкой исходов в разные периоды времени после применения вмешательства, анализом в подгруппах или наличием нескольких групп сравнения.

Цели исследования (Objectives): общие вопросы, для ответа на которые проводится исследование. Цель может быть связана с проверкой одной или нескольких гипотез, которые помогают ответить на поставленные вопросы. См. также Гипотеза (Hypothesis).

Открытое испытание (Open trial): рандомизированное исследование, в котором не применялся слепой метод.

Критерий оценки исхода (Outcome measure): показатель, позволяющий оценить изучаемый клинический исход (так называемая конечная точка исследования). Предполагается, что различия этих показателей в группах сравнения обусловлены применением разных вмешательств. Основной (первичный) клинический исход представляет наибольший интерес для исследователей. Данные о дополнительных (вторичных) клинических исходах позволяют оценить дополнительные эффекты изучаемого вмешательства.

Участник (Participant): человек, принимающий участие в испытании, который, как правило, должен отвечать определенным критериям соответствия. См. также Включение и Набор потенциальных участников (Recruitment, Enrollment).

Систематическая ошибка, связанная с ходом исследования (Performance bias): систематические различия в лечении, которое проводится у больных в группах сравнения помимо изучаемого вмешательства.

Рандомизация внутри блоков (Permuted block design): способ рандомизации, который гарантирует постоянное соотно-

шение (например, 1:1 или 2:1) между числом участников, отнесенных в группы сравнения: генерируется последовательность распределения, в которой число отнесений участников в группы вмешательства удовлетворяет определенному соотношению в каждом «блоке» с заранее определенным размером. Так, в блоке из 12 участников соотношение рандомизации может составлять 1:1 (6 участникам будет назначено вмешательство А, другим 6 участникам — вмешательство В) или 2:1 (в этом случае 8 участникам будет назначено вмешательство А, 4 участникам — вмешательство В). Генерация порядка отнесения участников к той или иной группе включает в себя случайный выбор из числа всех перестановок при соблюдении заданного соотношения рандомизации.

Запланированный анализ (Planned analyses): статистический анализ данных, указанный в протоколе испытания (то есть запланированный до сбора данных). Иначе называется априорным анализом и противопоставляется незапланированному анализу: исследовательским (exploratory), обусловленным полученными данными (data-derived) или вторичным (post hoc analyses). См. также Анализ в подгруппах (Subgroup analyses).

Статистическая мощность (чувствительность) (Power): вероятность (как правило, рассчитываемая до начала испытания), что при испытании будет выявлен статистически значимый эффект вмешательства заданного размера. Зачастую, чтобы придать исследованию желаемую силу, подбирается определенный размер выборки. См. Размер выборки (Sample size).

Точность (Precision): см. Погрешность (Imprecision).

Прогностически значимая переменная (прогностический показатель) (Prognostic variable): исходная характеристика, которая влияет на исход в отсутствие вмешательства. Простая (неограниченная) рандомизация может привести к исходной неоднородности групп сравнения по прогностически значимым переменным, что искажает результаты и снижает достоверность исследования. Избежать этого позволяет применение методов стратификации и минимизации. См. также Скорректированный анализ, Ограниченная рандомизация.

Нарушение протокола (Protocol deviation): несоблюдение заданного протокола исследования как в целом, так и в отношении отдельных участников. Примерами могут быть ошибочное включение в РКИ участников, не отвечающих критериям включения, или применение у участников вмешательств, которые отличаются от указанных в протоколе.

Рандомизация; случайное распределение; случайный порядок отнесения участников в группы (Random allocation; random assignment; randomization): процесс отнесения участников в группы таким образом, что все из участников рандомизированного исследования имеют известные и, как правило, равные шансы быть отнесенными к данной группе. Рандомизация предназначена для того, чтобы невозможно было предвидеть заранее, в какую группу будет отнесен конкретный участник.

Набор участников (Recruitment): процесс подбора участников рандомизированного исследования. См. также Включение (Enrollment).

Ограниченная рандомизация (Restricted randomization): применение при рандомизации любого дополнительного метода, позволяющего уравновесить группы по размеру или исходным характеристикам участников. Блоковая рандомизация используется, чтобы обеспечить примерно одинаковый размер групп сравнения. При стратификации для обеспечения однородности исходных характеристик участников в группах вмешательства ограниченная рандомизация проводится отдельно в каждой из двух или более подгрупп участников (например, среди лиц с определенной тяжестью заболевания или при многоцентровых РКИ — в каждом медицинском центре) (таблица 3).

Размер выборки (Sample size): число участников РКИ. Планируемый размер выборки — это число участников, которое рассчитывают заранее с учетом статистической чувствительности, которой должно обладать исследование. Размер выборки должен быть достаточен для того, чтобы с высокой вероятностью выявить статистически значимый эффект заданного размера (если таковой существует на самом деле). Реальный размер выборки — это число участников испытания, прошедших рандомизацию, получивших предписанное вмешательство в ходе исследования или включенных в анализ.

Систематическая ошибка, связанная с отбором участников (Selection bias): систематические ошибки, возникающие при формировании групп вмешательства, приводящие к различиям в прогнозе между группами сравнения из-за явного и скрытого несоответствия исходных характеристик участников вследствие неправильного отбора и отнесения участников к той или иной группе. Термин используется также в значении нерепрезентативности выборки участников исследования по отношению ко всей популяции потенциальных участников. См. также Скрытие отнесения участников к той или иной группе (Allocation concealment) и Внешняя валидность, обобщаемость (External validity).

Побочный эффект (Side effect): непреднамеренный, неожиданный или нежелательный эффект вмешательства. См. также Неблагоприятный эффект (Adverse event).

Простая рандомизация (Simple randomization): рандомизация, при проведении которой не использовались какие-либо дополнительные методы ограничения. При РКИ с 2

группами сравнения такой порядок рандомизации можно сравнить с подбрасыванием монеты. См. Ограниченная рандомизация (Restricted randomization).

Правило прекращения исследования (Stopping rule): статистический критерий, используемый в некоторых РКИ в ходе запланированного и указанного в протоколе промежуточного анализа данных для того, чтобы определить момент, когда исследование может или должно быть досрочно прекращено в связи с явными преимуществами или недостатками одного из вмешательств, когда нет необходимости в дальнейшем сборе данных или чтобы не подвергать участников неоправданному риску. См. также Промежуточный анализ (Interim analysis).

Стратифицированная рандомизация (Stratified randomization): проведение рандомизации в подгруппах, выделенных в соответствии с характеристиками участников, такими как возраст или тяжесть заболевания, призвано обеспечить при формировании групп сравнения оптимальный баланс этих характеристик в группах вмешательства. См. также Ограниченная рандомизация (Restricted randomization).

Анализ в подгруппах (Subgroup analysis): анализ, в котором эффект вмешательства оценивается в определенных подгруппах участников испытания либо в дополнительных подгруппах, выделенных, например, по полу или по возрастным категориям. Размер выборки при анализе в подгруппах обычно очень мал, поэтому его статистическая чувствительность низка. При проведении анализа в подгруппах исследователи сталкиваются с проблемами, характерными для множественных сравнений. См. также Множественные сравнения (Multiple comparisons).

Эффект вмешательства (Treatment effect): показатель, отражающий различия в клинических исходах между группами сравнения. Обычно выражается как отношение рисков (относительный риск), отношение шансов, разница рисков для бинарных результатов и разница средних для непрерывных данных. Часто обозначается как «размер эффекта».

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте <http://www.consort-statement.org> или запросить в издательстве по адресу: rpc@sticom.ru

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО КАРДИОЛОГОВ
РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 11–13 ОКТЯБРЯ 2011 г. МОСКВА

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 11–13 октября 2011 г. в г. Москве в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект».

Тематика Конгресса:

- Совершенствование организации кардиологической службы
- Диспансеризация кардиологических больных
- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на www.scardio.ru за 1,5–2 месяца до начала Конгресса.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса.

Регистрационный взнос (не включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК до 1 июня 2011 г. — 1600 руб, с 1 июня до 1 сентября 2011 г. — 2000 руб, с 1 сентября 2011 г. — 2400 руб.

Опубликование тезисов (одна работа) — 400 руб (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты организационного взноса и публикации тезисов освобождаются члены правления ВНОК, председатели всех научных симпозиумов и участники конкурса «Молодых ученых».

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу: registrasiya@gnicpm.ru

Банковские реквизиты:

Получатель платежа: Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ОО «ВНОК»)
Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ «МК Банк» г.Москвы
БИК 044585428, к/с 30101810900000000428 Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2011; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2011.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 апреля 2011 г.

Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.
3. В содержании тезисов должны быть отражены цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронном адрес: tesisi@gnicpm.ru либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5" или СД диск) в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, ИвановИИМосква1 для одной (первой) работы и ИвановИИМосква2 для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении. Например: ТезисыИвановИАМосква1, ТезисыИвановИАМосква2.

Тезисы по почте в конверте на цифровом носителе отправлять по адресу: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ» Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов.

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо приложить файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

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., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий», Москва (точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов, обращайтесь к Загребельному Александру Васильевичу. Тел: 8 (916) 608-38-39, e-mail: azagrebely@gnicpm.ru

Конкурс молодых ученых

- К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.
- Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.
- Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет необходимо направить до 12 апреля 2011 г., с пометкой «На конкурс» в 2-х экземплярах следующие документы:
 - конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии);
 - тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов);
 - сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта);
 - направление от учреждения;
 - рекомендация научного руководителя.

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы. Результаты экспертизы будут размещены на сайте <http://www.scardio.ru> после 20 июля 2011 г. Процедура финала Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут). Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

По вопросам конкурса молодых ученых можете обратиться к Карповой Алле Владимировне. Тел: (495) 621-88-82 раб тел, e-mail: AKarpova@gnicpm.ru

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения

E-mail для заявки на участие в научной программе:

programma@gnicpm.ru

E-mail для заявки на участие в выставке:

vistavka@gnicpm.ru

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах «Спутник», «Салют» и др.

По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к Шкловской Марии, тел.: +7 (495) 739-39-53, факс: 7 (495) 956-89-34, e-mail: shklovskaya.maria@intourist.ru

Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони!

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб. 261 (ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий»)

Оргкомитет конгресса кардиологов

Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов Мехман Ниязиевич

Тел/факс (495) 624-45-93

Тел (495) 627-03-95

E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Российского национального конгресса кардиологов Москва, 11–13 октября 2011 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

Должность _____ Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: служебный с кодом города _____ домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____ Email _____

Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____

Просьба поставить ☒ в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 1 сентября 2011 г. на электронный адрес: registrasiya@gnicpm.ru, или по факсу (495) 624-45-93

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Капустиной Анне Владимировне. Тел: (495) 627-03-60 раб тел, e-mail: Akapustina@gnicpm.ru

КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ КАВКАЗА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ 14-15 СЕНТЯБРЯ 2011 г.

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в Конгрессе кардиологов Кавказа с международным участием, который состоится 14-15 сентября 2011 г. в г. Нальчик.

Тематика Конгресса:

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической помощи
- Диспансеризация кардиологических больных
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей. Полная научная программа размещается на www.scardio.ru за 3 месяца до начала Конгресса.

В рамках конгресса планируется издание сборника тезисов. Материалы конгресса будут опубликованы в журнале, рекомендованном ВАК РФ.

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.
4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронный адрес: Jbalanova@gnicpm.ru либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5" или СД диск) в формате Word

и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, ИвановИИМосква1 для одной (первой) работы и ИвановИИМосква2 для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указываются вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: ТезисыИвановИА-Москва1, ТезисыИвановИАМосква2)

Тезисы по почте в конверте на цифровом носителе отправлять по адресу: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ» Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов Кавказа.

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

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., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий», Москва (точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов, можете обратиться к Балановой Юлии Андреевне. Раб. тел.: (495) 627-03-60; моб. тел.: 8(926) 126-76-91, e-mail: Jbalanova@gnicpm.ru

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 5 апреля 2011 г. Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Опубликование тезисов (одна работа) — 300 руб (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Банковские реквизиты:

Получатель платежа: Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ОО «ВНОК»)
Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ «МК Банк» г.Москвы
БИК 044585428, к/с 30101810900000000428 Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов Кавказа.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму.

Предусмотрена организация проживания участников в гостиницах, ближайших к месту проведения Конгресса. Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб. 261
(ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий»)
Оргкомитет международного конгресса кардиологов Кавказа
Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов Мехман Ниязиевич
Тел/факс (495) 624-45-93
Тел (495) 627-03-95
E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Международный конгресс кардиологов Кавказа Нальчик, 14–15 сентября 2011 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____	Имя _____	Отчество _____
Должность _____	Ученая степень _____	Ученое звание _____
Место работы _____		
Служебный адрес с индексом _____		
Домашний адрес с индексом _____		
Телефон: служебный с кодом города _____ домашний с кодом города _____		
Факс с кодом города _____ Email _____		
Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____		
Просьба поставить ☒ в соответствующих квадратах:		
Нуждаетесь 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 20 августа 2011 г.
на электронный адрес: Mkovrigina@gnicpm.ru

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Ковригиной Марине Николаевне.
Тел: (495) 627-03-60 раб. тел., e-mail: Mkovrigina@gnicpm.ru

СПРАВКА

О РАБОТЕ РЕДАКЦИИ ЖУРНАЛА «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ» В 2010 ГОДУ

1. Поступили 122 статьи.

2. Не были опубликованы по разным причинам 10 (8,2%) статей. Основные причины: отзыв автором своей статьи после получения рецензии, повторные публикации ранее опубликованных материалов, отрицательные рецензии.

3. Рецензенты: проф. Адашева Т.В., проф. Александров А.А., к.м.н. Андреева Г.Ф., к.м.н. Аничков Д.А., к.м.н. Ахмеджанов Н.М., д.м.н. Бубнова М.Г., проф. Бунин Ю.А., проф. Гиляревский С.Р., д.м.н. Горбунов В.М., к.м.н. Горнякова Н.Б., проф. Горохова С.Г., проф. Дощицин В.Л., д.м.н. Ежов М.В., проф. Задионченко В.С., к.м.н. Иванова Л.П., проф. Калинина А.М., проф. Кароли Н.А., к.м.н. Колос И.П., проф. Конради А.О., к.м.н. Концевая А.В., проф. Котовская Ю.В., к.м.н. Куликов А.Ю., д.м.н. Кутишенко Н.П., к.м.н. Лишута А.С., к.м.н. Лукина Ю.В., д.м.н. Мамедов М.Н.-О., проф. Марцевич С.Ю., проф. Матюшин Г.В., проф. Метельская В.А., к.м.н. Мешков А.Н., к.м.н. Молчанова О.В., д.м.н. Новикова Т.Н., проф. Перова Н.В., проф. Савенков М.П., к.м.н. Сердюк С.Е., проф. Сулимов В.А., к.м.н. Толпыгина С.Н., к.м.н. Харлап М.С., к.м.н. Хидирова Л.Д., проф. Шальнова С.А., к.м.н. Шевченко И.И., д.м.н. Шерашов В.С., к.м.н. Шрейдер Е.В., проф. Явелов И.С., проф. Якусевич В.В.

В 2010 году срок между поступлением статьи в редакцию и ее приемом в печать составил в среднем 38 ± 5 дней (0-221 день), время от поступления статьи до ее публикации — $2,7 \pm 0,3$ месяца (0,4-11,6 месяцев).

В 2010 г. 7 статей, посвященных представлению результатов оригинальных исследований, были опубликованы в двуязычном варианте (на русском и английском языках).

В 2010 г. были опубликованы «Рекомендации по диагностике и лечению обмороков» (2009 г.); «Рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска перед операциями и ведению пациентов при некардиальных операциях»; «Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению инфекционного эндокардита» (новая версия 2009 года). Сложившаяся традиция публикации новых рекомендаций ESC или их обновленных версий будет продолжена и в дальнейшем.

В соответствии с достигнутой договоренностью с журналом JACC были переведены на русский язык и опубликованы 4 статьи, посвященные важным вопросам практической кардиологии. В дальнейшем планируется продолжение сотрудничества с журналом JACC и увеличение количества опубликованных переводных статей.

Начато формирование международного редакционного совета. В 2010 г. в него вошли ведущие кардиологи из разных стран мира, в том числе из ближнего зарубежья. Формирование международного редакционного совета в следующем году планируется продолжить.

В 2010 г. редколлегией подготовлены и одобрены новые Правила для авторов, в которых нашли отражение основные положения CONSORT (стандарты представления результатов исследований), а также Единые Требования к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы Международного Комитета Редакторов Медицинских Журналов. Принятые редколлегией Правила для авторов начнут действовать после их опубликования в данном номере (стр. 122-126).

ПРАВИЛА публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»

Настоящие Правила публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» (РФК) разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ (часть 4) от 18.12.2006 г. № 230, Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями и регулируют взаимоотношения между издательством «Столичная Издательская Компания» в лице редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», в дальнейшем именуемой «Редакция», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор».

Журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» (РФК) публикует рецензируемые статьи по всем аспектам сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе оригинальные клинические исследования, экспериментальные исследования с клинической значимостью, обзорные статьи по современным проблемам кардиологии, а также описания клинических случаев. Традиционно выходят 6 номеров в год (каждые 2 месяца); возможен выпуск до 8 номеров в год.

1. Правила подачи/издательская политика

- 1.1. Статьи следует направлять в электронном виде в Редакцию по E-mail: otsec@sticom.ru. Контактная информация с редакцией: тел (495) 624-55-09.
- 1.2. Рукописи принимаются на рассмотрение лишь при условии, что они не подавались в другие издания, не размещались в Интернете и не были опубликованы ранее.
- 1.3. Автор, направляя рукопись в Редакцию, поручает Редакции опубликовать ее в издании. Редакция при использовании рукописи вправе снабжать ее любым иллюстрированным или текстовым материалом, в т.ч. рекламного характера, и разрешать это делать третьим лицам.
- 1.4. Автор, направляя рукопись в Редакцию, соглашается с тем, что Редакция переходит исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала), в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т.п.; в том числе на ее полное или частичное воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод рукописи (материалов) на любые языки народов мира; экспорта и импорта экземпляров журнала с рукописью Автора в целях ее полного или частичного распространения; на переработку; на доведение до всеобщего сведения.
- 1.5. Указанные в п.п. 1.3. и 1.4. права Автор передает Редакции без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без ограничения, в т.ч. на территории Российской Федерации.
- 1.6. Редакция вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.
- 1.7. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.
- 1.8. За Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских целях, а также опубликования в иных изданиях фрагментов со ссылкой на основную публикацию.
- 1.9. Права на рукопись считаются переданными Автором Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором указанная выше рукопись публикуется.
- 1.10. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.
- 1.11. В случае публикации рукописи в журнале Редакция обязуется в качестве вознаграждения предоставить каждому автору один экземпляр журнала, в котором опубликована его рукопись. Для этого при направлении рукописи в редакцию в конце рукописи должны быть указаны почтовые адреса Автора(ов) с индексом для доставки экземпляров журнала.
- 1.12. Редакция имеет право направить материалы рукописи экспертам по обсуждаемой в ней теме для независимой экспертизы (рецензирования). Рецензирование рукописей предполагает принцип "двойного слепого рецензирования": авторы не знают, кто рецензент, а рецензент не знает, кто авторы, включая место их работы или учреждение(я), откуда выходит рукопись. Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены Автору(ам) для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа Автора(ов) на запрос редакции редколлегия может по своему усмотрению проводить независимое научное редактирование и вносить правки в рукопись или отказать в публикации. Научное редактирование, сокращение и исправление рукописи, изменение дизайна графиков, рисунков и таблиц направлено на приведение материала в соответствие со стандартами журнала. Смысл предоставленной информации при этом изменениям не подлежит.
- 1.13. Редакция не несет ответственность за достоверность информации, представленной в рукописи Автором(ами).
- 1.14. Желательно соответствие представленной рукописи руководящим принципам, изложенным Международным

Комитетом Редакторов Медицинских Журналов (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE) в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы: подготовка и редактирование биомедицинских публикаций», опубликованных в №№ 1-2 за 2010 г. и доступных на сайте журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»: <http://www.rpcardio.ru> (раздел «Авторам»).

- 1.15. Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.

2. Общие рекомендации для представления оригинальных научных работ

- 2.1. Желательно* соответствие представленных результатов клинических исследований «Единым стандартам представления результатов испытаний» (Consolidated Standards of Reporting Trials – CONSORT), разработанным группой ученых и редакторов и опубликованных в №№ 4-6 за 2010 г. и в № 1 за 2011 г. Материал доступен на сайте журнала: <http://www.rpcardio.ru> (раздел «Авторам»).
- 2.2. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman размером 12 пунктов через два интервала; ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу. Объем оригинальной статьи с учетом списка литературы, графиков, рисунков и таблиц не должен превышать 12 стандартных машинописных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы); описания клинического случая (заметок из практики) – 6 стандартных страниц; обзоров и лекций – 25 страниц.
- 2.3. Рукопись должна быть организована следующим образом: 1) титульный лист; 2) структурированное резюме и ключевые слова; 3) перечень сокращений; 4) текст; 5) благодарности (если применимо); 6) список литературы; 7) названия и легенды (там, где необходимо) рисунков, таблиц, схем, фотокопий в порядке их представления в рукописи; 8) рисунки, таблицы, схемы, фотокопии – на отдельных страницах в порядке представления в рукописи. Нумерация страниц должна начинаться с титульного листа.
- 2.4. При использовании рисунков, таблиц, схем, фотокопий, представленных в опубликованных ранее материалах, необходимы ссылки на авторов и источники публикации, а также желательно* разрешение на использование. Цифры в таблицах желательно не повторять, а описывать в тексте статьи.
- 2.5. Рукописи, основанные на описании оригинальных исследований, должны содержать следующие разделы: Введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования); Материал и методы; Результаты исследования; Обсуждение полученных результатов и Заключение. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.

3. Публикация результатов неконтролируемых исследований

- 3.1. Неконтролируемым исследованием следует считать такое исследование, в котором отсутствует группа контроля.
- 3.2. Статьи, основанные на описании результатов неконтролируемых исследований, будут приниматься к печати в рубрике «Практический опыт» только при условии обязательного отражения неконтролируемого дизайна (как ограничения исследования) в разделах Материал и методы и Обсуждение. Кроме того, раздел Заключение не должен преувеличивать значимость полученных результатов.

4. Этические аспекты

- 4.1. Исследования должны проводиться в соответствии с руководящими принципами Закона «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61 (если эти исследования проводились полностью или частично на территории Российской Федерации) и/или принципами «Надлежащей клинической практики» (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего должны подписать письменное информированное согласие на участие в нем. Авторы должны предоставить детали вышеуказанной процедуры при описании протокола исследования в разделе Материал и методы и указать, что Этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические методы, то желательно* привести их описание и дозы экспозиции в разделе Материал и методы.
- 4.2. Пациенты имеют право на неприкосновенность частной жизни и защиту (конфиденциальность) персональной информации. Поэтому информация, включающая изображения, имена, инициалы пациентов или номера медицинских документов, не должна быть представлена в материалах исследования. Если данная информация имеет значение для научных целей, необходимо получить письменное информированное согласие пациента (или родителя, опекуна, ближайших родственников, где применимо) на ее опубликование в печатном и электронном виде. При необходимости письменное согласие по запросу должно быть предоставлено в редакцию.
- 4.3. Исследования на животных должны соответствовать «Правилам лабораторной практики в РФ» (Good Laboratory Practice), утвержденным Приказом МЗ и СР от 23.08.2010 г. N 708н, и «Международным рекомендациям по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», принятым Международным советом медицинских научных обществ (CIOMS) в 1985 г.

5. Авторство

- 5.1. Каждый автор должен внести значимый вклад в представленную для опубликования работу.

* выполнение желательных рекомендаций будет способствовать более быстрому редактированию, принятию в печать и публикации представленных материалов.

5.2. Если в авторском списке рукописи представлены более 4 авторов, желательно* указание вклада в данную рукопись каждого автора в сопроводительном письме. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов. Для экономии места члены группы исследователей могут быть перечислены отдельным списком в конце статьи. Участие авторов в работе, представленной в рукописи, может быть следующее: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение на представление рукописи. Участие только в сборе данных не оправдывает авторство; по этому поводу может быть сделано соответствующее уведомление в разделе Благодарности. Рукописи должны быть представлены с сопроводительным письмом, содержащим информацию о том, что: 1) документ не находится на рассмотрении в другом месте; 2) статья не была ранее опубликована; 3) все авторы читали и одобрили рукопись; 4) документ содержит полное раскрытие конфликта интересов, 5) Автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов. В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

6. Конфликт интересов/финансирование

6.1. Желательно* раскрытие авторами (в виде сопроводительного письма или на титульном листе) возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в статье материалом. Все источники финансирования работы желательно перечислить в сноске на титульном листе, как и места работы всех авторов (в том числе корпоративные).

7. Содержание рукописи

7.1. Титульный лист

- 7.1.1. Включает название (заглавными буквами), инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения(ий), из которого(ых) вышла рукопись, город, страна, почтовый адрес с индексом.
- 7.1.2. Краткое название статьи (не более 45 символов) для размещения на колонтитулах.
- 7.1.3. Сведения об авторах, включая имена авторов полностью (фамилия, имя, отчество; ученые степени и звания, должности по основному месту работы и совместительству, в том числе корпоративные).
- 7.1.4. Под заголовком «Автор, ответственный за переписку» дать полное имя, полный почтовый адрес, e-mail; номер телефона автора, с которым будет осуществляться связь.

7.1.5. Рукопись (или сопроводительное письмо) должна быть подписана всеми авторами.

7.1.6. Желательно* также представить информацию о грантах, контрактах и других формах финансовой поддержки; заявление о конфликте интересов.

7.2. Резюме

7.2.1. К рукописи необходимо приложить резюме (объем не более 300 слов). Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждения(ий), из которого(ых) вышла рукопись, и его(их) полный адрес. В заголовке резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств.

7.2.2. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: Цель, Материал и методы, Основные результаты, Заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. Все данные, представленные в резюме, должны отражаться в рукописи.

7.2.3. В конце резюме должны быть представлены 5-6 ключевых слов статьи.

7.2.4. *Редакция будет благодарна авторам за предоставление помимо обязательного резюме на русском языке также и английского его перевода.

7.3. Список выбранных сокращений и их определения

7.3.1. Для экономии места в журнале во всей рукописи могут быть использованы до 10 сокращений общих терминов (например, ЭКГ, ЧКВ, АКШ) или названий (GUSTO, SOLVD, TIMI). На отдельной странице, следующей за структурированным рефератом, приводится список выбранных сокращений и их определения (например, АКШ=аортокоронарное шунтирование). Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Строго не рекомендуется применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

7.4. Текст

7.4.1. Текст рукописи оригинальных работ должен быть структурирован на Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение.

7.4.2. Текст рукописи описания клинического случая, обзоров и лекций может быть не структурирован, но желательно включать разделы (тексты) Обсуждение и Заключение (Выводы, Рекомендации).

7.4.3. В заголовке работы необходимо указывать международное название лекарственных средств. Исключения составляют случаи, когда использование торговых названий обосновано по существу (например, при публикации результатов исследований био- или терапевтической эквивалентности препаратов). В

* выполнение желательных рекомендаций будет способствовать более быстрому редактированию, принятию в печать и публикации представленных материалов.

тексте можно использовать торговое название, но не более 1 раза на стандартную страницу (1800 знаков с пробелами).

- 7.4.4. Необходимо использовать заголовки и подзаголовки в разделах Методы, Результаты и Обсуждение. Каждые ссылка, рисунок и таблица должны быть пронумерованы и указаны в тексте в порядке упоминания.
- 7.4.5. Все единицы измерения в рукописи должны быть представлены в системе СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.
- 7.4.6. Каждый рисунок, схема, таблица, фотоиллюстрация, ссылка на литературу, источник должны быть указаны в тексте в порядке упоминания.
- 7.4.7. Ссылки в тексте обозначать (представлять) арабскими цифрами в квадратных скобках.

7.5. Статистика

- 7.5.1. Все публикуемые материалы могут быть рассмотрены на соответствие и точность статистических методов и статистическую интерпретацию результатов. В разделе Методы должен присутствовать подраздел подробного описания статистических методов, включая конкретные методы, используемые для обобщения данных; методов, используемых для проверки гипотез (если таковые имеются), и уровень значимости для проверки гипотез. При использовании более сложных статистических методов (помимо t-теста, хи-квадрата, простой линейной регрессии) должен быть указан статистический пакет, применявшийся при обработке результатов, и номер его версии.

7.6. Благодарности

- 7.6.1. Раздел Благодарности или Приложение должен содержать не более 100 слов.

7.7. Ссылки

- 7.7.1. Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал на отдельном листе, каждый источник — с новой строки под порядковым номером. Список литературы необходимо составлять в порядке цитирования авторов. Используйте Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.
- 7.7.2. Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы.
- 7.7.3. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы, тезисы, опубликованные более двух лет назад, а также материалы, наличие которых невозможно проверить (материалы локальных конференций и т.п.). Обозначить принадлежность материала к тезисам в скобках — (тезисы).
- 7.7.4. Желательно* ссылаться на печатные источники в периодических изданиях, входящих в список ВАК.
- 7.7.5. С целью повышения цитирования авторов в журнале

проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодеров в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодеров, а название статьи — смысловая транслитерация (перевод). При наличии оригинальной транслитерации указанного источника используется последняя. Редакция будет признательна авторам за предоставление транслитерированного варианта списка литературы. Для удобства транслитерации возможно использование онлайн-сервисов: <http://translit.ru>.

- 7.7.6. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.
- 7.7.7. Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным Стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для её баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) и обновленному в 2009 г. В отношении информации по рекомендуемым форматам разнообразных типов ссылок авторам следует проконсультироваться на сайте NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Ниже приведены примеры оформления ссылок в соответствии с рекомендациями NLM.

Периодические издания

- 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 AnTicoagulations and Risk factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285(18):2370-5.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

- Baevskiy R.M., Ivanov G.G., Chireykin L.V. et al. Analysis of heart rate variability using different ECG systems (guidelines). Vestnik aritmologii 2002; 24: 65-86. Russian (Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и соавт. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). Вестник аритмологии 2002; 24: 65-86).

Сначала пишутся фамилии авторов, затем следуют инициалы. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

Обратите, пожалуйста, внимание на пунктуацию ссылок. Между названием журнала и годом его выпуска не ставится запятая, после года выпуска следует без пробела точка с запятой, том (номер), двоеточие, страницы. Нет никаких обозначений «том», «№», «страницы». Ссылки на российские периодические источники ли-

* выполнение желательных рекомендаций будет способствовать более быстрому редактированию, принятию в печать и публикации представленных материалов.

тературы часто не имеют тома или сквозной нумерации страниц в течение года. В этом случае в скобках следует указывать номер выпуска.

Если авторов более 4, можно указать первых 3 авторов и написать "et al." или «и др.». Если авторов 4 и менее, надо указывать всех авторов.

Главы в книге

- Swanton R.H., Banerjee S. Cardiac Failure. In: Swanton R.H., Banerjee S., eds. Swanton's Cardiology: A concise guide to clinical practice Sixth Edition. Oxford: Blackwell Publishing; 2008. pp. 255-309.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

- Belenkov Yu.N. Cardiomyopathies. In.: Chazov E.I., Belenkov Yu.N., eds. Rationale for drug therapy of cardiovascular diseases: A guide for medical practitioners. Moscow: Litterra Publishers; 2006. pp. 431-452. Russian (Беленков Ю.Н. Кардиомиопатии. В кн.: Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., редакторы. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2006. с. 431-452).

В ссылке на главу в книге сначала следует указывать авторов соответствующей главы, затем название главы. Далее следует указать «В кн.», или «In:», потом редакторов (титulyных авторов) книги, ее название, номер издания, издательство, город выпуска, год и страницы, относящиеся к соответствующей главе. Обратите внимание на пунктуацию. Нет никаких кавычек. В российских источниках города издания Москва и Санкт-Петербург могут обозначаться коротко буквами М и СПб, соответственно.

Книга

Русскоязычные источники с транслитерацией:

- Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Tsyrlin V.A. The autonomic nervous system and hypertension. SPb.: Meditsinskoe izdatel'stvo; 2008. Russian (Шляхто Е.В., Конради А.О., Цырлин В.А. Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия. СПб.: Медицинское издательство; 2008).

Веб-сайты должны быть перечислены в списке литературы, но не в тексте. Ссылки на веб-сайты следует использовать только тогда, когда оригинальный текст недоступен. Ссылки должны быть оформлены следующим образом:

WHO. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). www.who.int/csr/sars/en/index.html. Дата последнего обновления: June 1 2010. Дата последнего доступа: June 10 2010.

7.8. Графики, схемы, рисунки

- 7.8.1. Графики, схемы и рисунки принимаются в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Графики, схемы и рисунки должны быть размещены на отдельных страницах, пронумерованы в порядке упоминания в тексте, иметь название и при необходимости

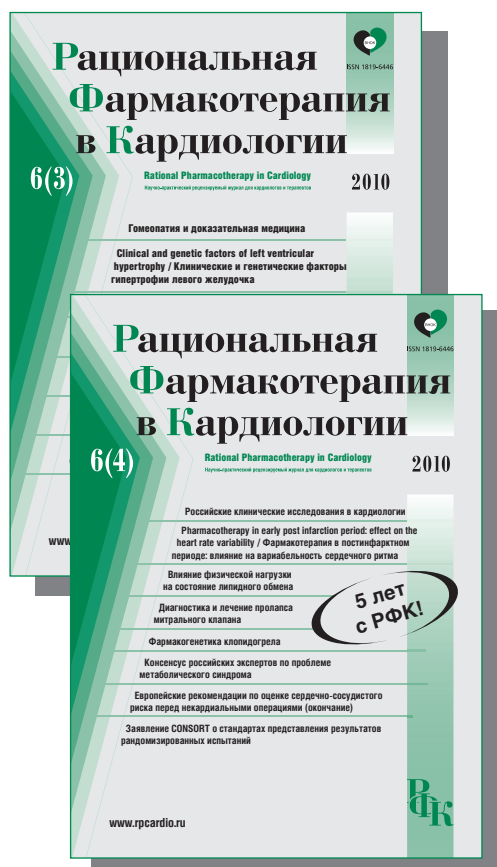
примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заливок). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. Не разрешается использовать 3-D модели для гистограмм. В тексте статьи следует обозначать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.

- 7.8.2. Фотографии должны быть в электронном виде с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Место обрезки на микрофотографии должно показывать только основные поля. Необходимо указать особенности стрелками. Все символы, стрелки и надписи на полутоновых иллюстрациях должны контрастировать с фоном.
- 7.8.3. Надписи на рисунках и фотографиях должны быть достаточного размера, чтобы быть разборчивыми после сжатия для публикации. Оптимальный размер 12 пунктов.
- 7.8.4. Все используемые сокращения должны быть определены или после их первого упоминания в легенде, или в алфавитном порядке в конце каждой легенды. Все используемые символы (стрелки, окружности и т.п.) должны быть объяснены.
- 7.8.5. Если используются данные, публиковавшиеся ранее, желательно* указание на письменное разрешение от издателя.

7.9. Таблицы

- 7.9.1. Таблицы должны быть напечатаны через двойной интервал, иметь номер, соответствующий порядку упоминания в тексте, и название. Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. Данные, представленные в таблицах, не должны дублироваться в тексте или рисунке. В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me; Mo; перцентили и т.д.). Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. При необходимости приводятся пояснительные примечания ниже таблицы.
- 7.9.2. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: *, †, §, ||, ¶, #, **, †† и т.д.
- 7.9.3. Если используются таблицы, публиковавшиеся ранее, желательно* указание на письменное разрешение от издателя.

* выполнение желательных рекомендаций будет способствовать более быстрому редактированию, принятию в печать и публикации представленных материалов.



Уважаемые Читатели!

Кроме подписки на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169) или «Пресса России» (индексы 81306, 81309) Вы можете оформить подписку на 2011 г. через издательство «Столичная Издательская Компания»

Вид подписки	Стоимость подписки на 2011 г. (6 номеров)
Для индивидуальных подписчиков	1020 руб
Для предприятий и организаций	1560 руб

ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

Квитанция



ООО "Столичная Издательская Компания"
(наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

(ИНН получателя платежа)

№ 40702810105000004309

(номер счета получателя платежа)

в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва

(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716

БИК 044525716

подписка на журнал РФК

(наименование платежа)

Дата _____ Сумма платежа: _____ руб. _____ коп.

Кассир

Плательщик (подпись) _____

2011



ПОДПИСКА НА 2011 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на 2011 г. через издательство.

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя.
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон.
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку.
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
 - по почте: **107076 Москва, Стромынка 19-2. ООО «Столичная Издательская Компания»;**
 - по электронной почте (сканированные копии документов): **rpc@sticom.ru.**

По вопросам подписки обращайтесь в издательство «Столичная Издательская Компания»:

Тел. **(495) 585 4415**

E-mail: **rpc@sticom.ru**

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Информация о плательщике:

(Ф.И.О., адрес плательщика)

(ИНН налогоплательщика)

№ _____
(номер лицевого счета (код) плательщика)

На этой стороне бланка Вам надо заполнить только поле

«Индивидуальный»

Анкета читателя

Фамилия.....

Имя.....

Отчество.....

Почтовый индекс.....

Адрес доставки (подробно).....

.....

.....

.....

Контактный телефон с кодом города.....

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций





Эгитромб

клопидогрел таб. 75 мг N14, N28

Я каждого пациента
принимаю близко
к сердцу



Примите
близко к сердцу



Эгитромб (клопидогрел).

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

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

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

Регистрационный номер: ЛСР-001128/09

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



ТРОМБОПОЛ®

Стоп
тромбам!

Свобода
сосудам!



- Профилактика инфаркта миокарда и инсульта
- Две дозы, рекомендованные ВНОК – **75мг** и **150 мг**
- Кишечнорастворимая оболочка